

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»**

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 74

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
академик РАН В.П.Колосов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

И.А.Андриевская, д-р биол. наук
И.В.Довжикова, д-р биол. наук
Н.А.Ишутина, д-р биол. наук
А.Н.Одиреев, д-р мед. наук /отв. секретарь/
Ю.М.Перельман, член-корр. РАН, д-р мед. наук,
проф. /зам. редактора/
А.Г.Приходько, д-р мед. наук
В.П.Самсонов, д-р мед. наук, проф.

Благовещенск 2019

Редакционный совет

М.В.Антонюк, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Б.И.Гельцер, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.А.Гвозденко, д-р мед. наук (г. Владивосток)
В.А.Добрых, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
И.В.Демко, д-р мед. наук, проф. (г. Красноярск)
Г.П. Евсеева, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
Е.Л.Еремин, д-р техн. наук, проф. (г. Благовещенск)
Г.Л.Игнатова, д-р мед. наук, проф. (г. Челябинск)
П.Ф.Кику, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
В.К.Козлов, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
О.А.Лебедько, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
Л.Г.Манакон, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пущино)
А.Б.Пирогов, канд. мед. наук, доц. (г. Благовещенск)
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)
С.С.Целуйко, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Чунцин, КНР)
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Барнаул)

Адрес редакции:

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
Телефон (факс) – (8-4162) 77-28-07
E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru
<http://cfpd.ru>

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.**

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ.
Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе
по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»,
базах данных научных публикаций «Российский индекс научного цитирования», «Киберленинка»,
«Index Copernicus».

Основан в 1998 году

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и
массовых коммуникаций (регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации:

серия ПИ № ФС77-76667 от 26 августа 2019 г.)

Подписной индекс в объединенном каталоге «Роспечать» 18454.

**FEDERAL STATE BUDGETARY
SCIENTIFIC INSTITUTION
FAR EASTERN SCIENTIFIC CENTER OF
PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY
OF RESPIRATION**

BULLETIN

PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION

Issue 74

CHIEF EDITOR

V.P.Kolosov, MD, PhD, DSc, Academician of RAS

ASSOCIATED EDITORS:

I.A.Andrievskaya, PhD, DSc

I.V.Dovzhikova, PhD, DSc

N.A.Ishutina, PhD, DSc

A.N.Odireev, MD, PhD, DSc /Executive Editor/

J.M.Perelman, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding
member of RAS,/Assistant Chief Editor/

A.G.Prihodko, MD, PhD, DSc

V.P.Samsonov, MD, PhD, DSc, Professor

Blagoveshchensk 2019

Editorial Board

- M.V.Antonyuk, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
B.I.Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Vladivostok, Russian Federation*)
T.A.Gvozdenko, MD, PhD, DSc (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.A.Dobrykh, MD, PhD, DSc, Professor (*Khabarovsk, Russian Federation*)
I.V.Demko, MD, PhD, DSc, Professor (*Krasnoyarsk, Russian Federation*)
G.P.Evseeva, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
E.L.Eremin, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
G.L.Ignatova, MD, PhD, DSc, Professor (*Chelyabinsk, Russian Federation*)
P.F.Kiku, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.K.Kozlov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Khabarovsk, Russian Federation*)
O.A.Lebedko, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
L.G.Manakov, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
S.V.Naryshkina, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
V.A.Nevzorova, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
T.P.Novgorodtseva, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
V.I.Novoselov, PhD, DSc, Professor (*Pushchino, Russian Federation*)
A.B.Pirogov, MD, PhD, Associate Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
S.K.Soodaeva, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)
T.M.Sooronbaev, MD, PhD, DSc, Professor (*Bishkek, Kyrgyzstan*)
S.V.Suprun, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
V.I.Trofimov, MD, PhD, DSc, Professor (*St.Petersburg, Russian Federation*)
S.S.Tseluyko, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
B.A.Chernyak, MD, PhD, DSc, Professor (*Irkutsk, Russian Federation*)
X.D.Zhou, MD, PhD, DSc, Professor (*Chongqing, China*)
Ya.N.Shoikhet, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Barnaul, Russian Federation*)

Editorial office:

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Telephon (fax) – (8-4162) 77-28-07

E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru

<http://cfpd.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Б.И.Гельцер, Е.А.Сергеев, В.Ю.Рублев, Е.В.Сергеева, В.Ю.Величкин. Волеми-
ческий и гемодинамический статус па-
циентов с коморбидностью
ишемической болезни сердца и хрони-
ческой обструктивной болезни легких
до и после реваскуляризации миокарда. 8
- В.В.Войцеховский, Т.В.Заболотских,
Е.А.Филатова, А.А.Григоренко,
Н.Д.Гоборов. Особенности коморбид-
ности хронического миелолейкоза и
хронической обструктивной болезни
легких..... 16
- Н.В.Гордеева, И.В.Демко, Е.Е.Корчагин,
И.А.Соловьева, А.Ю.Крапошина,
М.Г.Мамаева, Н.Ю.Павлова,
А.А.Новикова, Е.А.Вербицкая,
Д.А.Аникин. Особенности тяжелого
течения и летальных исходов внеболь-
ничных пневмоний на примере Красно-
ярского края..... 26
- Е.А.Собко, И.В.Демко, А.Ю.Крапошина,
С.А.Егоров, О.П.Ищенко,
И.А.Соловьева, Н.В.Гордеева,
Д.Н.Окулова, Н.С.Смольников,
А.С.Дейхина, А.В.Янкова. Качество
жизни и приверженность к терапии при
бронхиальной астме тяжелого течения. 34
- Ю.В.Квасникова, И.Г.Меньшикова,
Е.В.Магальяс, И.В.Скляр. Диагностика
ранних признаков недостаточности по-
точного кровотока у больных хрониче-
ской обструктивной болезнью лёгких... 40
- Ю.Ю.Щегорцова, В.И.Павленко,
С.В.Нарышкина. Состояние костной
ткани и факторы риска остеопороза у
мужчин, больных хронической об-
структивной болезнью легких..... 45

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- B.I.Geltzer, E.A.Sergeyev, V.Yu.Rublev, E.V.Ser-
geeva, V.Yu.Velichkin. Volemic and hemo-
dynamic status of patients with
comorbidity of coronary heart disease and
chronic obstructive pulmonary disease
before and after myocardial
revascularization
- V.V.Voytsekhovskiy, T.V.Zabolotskikh,
E.A.Filatova, A.A.Grigorenko,
N.D.Goborov. Features of comorbidity of
chronic myeloid leukemia with chronic
obstructive pulmonary disease
- N.V.Gordeeva, I.V.Demko, E.E.Korchagin,
I.A.Soloveva, A.Yu.Kraposhina,
M.G.Mamaeva, N.Yu.Pavlova, A.A.Novi-
kova, E.A.Verbitskaya, D.A.Anikin. Fea-
tures of severe course and fatal outcomes of
community-acquired pneumonia at the ex-
ample of Krasnoyarsk Region
- E.A.Sobko, I.V.Demko, A.Yu.Kraposhina,
S.A.Egorov, O.P.Ischenko, I.A.Soloveva,
N.V.Gordeeva, D.N.Okulova,
N.S.Smolnikov, A.S.Deyhina, A.V.Yankova.
Quality of life and adherence to therapy at
severe bronchial asthma
- Yu.V.Kvasnikova, I.G.Menshikova, E.V.Magalas,
I.V.Sklar. Diagnosis of early signs of renal
blood flow insufficiency in patients with
chronic obstructive pulmonary disease
- Yu.Yu.Shchegortsova, V.I.Pavlenko,
S.V.Naryshkina. Bone tissue condition and
risk factors of osteoporosis in men with
chronic obstructive pulmonary disease

- А.С.Холодов, В.А.Дрозд, К.С.Пикула, К.С.Голохваст.* Исследование гранулометрического состава атмосферной взвеси крупнейших городов Хабаровского края (Хабаровск, Комсомольск-на-Амуре, Советская Гавань и Николаевск-на-Амуре)..... 53
- A.S.Kholodov, V.A.Droz, K.S.Pikula, K.S.Golokhvast.* A study of granulometric composition of atmospheric suspensions of the largest cities in Khabarovsk Krai (Khabarovsk, Komsomolsk-on-Amur, Sovetskaya Gavan and Nikolayevsk-on-Amur)
- А.О.Нестеренко, Е.Д.Целых, Г.П.Евсеева.* Исследование элементного состава биосубстратов в организме подростков разных этнических групп, проживающих на севере Хабаровского края..... 62
- A.O.Nesterenko, E.D.Tselikh, G.P.Evseeva.* Investigation of element composition in biosubstrates in organism of adolescents of different ethnic groups living in the north of Khabarovsk Territory
- Е.И.Яковлев, Г.П.Евсеева, С.В.Пичугина, С.Г.Гандуров, Е.В.Книжникова, В.К.Козлов, С.В.Супрун, О.И.Галянт, Е.В.Ракицкая, О.А.Лебедько.* Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей Приамурья..... 70
- E.I.Yakovlev, G.P.Evseeva, S.V.Pichugina, S.G.Gandurov, E.V.Knizhnikova, V.K.Kozlov, S.V.Suprun, O.I.Galyant, E.V.Rakitskaya, O.A.Lebed'ko.* Epidemiological aspects of congenital malformations of the bronchopulmonary system in children of the Amur Region
- И.В.Жуковец, Т.В.Заболотских, О.Я.Лещенко, И.А.Андриевская, Э.Н.Зарицкая.* Демографический потенциал Амурской области..... 78
- I.V.Zhukovets, T.V.Zabolotskikh, O.Ya.Leshchenko, I.A.Andrievskaya, E.N.Zaritskaya.* Demographic potential of the Amur Region
- И.Н.Гориков, В.П.Колосов, Л.Г.Нахамчен, А.Н.Одиреев, И.А.Андриевская, А.Ф.Попов, А.А.Сергеевич, Т.А.Баталова, Е.А.Бородин, Е.С.Лобанова.* Состояние слизистой оболочки носа и глотки у беременных с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии..... 86
- I.N.Gorikov, V.P.Kolosov, L.G.Nakhamchen, A.N.Odireev, I.A.Andrievskaya, A.F.Popov, A.A.Sergievich, T.A.Batalova, E.A.Borodin, E.S.Lobanova.* The condition of the mucous membrane of the nose and pharynx in pregnant women with chronic simple bronchitis in remission
- Н.Н.Дорофиевко.* Роль оксида азота и нитрит-аниона в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при обострении цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности. 92
- N.N.Dorofienko.* The role of nitric oxide and nitrite-anion in the development of endothelial dysfunction of umbilical cord vessels in the exacerbation of cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy
- Н.В.Коришунова, Е.А.Литовченко, Е.Ю.Недоступова, О.В.Юречко, О.А.Гнитюк.* Анализ эффективности антиокислительной системы при адаптогенном питании и общем охлаждении организма..... 98
- N.V.Korshunova, E.A.Litovchenko, E.Yu.Nedostupova, O.V.Yurechko, O.A.Gnitjuk.* Analysis of the effectiveness of the antioxidant system in adaptogenic nutrition and general cooling of the organism

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Л.А.Носаль, Н.В.Симонова, В.А.Доровских, Р.А.Анохина, М.А.Штарберг, Т.В.Заболотских.* Результаты исследования параметров про- и антиоксидантной системы у больных эпилепсией детей..... 104

ОБЗОРЫ

- Н.Г.Приходько.* Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности..... 111
- И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов.* Современные представления о роли каналов с транзиторным рецепторным потенциалом в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы)..... 119

EXPERIENCE EXCHANGE

- L.A.Nosal', N.V.Simonova, V.A.Dorovskikh, R.A.Anokhina, M.A.Shtarberg, T.V.Zabolotskikh.* Results of study of pro- and antioxidant system parameters in children with epilepsy

REVIEWS

- N.G.Prikhodko.* The role of growth factors in trophoblast invasion and their association with the pathological course of pregnancy
- I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov.* Modern concepts of the role of transient receptor potential channels in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis (review)

УДК(616.24-008.811.6-036.12+616.12-005.4)616-089.85

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15

ВОЛЕМИЧЕСКИЙ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ДО И ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Б.И.Гельцер¹, Е.А.Сергеев¹, В.Ю.Рублев¹, Е.В.Сергеева², В.Ю.Величкин¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины,
690920, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

РЕЗЮМЕ. Введение. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) существенно ухудшает клиническое течение этих патологий, что определяет необходимость тщательного гемодинамического мониторинга при коронарном шунтировании (КШ). **Цель.** Оценка параметров центральной и легочной гемодинамики в процессе выполнения КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ. **Материалы и методы.** Обследовано две группы больных ИБС до и после КШ. В первую группу вошло 11 больных с ИБС в сочетании с ХОБЛ II-III степени тяжести вне обострения, во вторую – 29 больных ИБС без легочной патологии. Волюметрические и гемодинамические показатели измеряли методом транспульмональной термодилуции с использованием монитора Dräger Delta XL и модуля Pulsion PiCCO Plus (Германия) на трех этапах исследования: после начала искусственной вентиляции легких; завершения процедуры ИК; через 24 часа после ИК. **Результаты.** Для больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ был характерен определенный набор волемических и гемодинамических параметров, отличающий их от лиц с ИБС без легочной патологии. В раннем послеоперационном периоде это проявлялось формированием гипокинетического типа кровообращения, повышением системного сосудистого сопротивления, менее заметным снижением глобального конечного диастолического объема, внутригрудного и легочного объемов крови. Кроме того, у больных с кардио-респираторной коморбидностью фиксировались максимальные значения индексов внесосудистой воды в легких и проницаемости легочных сосудов. Своевременная диагностика этих нарушений способствовала восстановлению легочной гемодинамики и водного баланса. **Заключение.** При проведении КШ у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ целесообразно использовать метод транспульмональной термодилуции, что обеспечивает более точный контроль за гемодинамикой и персонализированный подход к коррекции ее нарушений.

Ключевые слова: транспульмональная термодилуция, коронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких.

VOLEMIC AND HEMODYNAMIC STATUS OF PATIENTS WITH COMORBIDITY OF CORONARY HEART DISEASE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BEFORE AND AFTER MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

B.I.Geltzer¹, E.A.Sergeyev¹, V.Yu.Rublev¹, E.V.Sergeeva², V.Yu.Velichkin¹

¹Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai,
690920, Russian Federation

Контактная информация

Евгений Александрович Сергеев, врач анестезиолог-реаниматолог медицинского центра, аспирант, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690920, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeny A. Sergeyev, MD, Anesthesiologist-resuscitator of the FEFU Medical Center, Postgraduate student, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai, 690920, Russian Federation; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Для цитирования:

Гельцер Б.И., Сергеев Е.А., Рублев В.Ю., Сергеева Е.В., Величкин В.Ю. Волемический и гемодинамический статус пациентов с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких до и после реваскуляризации миокарда // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.74. С.8–15 DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15

For citation:

Geltzer B.I., Sergeyev E.A., Rublev V.Yu., Sergeeva E.V., Velichkin V.Yu. Volemic and hemodynamic status of patients with comorbidity of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease before and after myocardial revascularization. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:8–15 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-8-15

²Pacific State Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary heart disease (CHD) significantly worsens the clinical course of these pathologies, which determines the need for careful hemodynamic monitoring during coronary artery bypass grafting (CABG). **Aim.** To evaluate the parameters of central and pulmonary hemodynamics during the performance of CABG under conditions of cardiopulmonary bypass (CPB) in patients with comorbidity of IHD and COPD. **Materials and methods.** Two groups of patients with IHD before and after CABG were examined. The first group included 11 patients with coronary heart disease in combination with COPD II-III severity without exacerbation, the second group included 29 patients with coronary heart disease without pulmonary pathology. Volumetric and hemodynamic parameters were measured by transpulmonary thermodilution using a Dräger Delta XL monitor and the Pulsion PiCCO Plus module (Germany) at three stages of the study: after the start of artificial lung ventilation; completion of the CPB procedure; 24 hours after IR. **Results.** For patients with comorbidity of coronary heart disease and COPD, a specific set of volumetric and hemodynamic parameters was characteristic that distinguishes them from persons with coronary artery disease without pulmonary pathology. In the early postoperative period, this was manifested by the formation of a hypokinetic type of blood circulation, an increase in systemic vascular resistance, a less noticeable decrease in the global final diastolic volume, intrathoracic and pulmonary blood volumes. In addition, in patients with cardio-respiratory comorbidity, the maximum values of the indices of extravascular water in the lungs and permeability of the pulmonary vessels were recorded. Timely diagnosis of these disorders contributed to the restoration of pulmonary hemodynamics and water balance. **Conclusion.** When conducting CABG in patients with comorbidity of IHD and COPD, it is advisable to use the method of transpulmonary thermodilution, which provides more accurate control of hemodynamics and a personalized approach to correcting its disorders.

Key words: transpulmonary thermodilution, coronary artery bypass grafting, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease.

По данным Всемирной организации здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующие позиции среди причин смертности населения [5]. Вместе с тем, совершенствование технологий хирургического лечения ИБС привело к существенному увеличению продолжительности жизни и повышению её качества у данной категории пациентов [4]. В настоящее время в Российской Федерации ежегодно выполняется до 36 тысяч коронарных шунтирований (КШ), в связи с чем постоянно возрастает интерес к изучению роли факторов, влияющих на риск развития неблагоприятных исходов реваккуляризации миокарда. К таким факторам относят различные клинические варианты коморбидности ИБС, среди которых особая роль принадлежит хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [2]. Это обусловлено нарастающей распространенностью данной патологии и высокими показателями ее сочетания с ИБС, которые среди лиц старших возрастных групп достигают 62%. При этом уровень смертности больных с кардиореспираторной коморбидностью превышает 50% [6, 10]. С использованием шкалы SYNTAX-II было показано, что вероятность осложнений в течение госпитального периода после реваккуляризации миокарда у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС увеличивается в 2 раза [15]. В других исследованиях было установлено, что риск смерти после КШ у этой категории больных по сравнению с контрольной группой возрастает в 1,4-1,8 раза [11]. Высокая вероятность неблагоприятных госпитальных исходов после КШ при коморбидности ХОБЛ и ИБС определяет необходимость тщательного гемодинамического мониторинга в пери-, интра- и раннем послеоперационном периодах [7]. В повседневной клинической практике в качестве

рутинных методов оценки физиологических функций организма в процессе хирургического вмешательства и послеоперационном периоде обычно используют электрокардиографию, пульсоксиметрию, неинвазивный и инвазивный мониторинг артериального давления. Вместе с тем, полноценная клиническая характеристика функционального состояния системы кровообращения в этих случаях ограничена из-за недостаточной информативности используемых методов [7]. В ряде работ показано, что результативность ранней диагностики острых нарушений кровообращения в госпитальном периоде существенно повышается при использовании современных технологий волюметрического и гемодинамического мониторинга [7, 8]. К таким методам относят транспульмональную термодилуцию, с помощью которой возможно в реальном времени оценить волюметрический и гемодинамический статус пациентов и осуществить его своевременную коррекцию. Кроме того, данная технология позволяет верифицировать нарушения легочного кровотока на капиллярном уровне и прогнозировать развитие острых повреждений легких, которые могут маскироваться латентным периодом или клиническими проявлениями ХОБЛ [3, 16].

Цель исследования состояла в оценке параметров центральной и легочной гемодинамики с использованием метода транспульмональной термодилуции в процессе выполнения КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Проспективное контролируемое клиническое исследование было проведено на базе отделения анесте-

зиологии, реанимации и интенсивной терапии Медицинского Центра Дальневосточного федерального университета (ДВФУ). В исследование было включено 40 больных (29 мужчин и 11 женщин) с ИБС в возрасте от 53 до 77 лет (с медианой 66 лет), поступивших в стационар для планового КШ. Среди больных было выделено 2 группы, первую из которых составили 11 больных (4 женщины и 7 мужчин) с ИБС в сочетании с ХОБЛ II-III степени тяжести вне обострения, а вторую – 29 больных (4 женщины и 25 мужчин) с ИБС без легочной патологии. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании с использованием инвазивных методов инструментальной оценки гемодинамики. Все протоколы и процедуры были одобрены локальным этическим комитетом Школы Биомедицины ДВФУ.

Вводная анестезия выполнялась комбинацией пропофола и фентанила с миорелаксацией рокурнием бромидом. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась в протективном режиме с поддержанием дыхательного объема 6-8 мл/кг и оптимальным давлением в конце выдоха 5-8 см вод. ст. В процессе операции анестезия обеспечивалась севофлураном 1,5-2 об%, фентанилом в дозе 1,5-2 мкг/кг/час, а миорелаксация – рокурнием бромидом в дозе 0,1 мг/кг/час. ИК осуществлялось на аппарате Stokert S5 (Германия) в непальпирующем режиме с перфузионным индексом 2,5 л/мин/м². Показатели центральной гемодинамики и легочной волнометрии регистрировались методом транспульмональной термодилуции с использованием монитора Dräger Delta XL с модулем Pulsion PiCCO Plus (Германия) после предварительной катетеризации плечевой артерии катетером из набора PV2015L20 (Германия). Длительность нахождения катетера в плечевой артерии составляла 3 суток. В качестве холодого индикатора использовался охлажденный до 0°C физиологический раствор натрия хлорида в объеме 20 мл. При калибровке модуля выполнялось 3 последовательных термодилуции. Регистрировали следующие параметры: сердечный индекс (СИ), индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС), глобальный конечный диастолический объем (ГКДО), внутригрудной объем крови (ВГОК), индекс ВГОК (ИВГОК), внесосудистая вода легких (ВСВЛ) и индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС). Легочный объем крови (ЛОК) рассчитывался по формуле $ЛОК = ГКДО - ВСВЛ$, а ИПЛС – по формуле $ВСВЛ / ЛОК$ [7]. Осуществлялся также мониторинг стандартных интраоперационных показателей. Регистрацию и анализ волевических и гемодинамических индикаторов проводили на трёх этапах исследования: непосредственно после интубации трахеи и начала ИВЛ (I этап); после завершения процедуры ИК (II этап); через 24 часа после оперативного

вмешательства (III этап).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2016) в среде операционной системы Windows 10. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в анализируемых группах проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Статистически значимые различия в связанных группах «до–после» между количественными параметрами, соответствующими нормальному распределению, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, для неправильно распределенных данных использовался непараметрический метод Манна-Уитни. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что на всех этапах наблюдения, у пациентов обеих групп показатель СИ соответствовал нормативным значениям (3-5 л/мин/м²) и не отличался существенной динамикой. Вместе с тем, через 24 часа после операции уровень данного показателя у больных первой группы был достоверно ниже, чем во второй. В целом, характер изменения СИ при коморбидности ХОБЛ и ИБС определялся тенденцией к формированию гипокинетического типа кровообращения, которая была более заметной на последнем этапе исследования (табл.). Уровень ИССС у лиц первой и второй групп до перевода на ИК превышал нормативные значения (1200-2000 дин·с·см⁵/м²), но достоверно между собой не различался. У больных ИБС без легочной патологии после отхода от ИК и через 24 часа после КШ значения ИССС составляли по отношению к исходному уровню, соответственно, 70 и 68%, что указывало на адекватный вазодилатационный потенциал периферического артериального русла, снижение постнагрузки на левый желудочек сердца и улучшение его сократительной функции уже в первые сутки после реваскуляризации миокарда.

У больных первой группы показатель ИССС в послеоперационном периоде существенно не отличался от исходного уровня и на 15% превышал верхнюю границу его нормативных значений. При этом он был в 1,3 раза выше аналогичного показателя, зафиксированного среди лиц второй группы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что восстановление коронарного кровотока у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ в раннем послеоперационном периоде не приводит к снижению постнагрузки на миокард, что может быть обусловлено сохраняющейся вазоконстрикцией периферического артериального русла и более низким кардиальным резервом.

Таблица

Волемические и гемодинамические показатели у больных ИБС до и после КШ (М±m)

Показатели	Этапы исследования			p	
	I	II	III		
СИ, л/мин/м ²	$\frac{3,24 \pm 0,23^1}{3,29 \pm 0,14^4}$	$\frac{2,98 \pm 0,21^2}{3,12 \pm 0,09^5}$	$\frac{2,91 \pm 0,18^3}{3,31 \pm 0,08^6}$	$p_{1-4}=0,8936$ $p_{2-5}=0,6053$ $p_{3-6}=0,0053$ $p_{1-2}=0,4522$ $p_{1-3}=0,2345$	$p_{2-3}=0,8126$ $p_{4-5}=0,2632$ $p_{4-6}=0,8681$ $p_{5-6}=0,1377$
ИССС, дин×с×см ⁵ /м ²	$\frac{2320,83 \pm 276,65^1}{2315,03 \pm 117,47^4}$	$\frac{2286,67 \pm 208,73^2}{1764,36 \pm 85,92^5}$	$\frac{2294 \pm 150,47^3}{1751,88 \pm 78,82^6}$	$p_{1-4}=0,9848$ $p_{2-5}=0,0246$ $p_{3-6}=0,0091$ $p_{1-2}=0,9413$ $p_{1-3}=0,9365$	$p_{2-3}=0,9687$ $p_{4-5}=0,0001$ $p_{4-6}=0,0002$ $p_{5-6}=0,7674$
ГКДО, мл	$\frac{1581,17 \pm 68,98^1}{1818,47 \pm 69,75^4}$	$\frac{1504 \pm 106,62^2}{1566,38 \pm 49,89^5}$	$\frac{1402,33 \pm 103,06^3}{1538,38 \pm 59,65^6}$	$p_{1-4}=0,0030$ $p_{2-5}=0,5456$ $p_{3-6}=0,5366$ $p_{1-2}=0,2629$ $p_{1-3}=0,3084$	$p_{2-3}=0,5752$ $p_{4-5}=0,0012$ $p_{4-6}=0,0021$ $p_{5-6}=0,5338$
ВГОК, мл	$\frac{1973,33 \pm 87,82^1}{2235,03 \pm 90,91^4}$	$\frac{1880 \pm 133,42^2}{1958,41 \pm 62,35^5}$	$\frac{1753,17 \pm 68,8^3}{1923,47 \pm 64,56^6}$	$p_{1-4}=0,0450$ $p_{2-5}=0,6203$ $p_{3-6}=0,4100$ $p_{1-2}=0,2867$ $p_{1-3}=0,3207$	$p_{2-3}=0,5760$ $p_{4-5}=0,0079$ $p_{4-6}=0,0075$ $p_{5-6}=0,5343$
ИВГОК, мл/м ²	$\frac{1186 \pm 79,03^1}{1337,41 \pm 50,31^4}$	$\frac{1119,17 \pm 71,1^2}{1133,38 \pm 35,51^5}$	$\frac{1182,67 \pm 94,81^3}{1100,09 \pm 41,17^6}$	$p_{1-4}=0,0024$ $p_{2-5}=0,8768$ $p_{3-6}=0,6018$ $p_{1-2}=0,7587$ $p_{1-3}=0,4267$	$p_{2-3}=0,4854$ $p_{4-5}=0,0018$ $p_{4-6}=0,0009$ $p_{5-6}=0,6490$
ВСВЛ, мл	$\frac{762,5 \pm 108,57^1}{747,97 \pm 64,68^4}$	$\frac{862,5 \pm 93,02^2}{756,15 \pm 37,82^5}$	$\frac{565,5 \pm 48,38^3}{621,67 \pm 27,58^6}$	$p_{1-4}=0,9288$ $p_{2-5}=0,2866$ $p_{3-6}=0,4220$ $p_{1-2}=0,4873$ $p_{1-3}=0,1180$	$p_{2-3}=0,0310$ $p_{4-5}=0,9104$ $p_{4-6}=0,0813$ $p_{5-6}=0,0019$
ИВСВЛ, мл/кг	$\frac{12 \pm 0,64^1}{8 \pm 0,63^4}$	$\frac{13,67 \pm 0,28^2}{10,5 \pm 0,14^5}$	$\frac{9,17 \pm 0,45^3}{7,83 \pm 0,38^6}$	$p_{1-4}=0,0243$ $p_{2-5}=0,0264$ $p_{3-6}=0,0464$ $p_{1-2}=0,4886$ $p_{1-3}=0,1032$	$p_{2-3}=0,0445$ $p_{4-5}=0,7303$ $p_{4-6}=0,1043$ $p_{5-6}=0,0024$
ЛОК, мл	$\frac{395,33 \pm 17,24^1}{466 \pm 20,12^4}$	$\frac{376 \pm 26,8^2}{392,67 \pm 12,82^5}$	$\frac{350,83 \pm 25,84^3}{382,64 \pm 15,17^6}$	$p_{1-4}=0,0148$ $p_{2-5}=0,6130$ $p_{3-6}=0,4073$ $p_{1-2}=0,2687$ $p_{1-3}=0,3111$	$p_{2-3}=0,5795$ $p_{4-5}=0,0008$ $p_{4-6}=0,0015$ $p_{5-6}=0,5362$
ИПЛС (ВСВЛ/ЛОК), у.е.	$\frac{1,94 \pm 0,12^1}{1,22 \pm 0,14^4}$	$\frac{2,32 \pm 0,25^2}{1,68 \pm 0,12^5}$	$\frac{1,62 \pm 0,1^3}{1,47 \pm 0,13^6}$	$p_{1-4}=0,0400$ $p_{2-5}=0,0454$ $p_{3-6}=0,3763$ $p_{1-2}=0,3779$ $p_{1-3}=0,1868$	$p_{2-3}=0,0316$ $p_{4-5}=0,0024$ $p_{4-6}=0,5826$ $p_{5-6}=0,0444$

Примечание: в числителе – показатели первой группы, в знаменателе – второй; p_{1-6} – достоверность различий между группами на этапах исследования; СИ – сердечный индекс; ИПСС – индекс периферического сосудистого сопротивления; ГКДО – глобальный конечно-диастолический объем; ВГОК – внутригрудной объем крови; ИВГОК – индекс внутригрудного объема; ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких; ВСВЛ – внесосудистая вода легких; ЛОК – легочный объем крови; ИПЛС – индекс проницаемости легочных сосудов.

В настоящее время измерение ГКДО и ВГОК относят к наиболее точным методам мониторинга статической преднагрузки на сердце. При этом ГКДО характеризует общий объем всех камер сердца [8]. В нашем исследовании до перевода на ИК данные показатели у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ были достоверно ниже, чем у больных ИБС без легочной патологии. Указанные изменения объемных показателей могут быть следствием, как ограничения венозного возврата к сердцу в результате хронической левожелудочковой недостаточности, так и повышения легочного сосудистого сопротивления и легочной гипертензии, индуцированных ремоделированием легочной ткани и ее сосудистой системы при ХОБЛ. Вероятность реализации этих механизмов подтверждал и показатель ЛОК, уровень которого при сочетании ХОБЛ и ИБС сокращался на 18% по сравнению с больными без легочной патологии. Кроме того, более низкие значения ГКДО при респираторно-кардиальной коморбидности могут ассоциироваться с преимущественно рестриктивным типом диастолической дисфункции сердца, сокращающей объем его кровенаполнения у данной категории больных. Вместе с тем, необходимо отметить, что показатель ИВГОК у пациентов первой и второй групп превышал верхнюю границу референсных значений (на 18,6 и 33,7%, соответственно), что указывало на возрастающую преднагрузку на миокард. Динамика объемных показателей в послеоперационном периоде характеризовалась их снижением, выраженность которого отличалась в отдельных группах. Так, у пациентов с коморбидностью ИБС и ХОБЛ после проведения оперативного лечения и оптимизации инфузионной терапии, значения ГКДО, ВГОК и ЛОК сократились в среднем на 12,5%, что указывало на незначительное снижение преднагрузки на сердце. У больных ИБС без легочной патологии отмечалась более заметная динамика этих параметров. После операции ГКДО снизился на 18%, ВГОК – на 16%, ИВГОК – на 21,5%, ЛОК – на 22%, что отражает более благоприятное течение раннего послеоперационного периода и меньший риск острых нарушений кровообращения у этой категории больных.

В ряде исследований доказано, что прямое измерение внесосудистой воды легких позволяет на ранних этапах оценить проницаемость легочных капилляров и предупредить развитие отека легких [16]. До оперативного лечения этот показатель в обеих группах достоверно превышал нормативные значения, что свидетельствовало о гемодинамических признаках правожелудочковой недостаточности [8]. После отхода от ИК у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС показатель ВСВЛ повысился на 13%, а у пациентов с ИБС без легочной патологии он не отличался от исходного уровня. Указанные изменения можно объяснить ремоделированием сосудистой системы легких с повышением проницаемости артериального и венозного русла при коморбидности ХОБЛ и ИБС. Кроме того, гемодина-

мические нарушения в малом круге кровообращения у этой категории больных ассоциируются с артериальной и венозной легочной гипертензией, формированию которой способствует диастолическая и систолическая дисфункция левого желудочка, что подтверждают показатели ГКДО и ИВГОК [12]. В патогенезе увеличения внесосудистой жидкости легких у данной когорты пациентов важную роль играет синдром реперфузии легких [3]. Согласно рандомизированным клиническим исследованиям, главной причиной развития этого синдрома является гипоперфузия легких, развивающаяся на фоне ИК. К неблагоприятным факторам, способствующим накоплению внесосудистой жидкости в респираторной системе, относят также вскрытие плевральных полостей, развитие системного воспалительного ответа во время ИК, избыточную трансфузионную терапию и ателектазирование базальных отделов легких [16].

По мнению ряда авторов, клиническая интерпретация абсолютных значений ВСВЛ менее информативна, чем ИВСВЛ [9]. Данный индекс является более чувствительным маркером для выявления субклинического отека легких у пациентов с нарушениями диастолической и систолической функции миокарда. Кроме того, ИВСВЛ считается более информативным предиктором устойчивого или транзиторного повышения легочного капиллярного давления [13]. В нашем исследовании, при коморбидности ИБС и ХОБЛ, значение ИВСВЛ было исходно выше нормативных значений (3-7 мл/кг) и в 1,5 раза превышало показатели больных второй группы. После отхода от ИК в обеих группах сравнения тенденция к накоплению свободной жидкости в легких сохранялась, но у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ИБС она была менее заметной (14 и 31%, соответственно). Согласно литературным данным, увеличение индекса более 10 мл/кг является предиктором субклинического отека легких [14, 16]. Для коррекции легочной гиперволеии у данной когорты больных нами использовались петлевые диуретики. Через 24 часа после оперативного и медикаментозного лечения у пациентов с коморбидностью ИБС и ХОБЛ отмечалась положительная динамика легочной волеии: ИВСВЛ снизился на 24%, но превышал верхнюю границу его референсного уровня на 31%. Уровень ИВСВЛ у пациентов с ИБС без легочной патологии через 24 часа после операции приближался к нормативным значениям (7,83 и 7 мл/кг, соответственно). Эти данные свидетельствуют о более высоком темпе восстановления легочного кровообращения у лиц второй группы.

Для более точного и раннего распознавания кардиогенного и не кардиогенного отека легких существенную поддержку может оказать оценка показателя ИПЛС [14]. Выраженный в условных единицах, данный индикатор может значительно (более 3 у.е.) повышаться при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), но оставаться в пределах референсных значе-

ний (1-3 у.е.) при кардиогенном отеке легких [13]. Кроме того, увеличение ИПЛС может свидетельствовать о синдроме «капиллярной утечки легких», что требует своевременного ограничения инфузионной терапии и назначения петлевых диуретиков [13, 14]. В нашем исследовании, до оперативного лечения ИПЛС у больных первой группы был достоверно выше, чем во второй ($p=0,04$), что указывало на исходно более высокую проницаемость легочных сосудов, обусловленную влиянием патогенетических факторов ХОБЛ. При отхождении от ИК у пациентов с респираторно-кардиальной коморбидностью отмечалась тенденция к дальнейшему повышению ИПЛС, а у больных с ИБС без легочной патологии он достоверно увеличивался (на 38%, $p=0,0024$). Тем не менее, уровень данного показателя у больных ХОБЛ на этом этапе исследования достигал максимальных значений с последующим снижением до уровня лиц второй группы через 24 часа после КШ. Полученные результаты свидетельствуют о том, что факторы кардиохирургического стресса, в том числе ИК, являются дополнительными триггерами, запускающими каскады патофизиологических реакций, которые реализуются через системный воспалительный ответ, оксидативный стресс, избыточный протеолиз и другие типовые патологические процессы, повышающие проницаемость легочных сосудов и риск интра- и послеоперационных осложнений [1].

Таким образом, использование волюметрического

и гемодинамического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при КШ позволяет комплексно оценить показатели центрального и легочного кровообращения в динамике операционного и послеоперационного периодов. Роль этих исследований особенно возрастает при коморбидности ИБС и ХОБЛ, которая проявляется значительным ухудшением гемодинамического статуса пациентов. В этих случаях тщательный контроль за физиологическими функциями существенно повышает результативность КШ, снижает риск осложнений и увеличивает продолжительность жизни больных.

Информация о грантах

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 18-29-03131 и 19-29-01077.

Information about grants

The work was carried out with partial financial support of the RFBR in the framework of scientific projects No. 18-29-03131 and 19-29-01077.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова Э.Б., Марданов Б.У., Мамедов М.Н. Влияние соматической коморбидной патологии на течение ишемической болезни сердца // Российский кардиологический журнал. 2017. Т.22, №9. С.55–59. doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-55-59
2. Барбараш О.Л., Жидкова И.И., Шибанова И.А., Иванов С.В., Сумин А.Н., Самородская И.В., Барбараш Л.С. Влияние коморбидной патологии и возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т.18, №2. С.58–64. doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64
3. Бобер В.В., Домнин С.Е., Пичугин В.В. Защита легких при операциях с искусственным кровообращением // Медицинский альманах. 2017. №3(48). С.123–127.
4. Бокерия О. Л., Биниашвили М. Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца // Анналы аритмологии. 2013. Т.10, №2. С.69–79.
5. Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование // Терапевтический архив. 2017. Т.89, № 9. С.53–59. doi: 10.17116/terarkh201789953-59
6. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н., Заяц Ю.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности // Терапевтический архив. 2018. Т.19, №3. С.81–88. doi: 10.26442/terarkh201890381-88
7. Киров М.Ю., Ленькин А.И., Кузьков В.В. Применение волюметрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах // Общая реаниматология. 2005. Т.1, №6. С.70–79. doi: 10.15360/1813-9779-2005-6-70-79
8. Козлов И.А., Романов А.А. Биомеханика дыхания, внутрилегочная вода и оксигенирующая функция лёгких во время неосложнённых операций с искусственным кровообращением // Общая реаниматология. 2007. Т.3, №3. С.17–22. doi: 10.15360/1813-9779-2007-3-17
9. Кузьков В.В., Суборов Е.В., Фот Е.В., Родионова Л.Н., Соколова М.М., Лебединский К.М., Киров М.Ю. Послеоперационные дыхательные осложнения и ОРДС легче предупредить, чем лечить // Анестезиология и реаниматология. 2016. Т.61, №6. С.461–468. doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-461-468

10. Campo G., Pavasini R., Malagù M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015. Vol.29, № 2. P.147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y
11. Didenko D., Rasputina L., Mostovoy Y., Cherepii N. Comorbidity in patients with IHD – the prevalence of COPD // *Eur. Respir. J.* 2016. Vol.48, Suppl.60. PA1119. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1119
12. Grippi M.A. Pulmonary pathophysiology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1996.
13. Hilty M.P., Franzen D.P., Wyss C., Biaggi P., Maggiorini M. Validation of transpulmonary thermodilution variables in hemodynamically stable patients with heart diseases // *Ann. Intensive Care.* 2017. Vol.7, №1. P.86. doi: 10.1186/s13613-017-0307-0
14. Jozwiak M., Teboul J.L., Monnet X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications // *Ann. Intensive Care.* 2015. Vol.5, №1. P.38. doi:10.1186/s13613-015-0081-9
15. Kurniawan E., Ding F.H., Zhang Q., Yang Z.K., Hu J., Shen W.F., Zhang R.Y. Predictive value of SYNTAX score II for clinical outcomes in octogenarian undergoing percutaneous coronary intervention // *J. Geriatr. Cardiol.* 2016. Vol. 13, №9. P. 733–739. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.014
16. Tagami T., Ong M.E.H. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018. Vol.24, №3. P.209–215. doi:10.1097/MCC.0000000000000503

REFERENCES

1. Akhmedova E.B., Mardanov B.U., Mamedov M.N. Influence of somatic comorbidity on the course of coronary heart disease. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2017;22(9):55–59 (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2017-9-55-59
2. Barbarash O.L., Zhidkova I.I., Shibanova I.A., Ivanov S.V., Sumin A.N., Samorodskaya I.V., Barbarash L.S. The impact of comorbidities and age on the nosocomial outcomes of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2019;18(2):58–64 (in Russian). doi: 10.15829/1728-8800-2019-2-58-64
3. Bober V.V., Domnin S.E., Pichugin V.V. Protection of lungs in the course of surgeries with artificial blood circulation. *Meditinskiy al'manakh* 2017; 3(48): 123–127 (in Russian).
4. Bokeria O.L., Biniashvili M.B. Sudden cardiac death and coronary heart disease. *Annaly aritmologii* 2013;10(2): 69–79 (in Russian).
5. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N., Yakushin S.S., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Barbarash O.L. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Terapevticheskiy arkhiv* 2017; 89(9):53–59 (in Russian). doi: 10.17116/terarkh201789953-59
6. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N., Zayats Yu.V. Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular diseases: functional and clinical aspect of comorbidity. *Terapevticheskiy arkhiv* 2018; 19(3):81–88 (in Russian). doi: 10.26442/terarkh201890381-88
7. Kirov M.Y., Lenkin A.I., Kuzkov V.V. Use of transpulmonary thermodilution-based volumetric monitoring during cardiosurgical interventions. *Obshchaya reanimatologiya* 2005;1(6):70–79 (in Russian). doi: 10.15360/1813-9779-2005-6-70-79
8. Kozlov I.A., Romanov A.A. Respiratory biomechanics, intrapulmonary water, and pulmonary oxygenizing function during uncomplicated operations under extracorporeal circulation. *Obshchaya reanimatologiya* 2007;3(3):17–22 (in Russian). doi: 10.15360/1813-9779-2007-3-17
9. Kuz'kov V.V., Suborov E.V., Fot E.V., Rodionova L.N., Sokolova M.M., Lebedinskiy K.M., Kirov M.Ju. Postoperative respiratory complications and acute respiratory distress syndrome - better prevent than treat! *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2016;61(6):461–468 (in Russian). doi: 10.18821/0201-7563-2016-6-461-468
10. Campo G., Pavasini R., Malagù M., Mascetti S., Biscaglia S., Ceconi C., Papi A., Contoli M. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29(2):147–157. doi: 10.1007/s10557-014-6569-y
11. Didenko D., Rasputina L., Mostovoy Y., Cherepii N. Comorbidity in patients with IHD - the prevalence of COPD. *Eur. Respir. J.* 2016;48(Suppl.60):PA1119. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1119
12. Grippi M.A. Pulmonary pathophysiology. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1996.
13. Hilty M.P., Franzen D.P., Wyss C., Biaggi P., Maggiorini M. Validation of transpulmonary thermodilution variables in hemodynamically stable patients with heart diseases. *Ann. Intensive Care* 2017;7(1):86. doi: 10.1186/s13613-017-0307-0
14. Jozwiak M., Teboul J.L., Monnet X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann. Intensive Care* 2015;5(1):38. doi: 10.1186/s13613-015-0081-9
15. Kurniawan E., Ding F. H., Zhang Q., Yang Z. K., Hu J., Shen W. F., Zhang R. Y. Predictive value of SYNTAX score II for clinical outcomes in octogenarian undergoing percutaneous coronary intervention. *J. Geriatr. Cardiol.* 2016;13

(9):733–739. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.09.014

16. Tagami T., Ong M.E.H. Extravascular lung water measurements in acute respiratory distress syndrome: why, how, and when? *Curr. Opin. Crit. Care* 2018; 24(3):209–215. doi: 10.1097/MCC.0000000000000503

Информация об авторах:

Борис Израйлевич Гельцер, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор департамента клинической медицины, Школа Биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Евгений Александрович Сергеев, врач анестезиолог-реаниматолог медицинского центра ДВФУ, аспирант, Школа Биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Владислав Юрьевич Рублев, врач сердечно-сосудистый хирург, аспирант, Школа Биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7620-4454>

Елена Васильевна Сергеева, ассистент Института педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4465-3471>

Вячеслав Юрьевич Величкин, врач анестезиолог-реаниматолог медицинского центра ДВФУ, Школа Биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-0966>

Author information:

Boris I. Geltzer, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Director of the Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Evgeny A. Sergeyev, MD, Anesthesiologist-resuscitator of the FEFU Medical Center, Postgraduate student, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-7070>; e-mail: sergeev.ea@dvfu.ru

Vladislav Yu. Rublev, MD, Cardiovascular surgeon, Postgraduate student of the School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7620-4454>

Elena V. Sergeeva, MD, Assistant of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4465-3471>

Vyacheslav Yu. Velichkin, MD, Anesthesiologist-resuscitator of the FEFU Medical Center, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-0966>

Поступила 24.09.2019
Принята к печати 05.11.2019

Received September 24, 2019
Accepted November 05, 2019

УДК 616.24-008.811.6-036.12+616.155.392.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-16-25

ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В.В.Войцеховский¹, Т.В.Заболотских¹, Е.А.Филатова², А.А.Григоренко³, Н.Д.Гоборов¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная
клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной
онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить особенности коморбидности хронического миелолейкоза (ХМЛ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Обследованы 10 больных ХМЛ с сопутствующим заболеванием – ХОБЛ. У всех в анамнезе отмечалось длительное курение, индекс курящего человека (ИКЧ) – $31,8 \pm 5,7$ пачка/лет. Терапия ХМЛ проводилась ингибитором тирозинкиназ первого поколения иматинибом. В соответствии с классификацией тяжести ХОБЛ (GOLD 2011) в основной группе диагностировано 6 больных II стадии и 4 больных III стадии. Контрольная группа – 20 человек без гематологической, бронхолегочной и кардиологической патологии, не курящие, по полу и возрасту соответствующие больным ХМЛ. Во вторую контрольную группу включено 20 больных ХОБЛ без сопутствующего гемообластоза: 13 – со II стадией, 7 – с III стадией ХОБЛ, у всех пациентов в анамнезе отмечалось длительное курение, ИКЧ составил $31,9 \pm 5,0$ пачка/лет. Третья контрольная группа состояла из 20 больных ХМЛ без сопутствующей бронхолегочной патологии. Всем включенным в исследование проводилась спирография, исследование газового состава крови, рентгенологические, бронхоскопическое исследование, комплексное ультразвуковое исследование сердца с определением параметров легочной и центральной гемодинамики. У пациентов основной и 2 контрольной группы проводилось сравнительное изучение динамики купирования основных проявлений обострения ХОБЛ в процессе его лечения. **Результаты.** Установлено, что течение ХОБЛ на фоне ХМЛ утяжеляется и характеризуется прогрессированием легочной гипертензии, нарушением гемодинамики малого круга кровообращения, систолической и диастолической дисфункцией правого желудочка. При достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответов ХМЛ динамика основных клинических проявлений ХОБЛ при ХМЛ не отличается от динамики соответствующих симптомов у больных ХОБЛ без гемообластоза. Наличие сопутствующего заболевания – ХОБЛ и его лечение не оказывает значительного влияния на течение ХМЛ и современную терапию ингибиторами тирозинкиназ. Не отмечено влияние терапии иматинибом на развитие обострений ХОБЛ. **Заключение.** Сочетание ХМЛ и ХОБЛ не требует какой-либо коррекции терапии обоих заболеваний, и их лечение при коморбидности может проводиться в полном объеме в соответствии с протоколами.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность.

FEATURES OF COMORBIDITY OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V.V.Voytsekhovskiy¹, T.V.Zabolotskikh¹, E.A.Filatova², A.A.Grigorenko³, N.D.Goborov¹

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voytsekhovskij@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voytsekhovskij@yandex.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Филатова Е.А., Григоренко А.А., Гоборов Н.Д. Особенности коморбидности хронического миелолейкоза и хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.74. С.16–25 DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-16-25

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Filatova E.A., Grigorenko A.A., Goborov N.D. Features of comorbidity of chronic myeloid leukemia with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:16–25 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-16-25

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

³Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the peculiarities of the comorbidity of chronic myeloid leukemia (CML) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** 10 patients with CML and with concomitant disease COPD were examined; all had a history of long-term smoking; the smoking person index (SI) was 31.8 ± 5.7 packs/year. CML therapy was carried out with the first generation tyrosine kinase inhibitor imatinib. In accordance with the classification of COPD severity (GOLD 2011), 6 patients of the II stage and 4 patients of the III stage were diagnosed in the main group. The control group included 20 people without hematological, bronchopulmonary and cardiological pathologies, non-smokers, by sex and age corresponding to CML patients. The second control group included 20 patients with COPD without concomitant hemoblastosis: 13 patients with stage II, 7 patients with stage III, all had a history of long-term smoking, SI was 31.9 ± 5.0 pack/year. The third control group consisted of 20 patients with CML without concomitant bronchopulmonary pathology. Spirography, a study of the gas composition of the blood, X-ray, bronchoscopic examinations, a comprehensive ultrasound examination of the heart with determination of the parameters of pulmonary and central hemodynamics were performed for all those included in the study. In patients of the main and second control groups, a comparative study of the dynamics of stopping the main manifestations of exacerbation of COPD during treatment was conducted. **Results.** It was established that the course of COPD against the background of CML is aggravated and is characterized by the progression of pulmonary hypertension, impaired hemodynamics of the pulmonary circulation, systolic and diastolic dysfunction of the right ventricle. When full cytogenetic and large molecular responses of CML are achieved, the dynamics of the main clinical manifestations of COPD in CML does not differ from the dynamics of the corresponding symptoms in patients with COPD without hemoblastosis. The presence of a concomitant disease - COPD and its treatment does not significantly affect the course of CML and modern therapy with tyrosine kinase inhibitors. No effect of imatinib therapy on the development of exacerbations of COPD was noted. **Conclusion.** The combination of CML and COPD does not require any correction of the treatment of both diseases and their treatment for comorbidity can be carried out in full in accordance with the protocols.

Key words: chronic myeloid leukemia, chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity.

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) составляет 20% в общей структуре гемобластозов, по данным международной и Российской статистики [1, 5]. ХМЛ – опухоль, которая возникает из ранних клеток-предшественников миелопоэза, дифференцирующихся до зрелых форм, клеточный субстрат лейкоза представляют преимущественно гранулоциты, в основном нейтрофилы [7]. Для ХМЛ характерны – нарастающий лейкоцитоз, увеличение содержания гранулоцитов до 85-95%, наличие незрелых гранулоцитов – миелоцитов, метамиелоцитов, при значительном лейкоцитозе – нередко промиелоцитов, а иногда единичных бластных клеток, увеличение содержания базофилов и эозинофилов, уменьшение числа лимфоцитов. Для хронической фазы ХМЛ характерен тромбоцитоз, в фазах акселерации и бластного криза (острой) нарастает тромбоцитопения. Клиническая картина заболевания характеризуется гепатоспленомегалией, интоксикационным синдромом.

Ежегодная заболеваемость ХМЛ в мире составляет 1 – 1,5 на 100000 населения [5, 7]. В Амурской области среднегодовая заболеваемость этим гемобластозом за последние 13 лет составила 0,7 на 100000 населения; в структуре заболеваемости гемобластозами на долю ХМЛ приходится 7% [3]. Современная цитостатическая терапия ингибиторами тирозинкиназ позволяет достигать клинико-гематологический, цитогенетический и молекулярный ответы у больных ХМЛ, в настоящее время заболевание считается потенциально излечимым [1, 6]. Однако наряду с синдромом опухо-

левой прогрессии, одной из ведущих причин летальности онкогематологических больных являются инфекционные осложнения, в первую очередь, со стороны бронхолегочной системы [11, 12].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой как в России, так и во всем мире [10, 13]. Наличие ХОБЛ может значительно отягощать течение гемобластозов, вследствие развития обострений бронхолегочного заболевания и развития пневмонии при проведении цитостатической терапии [3, 4, 9]. В то же время, в имеющейся литературе мы встретили незначительное количество работ посвященных особенностям коморбидности ХМЛ и ХОБЛ.

В связи с вышеизложенным, целью данной работы явилось изучение особенностей коморбидности ХМЛ и ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Среди 35 обследованных больных ХМЛ хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) диагностирована у 10 пациентов (основная группа). Диагноз ХОБЛ всем пациентам был выставлен до появления первых клинических и лабораторных признаков ХМЛ (8 мужчин и 2 женщины, средний возраст составил $52,5 \pm 2,4$ года). У всех в анамнезе отмечалось длительное курение (от 20 до 40 лет), индекс курящего человека (ИКЧ) – $31,8 \pm 5,7$ пачка/лет. Продолжительность от первичной диагностики ХОБЛ до верификации ХМЛ – от 5 до 15 лет. У 9 пациентов установлена хро-

ническая фаза ХМЛ, у одного – фаза акселерации.

Терапия больных ХМЛ проводилась ингибитором тирозинкиназ первого поколения иматинибом. После назначения терапии иматинибом ожидали результаты в соответствии с международными рекомендациями [8, 15]: через 3 месяца от начала терапии должен был достигнут полный клинико-гематологический ответ (ПКГО), через 6 месяцев – большой цитогенетический ответ (БЦО), через 12 месяцев – полный цитогенетический ответ (ПЦО), через 18 месяцев – большой молекулярный ответ (БМО).

Первая контрольная группа состояла из 20 человек без гематологической, бронхолегочной и кардиологической (за исключением ИБС и ГБ) патологии, не курящие, по полу (мужчин – 10, женщин – 10) и возрасту ($55 \pm 5,2$ лет) соответствующие пациентам ХМЛ, и обследованные аналогично основной группе.

Во вторую контрольную группу включено 20 больных ХОБЛ без сопутствующего гемобластоза: 13 человек со среднетяжелой степенью (II стадия), 7 – с тяжелым течением (III стадия), в соответствии с классификацией GOLD (2011). Из них 18 мужчин и 2 женщины, средний возраст – $53,2 \pm 2,2$ года. У всех обследуемых лиц в анамнезе отмечалось длительное курение (от 20 до 40 лет), ИКЧ составил $31,9 \pm 5,0$ пачка/лет. Данные спирографического исследования: ЖЕЛ – $53,8 \pm 2,6\%$, ОФВ₁ – $53,6 \pm 2,1\%$, ИТ – $55,2\% \pm 3,9\%$, ПОС_{выд} – $34,1 \pm 1,9\%$, МОС₂₅ – $32,6 \pm 3,5\%$, МОС₅₀ – $32,7 \pm 2,5\%$, МОС₇₅ – $39 \pm 3,0\%$. Десять пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ получали терапию β_2 -агонистами короткого действия по потребности, длительно действующие антихолинергические препараты в качестве постоянной терапии получали трое больных. Среди больных с тяжелой стадией ХОБЛ трое пациентов получали длительно действующие антихолинергические препараты и четверо пероральные глюкокортикоиды. При обострении ХОБЛ всем больным назначались антихолинергические препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид), β_2 -агонисты через небулайзер (сальбутамол в суточной дозе 10 мг), ингаляционные глюкокортикоиды (будесонид в суточной дозе 0,75–1 мг), антибиотикотерапия, бронхоскопическая санация бронхиального дерева, муколитическая терапия и т.д.

Третья контрольная группа включала 20 больных ХМЛ (10 мужчин и 10 женщин) без сопутствующей бронхолегочной патологии и фактора курения, средний возраст – $56 \pm 4,5$ лет).

При диагностике «обострения» ХОБЛ учитывали: клинические признаки – увеличение продукции мокроты и ее гнойный характер, нарастание одышки, кашля, ухудшение аускультативной картины в легких, увеличение степени ограничения физической активности, частоты дыхания, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, повышение температуры тела; функциональные критерии ухудшения: ФВД при спирографии и пикфлоуметрии; лабораторные при-

знаки воспаления: появление или увеличение лейкоцитоза и нейтрофилеза (при ХМЛ после достижения ПКГО), ускорение СОЭ, ухудшение показателей PaO_2 , $PaCO_2$, pH; данные бронхоскопической картины (увеличение степени эндобронхита и интенсивности воспаления).

Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась при помощи спирографа Fukuda (Япония).

Газовый состав венозной крови определялся на автоматическом газовом анализаторе AVL-995 Hb (Австрия). Анализировались следующие показатели: активность водородных ионов (pH); парциальное давление углекислого газа (pCO_2); парциальное давление кислорода (pO_2).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки включало полипозиционную крупнокадровую флюорографию или рентгенографию легких в двух проекциях, компьютерную томографию легких.

Диагностическая фибробронхоскопия выполнялась под местной анестезией 2% раствором лидокаина гидрохлорида, вводимого по стандартной методике. Использовались следующие модели бронхофиброскопов: BF – PE, BF – P40, BF – P60 (фирма «Olympus», Япония).

На аппаратах Aloka 650SSD (Япония) и Mindray C8 (Китай) проводили комплексное ультразвуковое исследование сердца в М-, В- и доплеровском режимах, использовали датчики с частотой 3,5 МГц, из парастернального и апикального доступов по стандартной методике, определяли параметры легочной, центральной гемодинамики: конечный диастолический размер правого желудочка (КДРПЖ), толщину миокарда передней стенки правого желудочка (ПЖ) в диастолу (ТМПСПЖ), конечно-диастолический объем ПЖ (КДОПЖ), конечно-систолический объем ПЖ (КСОПЖ), ударный индекс ПЖ (УИПЖ), сердечный индекс ПЖ (СИПЖ), фракцию выброса ПЖ (ФВПЖ), конечный систолический размер левого желудочка (ЛЖ) (КСРЛЖ), конечный диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ), толщину миокарда задней стенки ЛЖ в диастолу (ТМЗСЛЖ), конечно-диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ), конечно-систолический объем ЛЖ (КСОЛЖ), минутный объем кровообращения (МОЛЖ), ударный объем ЛЖ (УОЛЖ), ударный индекс ЛЖ (УИЛЖ), сердечный индекс ЛЖ (СИЛЖ), фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПД). По формуле A. Kitabatake et al. рассчитывали среднее давление в легочной артерии (СрДЛА). Нормой показателя СрДЛА считали 9–16 мм рт. ст., о легочной гипертензии говорили при повышении СрДЛА в условиях покоя более 20 мм рт. ст. [2]. Оценка диастолической функции миокарда правого и левого желудочков проводилась по анализу спектра трансстрикуспидального и трансмитрального доплеровского потоков. Рассчитывали максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения правого желу-

дочка (ЕТК), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения правого желудочка (АТК), максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения левого желудочка (ЕМК), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения левого желудочка (АМК), отношение Е/А ПЖ и Е/А ЛЖ.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Основными клиническими проявлениями ХОБЛ у больных ХМЛ были одышка, кашель, выделение мокроты (слизисто-гнойного или гнойного характера), потливость, слабость, быстрая утомляемость, повышение температуры тела (табл. 1). У 8 пациентов отмечался постоянный кашель с выделением мокроты слизисто-гнойного или гнойного характера, двое отмечали ка-

шель в утренние часы. Одышку при физической нагрузке отмечали 6 больных, в покое – 4 пациента. Согласно модифицированного опросника MRS для оценки степени тяжести одышки [13] у одного пациента имела место легкая (1 степень), у пяти – средней тяжести (2 степень), у четырех – тяжелая (3 степень) одышка. Участие вспомогательной мускулатуры при дыхании диагностировано у 4 больных. Увеличение частоты дыхательных движений (ЧДД) отмечено у 8 пациентов. Все пациенты отмечали слабость и потливость. У 4 больных был отмечен легочный цианоз (табл. 1).

При проведении клинического, инструментальных и лабораторных исследований у всех пациентов была выявлена хроническая дыхательная недостаточность (ДН) – у 2 больных по обструктивному, у 2 – по рестриктивному, у 6 по смешанному типу. ДН I степени (появление одышки при повышенной нагрузке) выявлена у одного больного, II степени (появление одышки при обычной нагрузке) – у 5, III степени (одышка в покое) – у 4 человек. При проведении рентгенологического исследования эмфизема легких диагностирована у 8 больных, диффузный пневмосклероз – у 7 пациентов.

Таблица 1

Основные клинические проявления ХОБЛ у больных ХМЛ

Симптом	2 контрольная группа (n=20) (ХОБЛ без гемобластоза)	Основная группа (n=10) (ХОБЛ ассоциированная с ХМЛ)
Кашель	20	10
Одышка	20	10
Выделение мокроты: 1. Слизисто-гнойная 2. Гнойная	20 14 6	10 7 3
Увеличение ЧДД	14	8
Общая слабость	20	10
Потливость	20	10
Повышение t°	10	8
Быстрая утомляемость	20	5
Боли в мышцах грудной клетки и живота	6	4
Цианоз	8	4
Хрипы: 1. сухие 2. влажные, в нижних отделах легких	20 16 4	8 8 2
Жесткое дыхание	10	4
Ослабленное дыхание	10	6
Симптомы интоксикации	10	6
Похудание	1,5	10

Одышка, потливость, слабость, быстрая утомляемость, повышение температуры тела могут быть проявлением ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза. В данной группе больных бластный криз не зарегистрирован. Только у одного пациента констатирована фаза акселерации. У него имел место анемический синдром, оссалгии, миалгии, поэтому вышеуказанные симптомы могли быть как проявлением прогрессирующей стадии ХМЛ, так и ХОБЛ. У остальных 9 пациентов имела место хроническая фаза ХМЛ. Анемии у них либо не было (5 человек), либо диагностирована анемия легкой степени (снижение гемоглобина 114 – 100 г/л). Синдрома «опухолевой интоксикации», похудания, оссалгий, миалгий у них также не отмечалось. Селезенка была увеличена умеренно (нижний полюс пальпировался не более 3 см из под края реберной дуги). Поэтому у больных ХМЛ в хронической фазе одышку, потливость, слабость, утомляемость, повышение температуры тела расценивали только как проявление ХОБЛ.

У 2 пациентов имела место преимущественно эмфизематозная форма ХОБЛ. У них отмечалась выраженная одышка в покое и небольшой малопродуктивный кашель. У 2 человек – преимущественно бронхитическая форма, преобладал кашель с выделением мокроты. У 6 пациентов была диагностирована смешанная (сочетанная) форма ХОБЛ, кроме эмфиземы у них отмечался постоянный кашель с выделением значительного количества мокроты. У 4 больных отмечен выраженный цианоз.

При физикальном обследовании у 8 пациентов отмечалась эмфизематозная форма грудной клетки. Легочный перкуторный звук определялся у 2 больных, коробочный – у 8. При аускультации легких у 4 больных дыхание было жестким, у 6 равномерно ослабленным, вследствие наличия эмфиземы легких. У 8 человек выслушивались сухие свистящие хрипы, усиливающиеся при форсированном выдохе, у 2 – влажные хрипы в нижних отделах за счет скопления в просветах бронхов секрета. При аускультации сердца у 6 больных тоны были приглушены, вследствие наличия эмфиземы. У 3 человек выслушивался акцент II тона над легочной артерией. У 5 человек отмечалась нормокардия, у 5 – тахикардия различной степени выраженности.

Диагностическая бронхоскопия была проведена всем 10 больным с ХОБЛ при первичной диагностике ХМЛ. У 8 человек был выявлен двусторонний диффузный эндобронхит с ИВ II степени, у 2 – ИВ III степени.

Средние значения показателей ФВД, зарегистрированные при помощи спирографии у больных ХОБЛ (при ее стабильном течении) в сочетании с ХМЛ: ЖЕЛ – $53,4 \pm 2,8\%$, ОФВ₁ – $51,5 \pm 2,8\%$, ИТ – $52,3 \pm 3,0\%$, ПОС_{выд} – $35,1 \pm 2,8\%$, МОС₂₅ – $31,3 \pm 3,5\%$, МОС₅₀ – $32,5 \pm 2,5\%$, МОС₇₅ – $36,5 \pm 2,5\%$. Достоверных различий с аналогичными показателями у больных ХОБЛ без сопутствующего гемобластоza (2-я контрольная группа)

не выявлено: ЖЕЛ – $54,2 \pm 2,7\%$, ОФВ₁ – $52,5 \pm 2,2\%$, ИТ – $51,9 \pm 2,1\%$, ПОС_{выд} – $36,7 \pm 2,7\%$, МОС₂₅ – $33,5 \pm 2,5\%$, МОС₅₀ – $34,9 \pm 3,3\%$, МОС₇₅ – $39,8 \pm 4,1\%$. У всех этих пациентов проба была отрицательной.

В среднем, в утреннее время показатели ПСВ, при проведении пикфлоуметрии, составляли $46 \pm 2,5\%$ и в вечернее время – $51 \pm 3,1\%$. Изменения ПСВ в течение суток достоверно не превышали 5%. Не выявлено достоверных различий показателей ПСВ и ее суточных колебаний у больных основной и 2-й контрольной групп.

В соответствии с классификацией тяжести ХОБЛ GOLD (2011г.) в группе больных ХМЛ диагностировано 6 больных II стадии (среднетяжелая) и 4 больных III стадии (тяжелая). Во 2-й контрольной группе диагностировано 13 больных II и 7 больных III стадиями ХОБЛ, что в процентном отношении соответствовало больным основной группы.

Причинными факторами развития обострения ХОБЛ были ОРВИ и переохлаждение. Не отмечено влияние терапии иматинибом на развитие обострений ХОБЛ. Об угасании воспалительного процесса говорили по степени регрессии вышеперечисленных признаков. У данных пациентов различали легкую, среднюю, тяжелую степени обострения [14]. Крайне тяжелой и угрожающей степеней не регистрировали. Этиологическая структура возбудителей, выделенных из мокроты в патогенных титрах у больных ХОБЛ, ассоциированной с ХМЛ, была следующей: *S. Pneumonia* – у 8, *H. Influenza* – у 3, *S. Aureus* – у 2, *P. Aeruginosa* – у 2 пациентов. В группе больных ХОБЛ без сопутствующего гемобластоza, в стадии обострения из мокроты выделяли: *S. Pneumonia*, *H. Influenza*, *S. Aureus* и *M. Catarrhalis*.

Результаты терапии иматинибом в течение 1,5 года: у всех 10 больных диагностирован ПКГО, у 9 – ПЦО, у 8 – БМО, в одном случае не удалось достичь даже БЦО (пациент в фазе акселерации).

При проведении спирографического исследования не отличались от таковых в начале исследования: ЖЕЛ – $52,9 \pm 3,5\%$, ОФВ₁ – $52,3 \pm 2,3\%$, ИТ – $54,2 \pm 3,6\%$, ПОС_{выд} – $32,5 \pm 2,6\%$, МОС₂₅ – $32,2 \pm 3,0\%$, МОС₅₀ – $33,9 \pm 2,7\%$, МОС₇₅ – $38,9 \pm 2,8\%$.

Исследован газовый состав крови у больных ХОБЛ, протекающей на фоне ХМЛ и ХОБЛ без сопутствующего миелопролиферативного заболевания. В обеих группах отмечено снижение рО₂, повышение рСО₂, по сравнению с основной группой контроля. Показатели газового состава крови у больных ХОБЛ, ассоциированной с ХМЛ и ХОБЛ без гемобластоza (2 группа), не имели достоверных различий как при первичной диагностике ХМЛ, так и через 1,5 года после начала лечения ингибиторами тирозинкиназ (табл. 2).

Клинических проявлений декомпенсированного легочного сердца у больных ХОБЛ, ассоциированной с ХМЛ, выявлено не было. В то же время у всех 10 пациентов по данным ЭХО-КГ была диагностирована ле-

гочная гипертензия (умеренная, I степень). ТМПСЖ достоверно отличалась от аналогичного показателя основной группы контроля и не имела различий со 2 контрольной группой. КДР, КДО, КСО правого желудочка также достоверно были повышены по сравнению с контролем и были такими же, как в группе пациентов с ХОБЛ без гемобластоза. В обеих группах ХОБЛ отмечено снижение фракции выброса ПЖ, выявлено снижение ЕТК, значительное повышение АТК и, соответственно, снижение отношения Е/АТК ($p < 0,001$) (табл. 3). Таким образом, можно сделать заключение о том, что у больных ХМЛ, ассоциированного с ХОБЛ, имеют место легочная гипертензия и нарушение систолической и диастолической функции

правого желудочка, что можно трактовать как проявление компенсированного легочного сердца. Через 1,5 года после терапии иматинибом, при достижении ПКГО, ПЦО и БМО, ЭХО-КГ повторяли. Легочная гипертензия и значительные нарушения систолической и диастолической функции ПЖ сохранялись. Это позволило сделать вывод о том, что при ассоциации ХОБЛ и ХМЛ ведущая роль в развитии легочной гипертензии и систолической и диастолической дисфункции ПЖ принадлежит ХОБЛ. Тем более, что у больных ХМЛ без сопутствующего бронхообструктивного процесса, изменения вышеперечисленных параметров ЭХОКГ выражены в гораздо меньшей степени (табл. 3).

Таблица 2

Показатели газового состава крови у больных ХОБЛ на фоне ХМЛ и во второй контрольной группе (М±m)

Показатель	Основная группа (n=10)	1 контрольная группа (n=20)	2 контрольная группа (n=20)
pCO ₂ , мм рт. ст.	49,5±1,8; $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$	44,1±5,5	53,2±1,7
pO ₂ , мм рт. ст.	24,58±1,5; $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$	42,3±4,5	23,84±0,9
pH	7,37±0,008; $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$	7,4±0,002	7,38±0,006

Примечание: p – достоверность различий: p_1 – в сравнении с 1 контрольной группой; p_2 – в сравнении со 2 контрольной группой.

Особенностью ХОБЛ при гемобластозах является значительное угнетение иммунитета, более тяжелое течение и замедленная динамика клинических синдромов [3, 4, 9]. Пятеро пациентов со среднетяжелым течением ХОБЛ получали терапию β_2 -агонистами короткого действия по потребности, длительно действующие антихолинергические препараты в качестве постоянной терапии получал только один больной. Среди больных с тяжелой стадией ХОБЛ двое пациентов получали β_2 -агонисты короткого действия и двое – длительно действующие антихолинергические препараты. Только один пациент с тяжелой стадией ХОБЛ получал пероральные глюкокортикоиды в дозе 10 мг в сутки. При обострении ХОБЛ всем больным назначались антихолинергические препараты пролонгированного действия (тиотропия бромид), β_2 -агонисты через небулайзер (сальбутамол в суточной дозе 10 мг), ингаляционные глюкокортикоиды (будесонид в суточной дозе 0,75-1 мг), антибиотикотерапия, бронхоскопическая санация бронхиального дерева, муколитическая терапия и т.д.

Динамика клинических проявлений обострения ХОБЛ при первичной диагностике ХМЛ сопоставлялась с изменениями этих показателей у больных ХОБЛ

без ХМЛ (2 контрольная группа) (табл. 4). Ввиду особенностей ХМЛ, для которого характерны лейкоцитоз и нейтрофилез в анализах крови, показатели количества лейкоцитов и нейтрофилов не учитывались при оценке степени тяжести и динамики клинических проявлений ХОБЛ в период обострения.

У больных ХОБЛ, ассоциированной с ХМЛ до достижения ремиссии, значительно дольше сохраняются одышка, выделение мокроты, слабость, ускоренное СОЭ в анализах крови. За исключением выделения мокроты все эти симптомы могут быть проявлением не только ХОБЛ, но и гемобластоза. Отмечена замедленная бронхоскопическая (восстановление предшествующей обострению степени интенсивности воспаления) и спирографическая (возвращение основных показателей к данным до обострения) динамика. Через 1,5 года после начала терапии иматинибом и достижения ПКГО, ПЦО и БМО, при обострении ХОБЛ у больных ХМЛ, вновь сравнивали динамику основных клинических симптомов обострения бронхообструктивного процесса с динамикой основных проявлений ХОБЛ во 2 контрольной группе. Существенных различий регрессии основных клинических симптомов обострения ХОБЛ в обеих группах не отмечено (табл. 4).

Таблица 3

Показатели легочной гемодинамики у больных ХМЛ в сочетании с ХОБЛ (М±m)

Показатель	1 контрольная группа (n=20)	2 контрольная группа (n=20)	3 контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=10)	
			Первичная диагностика	Через 1,5 года терапии иматинибом	Первичная диагностика (n=25)	Через 1,5 года терапии иматинибом
СрДЛА, мм рт.ст.	14,99±0,61	28,5±1,2 p ₁ <0,001	15,1±0,42 p ₂ <0,001	15,0±0,12	28,7±1,2 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	28,4±1,3 p ₁ <0,001 p ₅ <0,001
ТМПС _{ПЖ} , см	0,38±0,01	0,61±0,03 p ₁ <0,001	0,5±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	0,47±0,05	0,62±0,04 p ₁ <0,001 p ₃ <0,05	0,61±0,02 p ₁ <0,001 p ₅ <0,001
КДР _{ПЖ} , см	2,29±0,14	2,8±0,03 p ₁ <0,01	2,6±0,05 p ₂ <0,01	2,46±0,05	2,82±0,03 p ₁ <0,01 p ₃ <0,001	2,78±0,01 p ₁ <0,01 p ₅ <0,001
КДО _{ПЖ} , мл	111,7±3,65	132,5±2,9 p ₁ <0,001	113±1,0 p ₂ <0,001	113±2,07	132,6±4,5 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	132±2,5 p ₁ <0,001 p ₅ <0,001
КСО _{ПЖ} , мл	44,5±2,66	63,5±2,6 p ₁ <0,001	43,3±0,48 p ₂ <0,001	43,5±0,66	63,6±2,5 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	63±2,5 p ₁ <0,001 p ₅ <0,001
УИ _{ПЖ} , мл/м ²	40,0±1,8	37±1,5	41,2±1,25	41,1±0,58	38±1,5	37,4±1,6 p ₅ <0,05
СИ _{ПЖ} , л/мин/м ²	3,0±0,06	3,0±0,015	3,06±0,25	3,11±0,02	3,1±0,05	3,0±0,02 p ₅ <0,001
ФВ _{ПЖ} , %	59,7±1,68	51±1,5 p ₁ <0,01	56,7±0,8 p ₂ <0,05	60,1±0,93 p ₄ <0,001	50±1,7 p ₃ <0,05	50±1,5 p ₁ <0,01 p ₅ <0,001
Е _{ТК} , м/с	0,57±0,02	0,46±0,04 p ₁ <0,05	0,48±0,04	0,5±0,03 p ₄ <0,01	0,45±0,02 p ₁ <0,05 p ₃ <0,001	0,46±0,05 p ₁ <0,05
А _{ТК} , м/с	0,35±0,03	0,49±0,02 p ₁ <0,001	0,4±0,03 p ₂ <0,01	0,39±0,02 p ₄ <0,001	0,45±0,02 p ₁ <0,001 p ₃ <0,001	0,45±0,05 p ₁ <0,001
Е / А	1,62±0,05	1,2±0,06 p ₁ <0,05	1,28±0,09 p ₁ <0,01	1,35±0,13 p ₄ <0,05	0,9±0,02 p ₁ <0,05 p ₃ <0,05	1,0±0,03 p ₁ <0,01 p ₅ <0,01

Примечание: p₁ – достоверность различий показателей в сравнении с 1 контрольной группой; p₂ – со 2 контрольной группой; p₃ – между группами больных ХМЛ в ассоциации с ХОБЛ и без нее при первичной диагностике заболевания; p₄ – между показателями больных ХМЛ через 1,5 года терапии иматинибом; p₅ – между показателями больных ХМЛ в ассоциации с ХОБЛ и без нее через 1,5 года терапии иматинибом.

Таблица 4

Динамика основных клинических симптомов обострения ХОБЛ у больных ХМЛ (M±m)

Симптом / проявление	Длительность сохранения симптома (дни)		
	2 контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=10) (до достижения клинико-гематологической ремиссии ХМЛ)	Основная группа (n=10) (при достижении ПКГО, ПЦО и БМО ХМЛ)
Кашель	11,9±1,8	14,2±2,0	12,1±1,7
Одышка	2,7±0,5	5,1±0,9; p ₁ <0,05	3,0±0,4; p ₂ <0,05
Выделение мокроты	8,5±1,5	12,8±1,2; p ₁ <0,05	8,8±1,0; p ₂ <0,05
Хрипы	7,0±1,0	7,2±1,1	7,2±1,1; p ₂ >0,05
Слабость	6,2±0,9	11,3±1,2; p ₁ <0,01	6,3±1,1; p ₁ >0,01, p ₂ <0,01
Потливость	6,9±1,0	7,9±1,3	7,1±1,2
Повышение температуры	5,2±0,9	6,8±1,3	6,6±1,3
Повышение СОЭ	13,0±1,1	18,9±1,2; p ₁ <0,01	14,0±1,3; p ₂ <0,01
Бронхоскопическая динамика	14,0±1,2	17,7±1,2; p ₁ <0,05	14,4±1,3
Спирографическая динамика	15,5±1,3	20,2±1,4; p ₁ <0,05	16,0±1,1; p ₂ <0,05

Примечание: p₁ – достоверность различий показателя в сравнении с контрольной группой; p₂ – между данными больных основной группы при первичной диагностике гемобластоза и через 1,5 мес. терапии ХМЛ иматинибом.

Выводы

1. Течение ХОБЛ на фоне ХМЛ утяжеляется и характеризуется прогрессированием легочной гипертензии, нарушением гемодинамики малого круга кровообращения, систолической и диастолической дисфункцией правого желудочка.

2. При достижении ПЦО и БМО динамика основных клинических проявлений ХОБЛ у больных ХМЛ не отличается от динамики соответствующих симптомов у больных ХОБЛ без гемобластоза.

3. Наличие сопутствующего заболевания – ХОБЛ и ее лечение не оказывает значительного влияния на течение ХМЛ и современную терапию ингибиторами тирозинкиназ.

4. Не отмечено влияние терапии иматинибом на развитие обострений ХОБЛ. Обострениям бронхоле-

гочной патологии предшествовали ОРВИ и переохлаждения.

4. Таким образом, сочетание ХМЛ и ХОБЛ не требует какой либо коррекции терапии обоих заболеваний, и их лечение при коморбидности может проводиться в полном объеме в соответствии с протоколами.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. Миелопролиферативные новообразования. СПб.; М.: Литтерра, 2016. 298 с.
2. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия и артериальная легочная гипертензия: что нового? // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011. № 2. С. 5–11.
3. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 167 с.
4. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С. Современные аспекты диагностики и лечения множественной миеломы // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 4. С.18–22.
5. Волкова М. А. Хронический миелолейкоз: вчера, сегодня, завтра. К 165-летию первого описания // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2010. Т.3, №4. С.317–326.
6. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А.Рукавицына. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. 776 с.
7. Клиническая онкогематология: Руководство для врачей. 2-е изд. / под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2007. 1120 с.

8. Ландышев Ю.С., Филиппова И.С., Войцеховский В.В., Есенин В.В., Скрипкина Н.С., Есенина Т.В., Косова Е.М., Городович С.Н. Эпидемиологические исследования хронического лимфолейкоза в Амурской области // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. №4. С.51–54.
9. Манаков Л.Г., Колосов В.П. Динамика и региональные градиенты заболеваемости населения болезнями органов дыхания на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып. 69. С. 8–18. doi: 10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502
10. Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко М.: Практика, 2018. Т.2. 1256 с.
11. Респираторная медицина: руководство в 3-х т. / под ред. А. Г. Чучалина. М.: Литерра, 2017. Т.1. 640 с.
12. Руководство по гематологии: в 3-х т. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. Т.1. 280 с.
13. Туркина А.Г., Зарицкий А.Ю., Шуваев В.А., Челышева Е.Ю., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В., Голенков А.К., Поспелова Т.И., Шухов О.А., Фоминых М.С., Гусарова Г.А., Кузьмина Л.А., Абдуллаев А.О., Мартынкевич И.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического миелолейкоза //Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2107. Т.10, №3. С.294–316.
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Update 2011. URL: <http://goldcopd.org>.
15. Kulikov S.M., Turkina A.G., Kulikovskiy A., Lazareva O., Kutsev S., Lomaia E., Zaritskey A., Golenkov A., Pospelova T., Satokhin Y., Konstantinova T., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Social parameters are independent predictors for survival in chronic myeloid leukemia // Blood. 2018. Vol.132, Suppl.1. P. 1735.

REFERENCES

1. Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S. Myeloproliferative neoplasms. St.Petersburg; Moscow: Litterra; 2016 (in Russian).
2. Avdeev S.N. Pulmonary hypertension and arterial pulmonary hypertension: what's new? *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2011; 2:5–11 (in Russian).
3. Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova E.A. Bronchopulmonary complications of chronic leukemia. Blagoveshensk: Dal'GAU; 2019 (in Russian).
4. Voytsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S. Modern aspects of the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti* 2006; 4:18–22 (in Russian).
5. Volkova M.A. Chronic myelogenous leukemia: yesterday, today, tomorrow. 165 years from the first description. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* 2010; 3(4):317–326 (in Russian).
6. Rukavitsyn O.A., editor. Hematology: National Guidelines. Moscow: GEOTAR–Media; 2015 (in Russian).
7. Volkova M.A., editor. Clinical oncohematology. Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian).
8. Landishev Y.S., Filippova I.S., Voycekhovskiy V.V., Eсенин V.V., Skripkina N.S., Eсенина T.V., Kosova E.M., Gorodovich S.N. Epidemiological analysis of chronic lymphocyte leukemia in the Amur Region. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2006; 4:51–54 (in Russian).
9. Manakov L.G., Kolosov V.P. Dynamics and regional gradients of respiratory disease morbidity of population in the Far Eastern federal district. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; 69:8–18 (in Russian). doi: 10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502
10. Savchenko V.G., editor. Programmed treatment of diseases of the blood system. Moscow: Praktika; 2018 (in Russian).
11. Chuchalin A.G., editor. Respiratory medicine. Moscow: Literra; 2017 (in Russian).
12. Vorobiev A.I., editor. Hematology. Moscow: N'yudiamed; Vol.1. 2002 (in Russian).
13. Turkina A.G., Zaritskiy A.Yu., Shuvaev V.A., Chelysheva E.Yu., Lomaia E.G., Morozova E.V., Golenkov A.K., Pospelova T.I., Shukhov O.A., Fominykh M.S., Gusarova G.A., Kuz'mina L.A., Abdullaev A.O., Martynkevich I.S. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* 2017; 10(3):294–316 (in Russian).
14. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Update 2011. Available at: <http://goldcopd.org>.
15. Kulikov S.M., Turkina AG, Kulikovskiy A., Lazareva O., Kutsev S., Lomaia E., Zaritskey A., Golenkov A., Pospelova T., Satokhin Y., Konstantinova T., Parovichnikova E.N. Savchenko V.G. Social parameters are independent predictors for survival in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2018; 132(Suppl.1):1735.

Информация об авторах:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Татьяна Владимировна Заболотских, д-р мед. наук, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amurSMA@amurSMA.su

Tat'yana V. Zabolotskikh, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Rector of the Amur State Medical Academy; e-mail: amurSMA@amurSMA.su

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Ekaterina A. Filatova, MD, PhD (Med.), Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: onko2@bk.ru

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: onko2@bk.ru

Николай Дмитриевич Гоборов, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Nikolay D. Goborov, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy.

Поступила 04.09.2019
Принята к печати 24.10.2019

Received September 04, 2019
Accepted October 24, 2019

УДК 616.24-002-036.88(571.51)

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-26-33

ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ НА ПРИМЕРЕ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Н.В.Гордеева^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, Е.Е.Корчагин², И.А.Соловьева^{1,2}, А.Ю.Крапошина^{1,2}, М.Г.Мамаева^{1,2},
Н.Ю.Павлова^{1,2}, А.А.Новикова², Е.А.Вербицкая¹, Д.А.Аникин¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

РЕЗЮМЕ. Введение. Тяжёлая внебольничная пневмония (ВП) является одной из важнейших медицинских проблем ввиду своей распространенности и высокой летальности. Было проанализировано 705 анкет летальных случаев с тяжёлой ВП за 2014-2017 гг. на территории Красноярского края. **Цель.** Определение факторов риска развития летальных исходов при тяжёлой ВП на территории Красноярского края за данный период. **Результаты.** При анализе пациентов с тяжёлой ВП было выявлено преобладание мужчин – 461 случай, медиана возраста пациентов составила 62 года. Проанализировав приверженность пациентов к курению, потреблению инъекционных наркотиков, злоупотреблению алкоголем, было выявлено, что курили 180 пациентов (25,53±1,64%), злоупотребляли алкоголем 177 (25,1±1,6%) больных, потребляли инъекционные наркотики 58 (8,2±1,0%) пациентов. В 75,18±1,63% случаев регистрировалось двустороннее поражение лёгких. Практически у половины (53,76%) больных регистрировалась сопутствующая патология: хронические заболевания сердечно-сосудистой системы у 30,21%, хронические заболевания легких у 15,46%, сахарный диабет у 8,79%, хронические вирусные гепатиты и цирроз печени у 4,54%, ВИЧ-инфекция у 6,81%. У пациентов в возрасте от 18 до 44 лет чаще выявлялись ВИЧ инфекция, хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. Начиная с 45 лет чаще регистрировались хронические заболевания сердечно-сосудистой системы. В результате анализа ведения пациентов было выявлено, что наряду с недооценкой тяжести состояния, антибактериальная терапия, соответствующая клиническим рекомендациям, была назначена только в 53% случаев. **Заключение.** В курации пациентов с тяжёлой ВП важным является оценка всех факторов риска, а также анализ сопутствующей патологии, что ведёт к верному выбору терапии, соответствующей клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: тяжёлая внебольничная пневмония, антибиотики, острая дыхательная недостаточность, факторы риска летального исхода.

FEATURES OF SEVERE COURSE AND FATAL OUTCOMES OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AT THE EXAMPLE OF KRASNOYARSK REGION

N.V.Gordeeva^{1,2}, I.V.Demko^{1,2}, E.E.Korchagin², I.A.Soloveva^{1,2}, A.Yu.Kraposhina^{1,2}, M.G.Mamaeva^{1,2},
N.Yu.Pavlova^{1,2}, A.A.Novikova², E.A.Verbitskaya¹, D.A.Anikin¹

¹Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3a Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Контактная информация

Наталья Владимировна Гордеева, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: natagorday@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia V. Gordeeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: natagorday@yandex.ru

Для цитирования:

Гордеева Н.В., Демко И.В., Корчагин Е.Е., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Мамаева М.Г., Павлова Н.Ю., Новикова А.А., Вербицкая Е.А., Аникин Д.А. Особенности тяжелого течения и летальных исходов внебольничных пневмоний на примере Красноярского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С.26–33 DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-26-33

For citation:

Gordeeva N.V., Demko I.V., Korchagin E.E., Soloveva I.A., Kraposhina A.Yu., Mamaeva M.G., Pavlova N.Yu., Novikova A.A., Verbitskaya E.A., Anikin D.A. Features of severe course and fatal outcomes of community-acquired pneumonia at the example of Krasnoyarsk Region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:26–33 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-26-33

SUMMARY. Introduction. Severe community-acquired pneumonia is one of the most important medical problems due to its prevalence and high mortality. A total of 705 lethal cases with severe community-acquired pneumonia for 2014-2017 were analyzed on the Krasnoyarsk territory. **Aim.** To determine the risk factors for the development of deaths in severe community-acquired pneumonia in the Krasnoyarsk territory over a given period. **Results.** When analyzing patients with severe community-acquired pneumonia, the prevalence of men was found – 461 cases, the average age of the patients was 62 years old. After analyzing patients' adherence to smoking, injecting drug use, alcohol abuse, it was found out that 180 patients smoked ($25.53 \pm 1.64\%$), 177 ($25.1 \pm 1.6\%$) patients abused alcohol, 58 injected drugs ($8.2 \pm 1.0\%$). In $75.18 \pm 1.63\%$ cases, bilateral lung lesions were recorded. Almost half (53.76%) of patients had comorbidities: chronic diseases of the cardiovascular system in 30.21% , chronic lung diseases in 15.46% , diabetes in 8.79% , chronic viral hepatitis and liver cirrhosis 4.54% , HIV infection in 6.81% . In patients aged 18-44 years, HIV infection, chronic viral hepatitis, and liver cirrhosis were more common. Starting at the age of 45, chronic diseases of the cardiovascular system were more frequently recorded. As a result of the analysis of patient management, it was found out that along with an underestimation of the severity of the condition, antibiotic therapy, which corresponds to the clinical guidelines, was prescribed only in 53% of cases. **Conclusion.** It is important in the supervision of patients with severe community-acquired pneumonia to assess all risk factors, as well as analyze the comorbidities which will lead to the correct choice of therapy in accordance with clinical guidelines.

Key words: severe community-acquired pneumonia, antibiotics, acute respiratory failure, risk factors for death.

Внебольничные пневмонии (ВП) относятся к наиболее распространенным заболеваниям инфекционной (преимущественно бактериальной) этиологии у людей всех возрастных групп и сопровождаются высокой смертностью. В Российской Федерации, по данным официальной статистики, ежегодно регистрируется около 500 тыс. случаев пневмонии, хотя их предполагаемое число составляет около 1,5 млн [2]. Пневмонии занимают первое место среди причин летальности от инфекционных болезней и шестое место – среди всех причин летальности [1]. Наибольшую проблему для врачей представляют пациенты с тяжелой ВП (ТВП). Несмотря на доступные методы диагностики и лечения, в том числе современные антимикробные препараты, летальность у данной категории больных остается высокой, а лечение – сложным и дорогостоящим [6]. ТВП – это пневмония, характеризующаяся выраженной дыхательной недостаточностью (ДН) и/или признаками сепсиса и полиорганной дисфункции. С клинической точки зрения понятие ТВП носит контекстуальный характер, поэтому ее единого определения не существует. ВП считается тяжелой в случае: высокого риска летального исхода; необходимости госпитализации больного в отделение реанимации и интенсивной терапии; декомпенсации (или высокой вероятности декомпенсации) сопутствующей патологии; неблагоприятного социального статуса больного [4]. Исследованию причин летальности при ВП в России уделяется меньше внимания, чем в западных странах [5, 7, 8]. И при давно известном и хорошо изученном патогенезе этого заболевания, современных успехах в диагностике и лечении, летальность при пневмонии остается высокой и требует более детального изучения этой проблемы.

Целью нашего исследования стало выявление факторов риска летального исхода при ТВП на территории Красноярского края за период 2014-2017 гг.

Материалы и методы исследования

Проанализированы случаи смерти пациентов с ТВП

по данным анкет летальных клинических случаев за 2014-2017 гг. на территории Красноярского края. Всего за рассматриваемый период лечебными учреждениями Красноярского края для анализа информации было передано 705 анкет. Карта учета летальных клинических случаев разработана и внедрена на территории Красноярского края Министерством здравоохранения и включает в себя следующие разделы: демографические данные, анамнез заболевания, факторы риска, наличие сопутствующей патологии, лабораторно-инструментальные методы диагностики, лечение основного заболевания, заключение патологоанатомического бюро. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью вариационной статистики с использованием пакета программ Excel-7. Для всех величин принимался во внимание минимальный уровень значимости (p) 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе пациентов по половой принадлежности было выявлено преобладание мужчин – 461 ($65,39 \pm 1,79\%$) случай, женщин было 244 ($34,61 \pm 1,79\%$). Медиана возраста пациентов составила 62 [49; 76] года. Мужчины были достоверно моложе – 60 [48; 73] лет, в отличие от женщин 68 [51; 86] лет ($p=0,001$). Так, в возрастной группе от 18-44 лет мужчин было в 2 раза больше, в группе от 45 до 59 лет – в 3,47 раза, в группе от 60-74 лет – в 2,17 раза, в более старших возрастных группах различий выявлено не было (табл. 1).

При изучении фактора возраста преобладания какой-либо возрастной группы не выявлено, однако меньше всего пациентов оказалась в группе долгожителей, но это является характерным показателем и в общей популяции. В возрасте от 18 до 44 лет было 143 ($20,28 \pm 1,51\%$) пациента, от 45 до 59 лет – 161 ($22,84 \pm 1,58\%$), от 60 до 74 лет – 185 ($26,24 \pm 1,66\%$), от 75 до 90 лет – 176 ($24,96 \pm 1,63\%$) и старше 91 года – 22 ($3,12 \pm 0,65$) больных, нет данных о возрасте у 18 ($2,55 \pm 0,59\%$) пациентов (рис. 1).

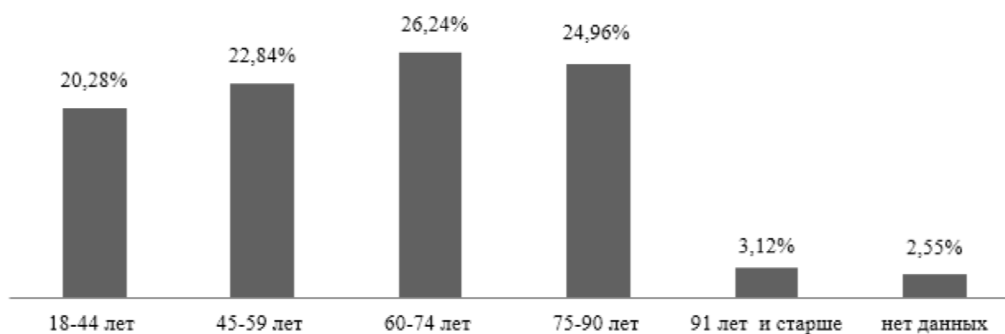


Рис. 1. Возрастная структура пациентов, умерших от пневмонии (в %).

Таблица 1

Характеристика пациентов по возрастным группам в зависимости от пола

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		p
	абс., чел.	M±m, %	абс., чел.	M±m, %	
18-44	97	21,04±1,90	47	19,26±2,52	0,001
45-49	125	27,11±2,07	36	14,75±2,27	0,001
60-74	126	27,33±2,08	58	23,77±2,73	0,001
75-90	92	19,96±1,86	84	34,43±3,04	0,394
90 и старше	9	1,95±0,64	13	5,33±1,44	0,223
Нет данных	12	2,60±0,74	6	2,46±0,99	-
Всего	461	65,39±1,79	244	34,61±1,79	0,001

Была проанализирована приверженность пациентов к курению, потреблению инъекционных наркотиков, злоупотреблению алкоголем (табл. 2).

При изучении такого фактора риска развития ВП, как курение, было выявлено, что курили 180 пациентов (25,53±1,64%). Злоупотребляли алкоголем 177 (25,1±1,6%) больных. Потребляли инъекционные наркотики 58 (8,2±1,0%) пациентов. При изучении этих факторов риска в зависимости от пола (табл. 3) было выявлено, что мужчины чаще подвержены вредным

привычкам, в отличие от женщин. Так, мужчины курили в 4,45 раз чаще (31,89%, n=147), чем женщины (13,52%, n=33). Злоупотребляли алкоголем 32,54% мужчин (n=150), что достоверно превышает количество пьющих женщин – 11,07% (n=27), OR=3,9, p=0,001. При изучении приверженности потребления инъекционных наркотиков достоверных различий получено не было, лица мужского пола составили 9,11% (n=42), женского 6,56% (n=16), OR=1,4, p=0,241.

Таблица 2

Зависимость факторов риска от пола

Фактор	Мужчины (n=461)		Женщины (n=244)		Всего (n=705)		OR	ДИ 95%	p
	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %			
Курение	147	31,89	33	13,52	180	25,53	2,9	1,98-4,54	0,001
Злоупотребление алкоголем	150	32,54	27	11,07	177	25,11	3,9	2,84-6,05	0,001
Потребление инъекционных наркотиков	42	9,11	16	6,56	58	8,23	1,4	0,79-2,59	0,241

При анализе фактора потребления инъекционных наркотиков по отношению к возрастным группам (табл. 3) было выявлено, что наиболее неблагоприятной группой оказались лица молодого возраста. Среди

всех пациентов, употребляющих инъекционные наркотики, их число составило 43 человека (74,14±5,75%). Среди курящих и злоупотребляющих алкоголем больных наиболее благополучными оказались группы стар-

ческого возраста и долгожителей. Так, лиц старческого возраста, злоупотреблявших алкоголем, было 11 человек ($14,29 \pm 3,99\%$), среди долгожителей алкоголизмом страдал всего 1 больной. В группе старческого возраста курили 20 человек ($11,11 \pm 2,34\%$), в группе долгожителей курящих пациентов не оказалось.

Улучшение ситуации с употреблением алкоголя и курением в старших возрастных группах, видимо, связано с тем фактом, что с возрастом у людей появляются различные хронические заболевания, ввиду наличия которых приходится отказаться от пагубных привычек.

Таблица 3

Зависимость факторов риска от возрастной группы и пола

Возраст, лет	Курение				Алкоголизм				Наркомания			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	абс., чел.	M $\pm$ m, %	абс., чел.	M $\pm$ m, %	абс., чел.	M $\pm$ m, %	абс., чел.	M $\pm$ m, %	абс., чел.	M $\pm$ m, %	абс., чел.	M $\pm$ m, %
18-44	40	27,97 $\pm$ 3,75	13	9,90 $\pm$ 2,40	42	29,37 $\pm$ 3,81	7	4,90 $\pm$ 1,8	27	18,88 $\pm$ 3,27	16	11,19 $\pm$ 2,64
45-59	47	29,19 $\pm$ 3,58	7	4,35 $\pm$ 1,61	50	31,06 $\pm$ 3,65	8	4,97 $\pm$ 1,71	10	6,21 $\pm$ 1,9	0	0
60-74	39	21,08 $\pm$ 3,0	10	5,41 $\pm$ 1,66	43	23,24 $\pm$ 3,11	11	5,95 $\pm$ 1,74	1	0	0	0
75-90	17	9,66 $\pm$ 2,23	3	1,70 $\pm$ 0,98	10	5,68 $\pm$ 1,74	1	0,57 $\pm$ 0,57	0	0	0	0
91 и старше	0	0	0	0	1	4,55 $\pm$ 4,44	0	0	0	0	0	0
Всего	147	20,85 $\pm$ 1,53	33	4,68 $\pm$ 0,80	150	21,28 $\pm$ 1,54	27	3,83 $\pm$ 0,72	42	5,96 $\pm$ 0,89	16	2,27 $\pm$ 0,56

По объему поражения легочной ткани чаще встречались двусторонние пневмонии – в 75,18 $\pm$ 1,63% случаев, в правом лёгком ВП возникали в 16,4 $\pm$ 1,40% случаев, в левое лёгком – реже, в 8,37 $\pm$ 1,04% случаев.

У 53,76% больных имела тяжёлая фоновая патология (табл. 4): хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (ХЗССС) – в 30,21% случаев; хронические заболевания легких (ХЗЛ) – у 15,46%

больных; сахарный диабет (СД) – в 8,79% случаев; заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): хронические вирусные гепатиты (ХВГ) и цирроз печени (ЦП) – у 4,54% пациентов, ВИЧ-инфекция – у 6,81% больных. У подавляющего большинства из них имелось одновременно сочетание двух и более заболеваний.

Таблица 4

Зависимость объема поражения легочной ткани от сопутствующей патологии

Показатель	1		2		3		Значимость различий
	Двустороннее поражение (n=530)		Правое легкое (n=116)		Левое легкое (n=59)		
	абс., чел.	M±m, %	абс., чел.	M±m, %	абс., чел.	M±m, %	
ХЗССС	178	33,58±2,05	19	16,38±3,44	16	27,12±5,79	p ₁₋₂ =0,003 p ₁₋₃ =0,316 p ₂₋₃ =0,09
ХЗЛ	76	14,34±1,52	23	19,83±3,70	10	16,95±4,88	p ₁₋₂ =0,137 p ₁₋₃ =0,0021 p ₂₋₃ =0,64
СД	58	10,94±1,21	1	0,86±0,86	3	5,08±2,86	p ₁₋₂ =0,012 p ₁₋₃ =0,239 p ₂₋₃ =1,52
ВИЧ	45	8,49±1,21	3	2,59±1,47	0	0	p ₁₋₂ =0,045 p ₁₋₃ =0,0384 p ₂₋₃ =0,212
ЖКТ	30	5,66±1,0	2	1,72±1,21	0	0	p ₁₋₂ =0,125 p ₁₋₃ =0,118 p ₂₋₃ =0,793

При анализе зависимости частоты сопутствующих заболеваний от пола (табл. 5) было отмечено, что, в целом, мужчины и женщины одинаково часто страдали сопутствующей патологией, однако в зависимости от нозологии имелись некоторые статистически значимые отличия. Так, ХЗЛ достоверно чаще выявлялись у мужчин (17,79%), чем у женщин (11,07%). Среди ХЗЛ наиболее часто встречалась хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ). Не случайно пациенты с вы-

шеуказанной патологией действительно часто госпитализируются с ВП, поскольку морфофункциональные изменения легких на фоне длительного курения, повышенная микробная колонизация слизистых оболочек, нарушения в системе местной защиты бронхолегочной системы, а также использование ингаляционных глюкокортикостероидов увеличивают риск развития пневмонии у больных ХОБЛ и способствуют более тяжелому течению ВП.

Таблица 5

Зависимость частоты сопутствующих заболеваний от пола

Фактор	Мужчины (n=461)		Женщины (n=244)		Всего (n=705)		OR	ДИ 95%	p
	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %	абс., чел.	отн., %			
ХЗССС	133	28,85	80	32,79	213	30,21	0,83	0,59-1,16	0,279
ХЗЛ	82	17,79	27	11,07	109	15,46	1,74	1,09-2,77	0,019
СД	29	6,29	33	15,64	62	8,79	0,43	0,25-0,73	0,001
ЖКТ	20	4,34	11	4,51	31	4,40	0,96	0,45-2,04	0,917
ВИЧ	33	7,16	14	5,74	47	6,67	1,27	0,66-2,42	0,472

СД чаще были подвержены женщины (15,64%), среди мужчин этот показатель составил 6,29%. Известно, что больные СД 1 и 2 типа имеют повышенную склонность к инфекциям, легкие также являются органом-мишенью для диабетической микроангиопатии, нарушение микроциркуляции приводит к медленному ответу на инфекцию и ухудшению прогноза при пнев-

монии.

ХВГ и ЦП, ВИЧ инфекция, ХЗССС отмечались у мужчин и женщин почти в одинаковом проценте случаев.

Так же сопутствующая патология была оценена в зависимости от принадлежности пациента к определенной возрастной группе (рис. 2).

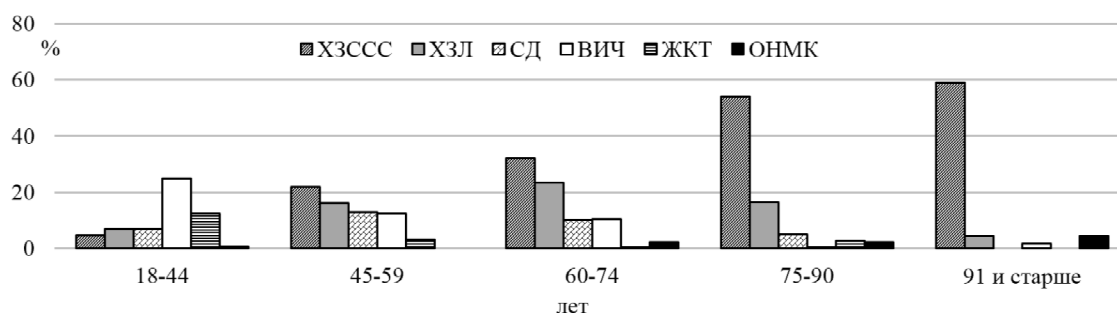


Рис. 2. Частота сопутствующих заболеваний по возрастным группам (в %).

Анализ сопутствующей патологии показал, что среди возрастной группы 18-44 лет чаще выявляется ВИЧ инфекция, ХВГ и ЦП, преимущественно это группа пациентов, потребляющих инъекционные наркотики. Начиная с 45 лет четко прослеживается тенденция увеличения доли лиц с ХЗССС, и в возрастной группе 75-90 лет данный показатель составляет 59%. Среди ХЗССС наиболее часто встречались ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность. У данной группы пациентов также отмечался высокий риск развития пневмонии, и это зачастую связано с венозным застоем в малом круге кровообращения.

По данным клинических рекомендаций ведение пациентов с ТВП предполагает применение комплекса мероприятий, включающих назначение антимикроб-

ных препаратов, адекватную респираторную поддержку и профилактику осложнений. Острая ДН является одной из причин летальности пациентов с ТВП, в связи с чем важно своевременно диагностировать и назначить адекватную респираторную поддержку – важнейший компонент лечения данной группы пациентов наряду с системной антибактериальной терапией (АБТ). По нашим данным только у 198 пациентов (28,09±1,69%) определяли сатурацию кислорода с помощью пульсоксиметра. И даже у этой небольшой группы больных показатели не были оценены адекватно тяжести состояния и не было предпринято необходимых лечебных мероприятий: так 24 пациента (12,12±2,32%) из этой группы с жизнеугрожающей ДН продолжили лечение в общей палате без респираторной поддержки, и не были переведены в отделение реа-

нимации и интенсивной терапии.

Так же по данным нашего исследования наряду с недооценкой тяжести состояния пациента выявлены ошибки в назначении АБТ: несвоевременность ее начала; несоответствие выбора антибактериального препарата клиническим рекомендациям; низкие стартовые дозы; неверный режим дозирования; несвоевременная оценка первоначальной эффективности АБТ, длительность и т.д. Так, АБТ, соответствующая клиническим рекомендациям, была назначена только в 53% случаев, несоответствующая – при лечении 47% больных. Из числа последних у 57% пациентов была проведена коррекция АБТ на вторые сутки. Были выявлены следующие основные ошибки: в качестве стартовой терапии у пациентов с ТВП использовали монотерапию; схемы антимикробной терапии не соответствовали современным клиническим рекомендациям; применяли антимикробные препараты, неэффективные в отношении основных возбудителей ВП – незащищенные β-лактамы (ампициллин), цефалоспорины I поколения (цефазолин), аминогликозиды (гентамицин), фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин), тетрациклины (тетрацилин, доксицилин; неэффективные режимы дозирования антибиотиков (амоксиклав по 1000 мг/сут, цефтриаксон по 1000 мг/сут, левофлоксацин по 500 мг/сут).

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что структура больных, умерших от ТВП, неоднородна. Тяжелое течение заболевания вы-

явлено как у пожилых пациентов, так и лиц молодого трудоспособного возраста. Мужчины чаще умирали от тяжелых форм пневмонии в более молодом возрасте, в отличие от женщин. На практике недооцениваются факторы риска летального исхода, такие как курение, алкоголизм, употребление инъекционных наркотиков. Двусторонний характер поражения легочной ткани, как правило, характерен для пациентов с тяжелой сопутствующей патологией. Так, у лиц молодого возраста отягощающим фактором неблагоприятного исхода является наличие ВИЧ, для людей старших возрастных групп – ХЗСС, ХЗЛ, СД и другая сопутствующая патология. Взаимное отягощение пневмонии и сопутствующей патологии требует от врача огромных знаний не только в области диагностики и лечения пневмонии, но особенностей ведения пациентов с различной сопутствующей патологией. Несомненно, фактором риска неблагоприятного исхода ТВП является неверный выбор терапии: несвоевременная респираторная поддержка и назначение АБТ, не соответствующей клиническим рекомендациям.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бородулин Б.Е., Черногаева Г.Ю., Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Виктор Н.Н. Летальность от внебольничной пневмонии в условиях многопрофильной больницы за 10 лет // Медицинский альманах. 2012. Т.21, №2. С.34–36.
2. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В., Черногаева Г.Ю., Вдоушкина Е.С. Предикторы летальности от внебольничной пневмонии в современных условиях работы пульмонологического центра // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т.8, Вып.4. С.19–22.
3. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Особенности течения и исходы внебольничных пневмоний по данным Благовещенской городской клинической больницы (2009-2014) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.57. С.42–48.
4. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В. Тяжелая внебольничная пневмония: диагностика и лечение (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.59. С.98–108.
5. Попова Н.М., Шкляев А.Е., Лялина А.С., Мокшина П.С., Хисамутдинова А.М. Факторы риска летального исхода при пневмониях // Синергия наук. 2016. №6. С.750–755. URL: <http://synergy-journal.ru/archive/article0110>
6. Синопальников А.И. Тяжелая внебольничная пневмония // Эффективная фармакотерапия. 2014. №40. С.4–27.
7. Сорокин Э.П., Пономарев С.В., Иванова В.В., Шиляева Е.В. Оценка факторов риска развития пневмоний у пациентов с торакоабдоминальными травмами // Сибирское медицинское обозрение. 2016. №1(97). С.56–60.
8. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю., Сулбаева К.Р. Тяжелые пневмонии в клинической практике // Казанский медицинский журнал. 2016. Т.97, №6. С.994–999. doi: <https://doi.org/10.17750/KMJ2016-994>

REFERENCES

1. Borodulin B.E., Chernogaeva G.Yu., Borodulina E.A., Povalyaeva L.V., Victor N.N. Lethality from community-acquired pneumonia in multi-field hospital for the period of 10 years. *Meditsinskiy al'manakh* 2012; 21(2):34–36 (in Russian).
2. Borodulina E.A., Borodulin B.E., Povaljaeva L.V., Chernogaeva G.Yu., Vdoushkina E.S. Predictors of mortality

from community-acquired pneumonia in the modern conditions of pulmonology center. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2015; 8(4):19–22 (in Russian).

3. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V. Peculiarities of the course and outcomes of community acquired pneumo-nia according to the data of Blagoveshchensk City Clinical Hospital (2009-2014). *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 57:42–48 (in Russian).

4. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V. Severe community-acquired pneumonia: diagnostics and treatment (review). *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 59:98–108 (in Russian).

5. Popova N.M., Shklyayev A.E., Lyalina A.S., Mokshina P.S., Khisamutdinova A.M. Risk factors for death from pneumonia. *Sinergiya nauk* 2016; 6:750–755 (in Russian). Available at: <http://synergy-journal.ru/archive/article0110>

6. Sinopalnikov A.I. Severe community-acquired pneumonia. *Ehffektivnaya farmakoterapiya* 2014; 40:4–27 (in Russian).

7. Sorokin E.P., Ponomarev S.V., Ivanova V.V., Shilyaeva Ye.V. Assessment of risk factor for developing pneumonia in patients with thoracoabdominal injuries. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie* 2016; 1: 56–60 (in Russian).

8. Khamitov R.F., Pal'mova L.Yu., Sulbaeva K.R. Severe pneumonia in clinical practice. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 97(6):994–999 (in Russian). doi: <https://doi.org/10.17750/KMJ2016-994>

Информация об авторах:

Наталья Владимировна Гордеева, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПДО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: natagorday@yandex.ru

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПДО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Егор Евгеньевич Корчагин, главный врач, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: eekor@mail.ru

Ирина Анатольевна Соловьева, д-р мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПДО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПДО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Author information:

Natalia V. Gordeeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: natagorday@yandex.ru

Irina V. Demko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Egor E. Korchagin, MD, Chief Physician of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: eekor@mail.ru

Irina A. Soloveva, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Марина Геннадьевна Мамаева, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Наталья Юрьевна Павлова, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: pavlovanj@mail.ru

Анна Анатольевна Новикова, врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: kerzik.anna@yandex.ru

Елена Александровна Вербицкая, канд. мед. наук, ординатор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: verb.elena2013@yandex.ru

Дмитрий Александрович Аникин, канд. мед. наук, ординатор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: anikin27111994@mail.ru

Marina G. Mamaeva, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Natalia Yu. Pavlova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: pavlovanj@mail.ru

Anna A. Novikova, MD, Pulmonologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: kerzik.anna@yandex.ru

Elena A. Verbitskaya, MD, PhD (Med.), Resident of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: verb.elena2013@yandex.ru

Dmitry A. Anikin, MD, PhD (Med.), Resident of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: anikin27111994@mail.ru

*Поступила 08.10.2019
Принята к печати 01.11.2019*

*Received October 08, 2019
Accepted November 01, 2019*

УДК 616.248-036.17-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-34-39

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, А.Ю.Крапошина^{1,2}, С.А.Егоров¹, О.П.Ищенко^{1,2}, И.А.Соловьева^{1,2},
Н.В.Гордеева^{1,2}, Д.Н.Окулова¹, Н.С.Смольников¹, А.С.Дейхина¹, А.В.Янкова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить показатели качества жизни и приверженности к лечению больных с тяжелым течением бронхиальной астмы (БА). **Материалы и методы.** Обследовано 120 больных БА тяжелого течения с неконтролируемым течением заболевания, принимающих базисную противовоспалительную терапию. Приверженность к терапии оценивалась с помощью модифицированного опросника Мориски-Грина и опросника «Тест на приверженность к ингаляторам». Качество жизни изучалось с помощью опросника AQLQ. **Результаты.** Согласно опроснику Мориски-Грина у больных тяжелой БА отмечена низкая преднамеренная приверженность к базисной противовоспалительной терапии, которая сформирована преимущественно за счет периодического пропуска приема лекарственных препаратов, пропуска препарата при хорошем самочувствии, невнимательности к часам приема лекарств. Согласно опроснику «Тест на приверженность к ингаляторам» установлено, что большая часть больных привержена к терапии, непреднамеренная неприверженность по модулю врача отсутствовала. **Заключение.** При оценке качества жизни больных тяжелой БА выявлено, что наибольшее влияние симптомы астмы оказывают на эмоциональное состояние, повседневную активность пациента и на общее качество жизни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, приверженность к терапии, качество жизни.

QUALITY OF LIFE AND ADHERENCE TO THERAPY AT SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Е.А.Sobko^{1,2}, I.V.Demko^{1,2}, A.Yu.Kraposhina^{1,2}, S.A.Egorov¹, O.P.Ischenko^{1,2}, I.A.Soloveva^{1,2}, N.V.Gordeeva^{1,2},
D.N.Okulova¹, N.S. Smolnikov¹, A.S.Deyhina¹, A.V.Yankova¹

¹Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3a Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

SUMMARY. **Aim.** To study indicators of quality of life and adherence to treatment of patients with severe bronchial asthma. **Materials and methods.** The study included 120 patients with severe bronchial asthma with uncontrolled course of the disease, taking basic anti-inflammatory therapy. Adherence to the therapy was assessed using a modified Morisky-Green questionnaire and a questionnaire «Test of the Adherence to Inhalers – TAI». The quality of life was assessed using an AQLQ questionnaire. **Results.** The study showed: according to the Morisky-Green adherence questionnaire in patients with severe asthma there was low intentional adherence to the basic anti-inflammatory therapy, which is formed mainly due to the missing of the drug in good health inattention to the clock medication and skipping of the medication. According to the questionnaire «Test of the Adherence to Inhalers» it was found out that most patients are committed to therapy and

Контактная информация

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

Correspondence should be addressed to

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

Для цитирования:

Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Егоров С.А., Ищенко О.П., Соловьева И.А., Гордеева Н.В., Окулова Д.Н., Смольников Н.С., Дейхина А.С., Янкова А.В. Качество жизни и приверженность к терапии при бронхиальной астме тяжелого течения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С.34–39 DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-34-39

For citation:

Sobko E.A., Demko I.V., A. Yu.Kraposhina, Egorov S.A., Ischenko O.P., Soloveva I.A., Gordeeva N.V., Okulova D.N., Smolnikov N.S., Deyhina A.S., Yankova A.V. Quality of life and adherence to therapy at severe bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:34–39 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-34-39

there was no unintentional non-commitment to the doctor's therapy. **Conclusion.** In assessing the quality of life of patients with severe bronchial asthma it was revealed that the greatest impact asthma symptoms have on the emotional state, daily activity of the patient and the overall quality of life.

Key words: bronchial asthma, adherence to therapy, quality of life.

Бронхиальная астма (БА) – наиболее часто встречающееся хроническое воспалительное заболевание дыхательной системы. Одним из основных аспектов в лечении больных БА является поддержание адекватного контроля над течением заболевания [5]. Любое хроническое заболевание характеризуется социальным, психическим и физическим ущербом, и БА не исключение. Достигнутые успехи в медикаментозной терапии астмы позволяют минимизировать этот ущерб. Качество жизни, как показатель, отражающий степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению, является одним из важнейших критериев оценки состояния больных и эффективности проводимого лечения [1, 3]. Качество жизни включает в себя медицинские аспекты (влияние заболевания на жизнедеятельность больного), психологические аспекты (степень адаптации человека к болезни и отношение к самой болезни), социально-экономические аспекты (степень участия в социальной жизни общества) [2, 7]. Таким образом, изучение качества жизни больных тяжелой БА позволяет оценить влияние заболевания на физическое, психическое здоровье, а так же социальное благополучие больного.

Согласно критериям GINA, стратегия лечения и профилактики больных БА перед постановкой диагноза или увеличением объема терапии тяжелой неконтролируемой астмы рекомендует оценивать приверженность пациентов к лечению и правильность использования ингаляторов [6]. Приверженность к лечению определяет степень, с которой пациент следует предписанному ему лечению, и включает в себя 3 компонента: принятие рекомендаций, соблюдение назначений и постоянство лечения [4, 10]. Приверженность пациента к лечению является важной проблемой в терапии любого хронического заболевания. Низкая приверженность назначенному лечению является одной из основных причин плохого контроля, низкого качества жизни больных и высокого риска развития обострений. Главное условие повышения приверженности – полноправное участие пациента в процессе лечения.

Цель исследования: изучение приверженности к лечению и оценка качества жизни больных с тяжелым течением БА.

В задачи исследования входило: оценить приверженность больных тяжелой БА к лечению с помощью опросника Мориски-Грина (MMAS-6), провести оценку приверженности больных тяжелой БА к ингаляторам по опроснику «Тест на приверженность к ингаляторам» (Test of the Adherence to Inhalers – TAI), оценить качество жизни у больных БА тяжелого течения с помощью опросника Asthma Quality of Life Ques-

tionnaire (AQLQ).

Материалы и методы исследования

Обследовано 120 больных БА тяжелого течения, принимающих базисную противовоспалительную терапию, из них женщин – 96 (80,0%), мужчин – 24 (20,0%), медиана возраста составила 44,5 [27; 52] года, медиана длительности заболевания – 14,5 [6; 21] лет. Среди больных, включенных в исследование, у 63 (52,5%) человек регистрировалась аллергическая БА, у 24 (20%) – смешанная БА, у 33 (27,5%) больных – неаллергическая БА.

Приверженность к терапии оценивалась с помощью модифицированного опросника Мориски-Грина (MMAS-6) [7], состоящего из 6 вопросов, по доменам: "Приверженность", "Мотивация", "Осведомленность". Приверженными считались пациенты, которые набирали 4 балла. Пациенты, набравшие менее 4 баллов, определялись, как пациенты с низкой приверженностью. Количество баллов 0-1 свидетельствовало о низкой мотивации, или, соответственно, низкой осведомленности, 2-3 балла – о высокой мотивации или высокой осведомленности.

Так же использовался тест на приверженность к ингаляторам (Test of the Adherence to Inhalers – TAI), разработанный V.Plaza et al. [9], состоящий из 12 пунктов, с двумя основными областями: домен пациента (пункты с 1 по 10) для определения неприверженных пациентов и оценки уровня неприверженности; и домен медицинского работника (пункты 11 и 12), для клинического определения моделей неприверженности [9]. Оценка уровня приверженности к терапии по модулю пациента: полная приверженность у пациентов, набравших 50 баллов, промежуточная – 46-49 баллов, отсутствие приверженности – менее 45 баллов; оценка уровня приверженности по модулю врача: менее 3 баллов – непреднамеренная низкая приверженность.

Качество жизни оценивалось с помощью опросника качества жизни больных БА (Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ) по доменам: «Активность», «Симптомы», «Эмоции», «Окружающая среда», «Общее качество жизни». Ответы на вопросы оцениваются по шкале Ликерта от 1 (максимально негативное влияние БА на качество жизни пациента) до 7 (отсутствие влияния БА на качество жизни пациента) [8].

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена на персональном компьютере с использованием стандартных статистических методов и пакета программ Statistica 10.0. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль. Качественные по-

казатели описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом корреляции по методу Спирмена. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о нерегулярном использовании пациентами базисной терапии. Так, с помощью опросника Мориски-Грина [7] преднамеренная низкая приверженность к терапии отмечена у 60 ($50 \pm 4,6\%$) больных, которая сформирована за счет невнимательности к часам приема лекарств у 40 ($66,7 \pm 6,1\%$) и пропуске препарата при хорошем самочувствии у 25 ($41,7 \pm 6,4\%$) человек. Низкая мотивация зарегистрирована у 31 ($25,8 \pm 4,0\%$) больного, преимущественно за счет невнимательности к часам приема у 30 ($96,8 \pm 3,2\%$) пациентов и из-за пропуска приема лекарственных препаратов у 19 ($61,3 \pm 8,7\%$) человек. У 28 ($23,3 \pm 3,9\%$) больных отмечалась низкая осведомленность о своем заболевании.

Низкая осведомленность о заболевании, отсутствие информации о важности базисной терапии и преимуществах долгосрочного лечения являются факторами, способствующими снижению приверженности пациентов к лечению, о чем свидетельствуют корреляционные взаимосвязи между приверженностью и мотивацией, между приверженностью и осведомленностью, между мотивацией и осведомленностью ($r = 0,48$, $r = 0,41$, $r = 0,37$ при $p < 0,01$, соответственно).

При обследовании 40 больных БА тяжелого течения использовался опросник «Тест на приверженность к ингаляторам» [2], с помощью которого можно определить преднамеренную неприверженность (на нее оказывают влияние убеждения, эмоции, предпочтения – воображаемые барьеры) и непреднамеренную (на нее оказывают влияние ограниченные возможности и ресурсы – практические барьеры) [4]. Согласно полученным данным полная приверженность наблюдалась у 24 ($60 \pm 7,7\%$) человек, промежуточная – у 11 ($27,5 \pm 7,1\%$) больных, отсутствие приверженности встречалось у 5 пациентов, что составило $12,5 \pm 5,2\%$. Непреднамеренной неприверженности по модулю врача не было выявлено, все 40 пациентов набрали по 4 балла (100%). Промежуточная приверженность чаще всего формировалась за счет того, что пациенты забывали использовать свои ингаляторы – 4 ($36,4 \pm 14,1\%$) человека, переставали использовать свои ингаляторы, когда чувствовали себя хорошо – 5 ($45,5 \pm 15,0\%$) человек и опасались побочных эффектов – 2 ($18,2 \pm 11,6\%$) человека. Отсутствовала приверженность у 5 больных БА большей частью за счет того, что они переставали использовать ингаляторы, когда чувствовали себя хорошо

(100%), забывали использовать ингаляторы и использовали меньше ингаляций, чем предписано врачом (60%) .

Качество жизни является одним из важнейших критериев оценки состояния больных и эффективности проводимого лечения. Оценка качества жизни помогает врачам определить, каким образом болезнь влияет на человека и найти соответствующие способы помощи.

Исследование качества жизни у 120 больных тяжелой БА при помощи опросника AQLQ [8] выявило низкие значения по всем доменам. Пациенты отмечали ограничения в своей повседневной деятельности (медиана домена «Активность» составила 3,2 [2,7; 3,6] балла), страдали от симптомов болезни (медиана домена «Симптом» составила 3,3 [2,5; 3,6] балла), плохо переносили влияние факторов окружающей среды (медиана домена «Окружающая среда» составила 3,5 [2,6; 4,0] баллов), испытывали сильное ухудшение эмоционального состояния вследствие симптомов тяжелой БА (медиана домена «Эмоции» составила 1,4 [1,0; 1,6] балла). Медиана домена «Общее качество жизни» составила 3,2 [2,7; 3,6] балла.

Таким образом, как показало проведенное исследование, большинство больных БА тяжелого течения не имеют полного представления о своем заболевании, не осознают значение базисной терапии и преимущество долгосрочного лечения. Так как симптомы БА оказывают значительное влияние на эмоциональное состояние, повседневную активность пациента и на общее качество жизни, больные нуждаются в комплексном и осознанном со стороны самого пациента лечении. Образовательные программы, создание доверительных отношений между врачом и пациентом, обеспечение полноценного участия пациента в лечении являются залогом оптимальной приверженности к терапии больных БА.

Выводы

1. Согласно опроснику Мориски-Грина (MMAS-6) у больных тяжелой БА отмечена низкая преднамеренная приверженность к базисной противовоспалительной терапии, которая сформирована преимущественно за счет пропуска препарата при хорошем самочувствии, невнимательности к часам приема лекарств, и из-за пропуска приема лекарственных препаратов.

2. Согласно опроснику «Тест на приверженность к ингаляторам» (Test of the Adherence to Inhalers – TAI) установлено, что большая часть больных тяжелой БА привержена к терапии, и не было непреднамеренной неприверженности по модулю врача.

3. Наибольшее влияние симптомы БА оказывают на эмоциональное состояние, повседневную активность пациента и на общее качество жизни.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публи-

кацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова Е.С. Качество жизни у больных с бронхиальной астмой на фоне заболеваний пищеварительного тракта // *Фундаментальные исследования*. 2012. №2 С.44–47.
2. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н., Вахтина Л.Ю., Жуков Е.Л., Ищенко О.П., Жегалов П.С. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме // *Сибирское медицинское обозрение*. 2014. №5. С.47–52.
3. Загидуллин Ш.З., Галимова Е.С., Суховская О.А., Ежова Г.Ю. Оценка качества жизни у пациентов с обострением бронхиальной астмы // *Пульмонология*. 2013. №1. С.49–53. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-49-53>
4. Ненашева Н.М. Приверженность больных бронхиальной астмой и возможные стратегии ее повышения // *Практическая пульмонология*. 2014. №4. С.2–9.
5. Строк А.Б., Баширова С.Б. Изучение качества жизни больных с бронхиальной астмой // *Качественная клиническая практика*. 2008. №3. Р.53–55.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2016. URL: www.ginasthma.org.
7. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2008. Vol.10, №5. P.348–354.
8. Perpiñá M., Belloch A., Pascual L.M., de Diego A., Compte L. The quality of life in asthma: an evaluation of the AQLQ questionnaire for its use on a Spanish population. Asthma Quality of Life Questionnaire // *Arch. Bronconeumol*. 1995. Vol.31, №5. P.211–218.
9. Plaza V., Fernández-Rodríguez C., Melero C., Cosío B.G., Entrenas L.M., de Llano L.P., Gutiérrez-Pereyra F., Taragona E., Palomino R., López-Viña A.; TAI Study Group. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2016. Vol.29, №2. P.142–152. doi: 10.1089/jamp.2015.1212
10. Stucky B.D., Sherbourne C.D., Edelen M.O., Eberhart N.K. Understanding asthma-specific quality of life: moving beyond asthma symptoms and severity // *Eur. Respir. J*. 2015. Vol.46, №3. P.680–687. doi: 10.1183/09031936.00225014

REFERENCES

1. Galimova E.S. Quality of life study in patients with asthma during inflammation. *Fundamental Research* 2012; 2: 44–47 (in Russian)
2. Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V., Soloveva I.A., Kraposhina A.Yu., Medvedeva N.N., Vakhtina L.Yu., Zhukov E.L., Ishchenko O.P., Zhegalov P.S. Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2014; 5:47–52 (in Russian).
3. Zagidullin S.Z., Galimova E.S., Sukhovskaya O.A., Ezhova G.Y. Evaluation of quality of life in patients with asthma exacerbation. *Russian Pulmonology* 2013; (1):49–53 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-49-53>
4. Nenasheva N.M. Adherence to patients with bronchial asthma and possible strategies to improve it. *Prakticheskaya pulmonologiya* 2014; 4:2–9 (in Russian).
5. Strok A.B., Bashirova S.B. Study of quality of life in patients with bronchial asthma. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2008; (3):53–55 (in Russian).
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2016. Available at: www.ginasthma.org.
7. Morisky D.E., Ang A., Krousel-Wood M., Ward H.J. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)* 2008; 10(5):348–354.
8. Perpiñá M., Belloch A., Pascual L.M., de Diego A., Compte L. The quality of life in asthma: an evaluation of the AQLQ questionnaire for its use on a Spanish population. Asthma Quality of Life Questionnaire. *Arch. Bronconeumol*. 1995; 31(5):211–218.
9. Plaza V., Fernández-Rodríguez C., Melero C., Cosío B.G., Entrenas L.M., de Llano L.P., Gutiérrez-Pereyra F., Taragona E., Palomino R., López-Viña A.; TAI Study Group. Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv*. 2016; 29(2):142–152. doi: 10.1089/jamp.2015.1212
10. Stucky B.D., Sherbourne C.D., Edelen M.O., Eberhart N.K. Understanding asthma-specific quality of life: moving beyond asthma symptoms and severity. *Eur. Respir. J*. 2015; 46(3):680–687. doi: 10.1183/09031936.00225014

Информация об авторах:

Елена Альбертовна Собко, д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Ангелина Юрьевна Крапосшина, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Степан Александрович Егоров, ассистент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Ольга Петровна Ищенко, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-аллерголог-иммунолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Ирина Анатольевна Соловьева, д-р мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: rvbl2@krasgmu.ru

Наталья Владимировна Гордеева, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Author information:

Elena A. Sobko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Department of Allergology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Irina V. Demko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Stepan A. Egorov, MD, Assistant of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Olga P. Ischenko, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Allergologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Irina A. Soloveva, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Natalia V. Gordeeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

Дарья Николаевна Окулова, студент 5 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rectorkgmu@rambler.ru

Daria N. Okulova, 5th year Student of Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: rectorkgmu@rambler.ru

Никита Сергеевич Смольников, студент 5 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rectorkgmu@rambler.ru

Nikita S. Smolnikov, 5th year Student of Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: rectorkgmu@rambler.ru

Анна Сергеевна Дейхина, студентка 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rectorkgmu@rambler.ru

Anna S. Deyhina, 6th year Student of Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: rectorkgmu@rambler.ru

Анастасия Владимировна Янкова, студентка 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rectorkgmu@rambler.ru

Anastasia V. Yankova, 6th year Student of Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: rectorkgmu@rambler.ru

*Поступила 16.09.2019
Принята к печати 10.10.2019*

*Received September 16, 2019
Accepted October 10, 2019*

УДК 616.24-008.811.6-036.12:616.61-008.64-005.3]616-073

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-40-44

ДИАГНОСТИКА РАННИХ ПРИЗНАКОВ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Ю.В.Квасникова, И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить состояние почечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), проанализировать показатели и предложить более простой в практическом применении метод диагностики недостаточности почечного кровотока (НПК) у больных ХОБЛ с использованием регрессионного уравнения. **Материалы и методы.** Обследовано 75 пациентов с ХОБЛ. Исследовались основные клинико-биохимические показатели, функция внешнего дыхания, ЭКГ, газовый состав артериализованной крови, проводились фибробронхоскопия и рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография и дуплексное сканирование почечных артерий. Определялось состояние выделительной функции почек по скорости клубочковой фильтрации и клиренсу креатинина. **Результаты.** Представлен новый способ диагностики НПК у больных ХОБЛ. Сущность метода заключается в определении конечно-систолического объема правого желудочка (КСО ПЖ) по данным эхокардиографии, анамнеза курения (АК), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уровня мочевины и креатинина в крови и решение регрессионного уравнения. Численное значение уравнения в 65 и более баллов позволяет диагностировать наличие признаков НПК, менее 65 баллов – их отсутствие. Предварительно у 75 больных ХОБЛ был проведен корреляционный анализ между следующими переменными: АК, КСО ПЖ, ФВ ЛЖ, уровнем мочевины и креатинина в биохимическом анализе крови. Коэффициент множественной детерминации (R^2) составил 0,80 (80,0%), что подтверждает достоверность прогноза модели. **Заключение.** Данный метод может быть использован для диагностики ранних признаков НПК у больных ХОБЛ с целью дифференцированного подхода к выбору лечебно-профилактических мероприятий и улучшения прогноза заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, недостаточность почечного кровотока, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий почек.

DIAGNOSIS OF EARLY SIGNS OF RENAL BLOOD FLOW INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Yu.V.Kvasnikova, I.G.Menshikova, E.V.Magalas, I.V.Sklar

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the state of renal hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), to analyze the indicators and to propose a more simple in practical application method for diagnosing renal blood flow insufficiency in patients with COPD using the regression equation. **Materials and methods.** The study included 75 patients with COPD. The main clinical and biochemical parameters, respiratory function, and electrocardiography were studied, the gas composition of arterialized blood was determined; fiber bronchoscopy and chest X-ray, Doppler echocardiography and duplex scanning of renal arteries were performed. The state of renal excretory function was determined by glomerular filtration rate and creatinine clearance. **Results.** A new method for diagnosing renal blood flow insufficiency

Контактная информация

Юлия Владимировна Квасникова, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: kvasnikova1982@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Yuliya V. Kvasnikova, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propædeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: kvasnikova1982@mail.ru

Для цитирования:

Квасникова Ю.В., Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В. Диагностика ранних признаков недостаточности почечного кровотока у больных хронической обструктивной болезнью лёгких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.74. С.40–44. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-40-44

For citation:

Kvasnikova Yu.V., Menshikova I.G., Magaylas E.V., Sklyar I.V. Diagnosis of early signs of renal blood flow insufficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:40–44 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-40-44

in patients with COPD is presented. The essence of the method is to determine the end-systolic volume of the right ventricle according to Doppler echocardiography, smoking history, left ventricular ejection fraction, urea and creatinine in the blood and solution of the regression equation. The numerical value of the equation in 65 and more points allows diagnosing the presence of signs of renal blood flow insufficiency, if it is less than 65 points there are no signs. Previously, 75 patients with COPD were correlated using the following variables: smoking history, end-systolic volume of the right ventricle, left ventricular ejection fraction, urea and creatinine levels in biochemical blood analysis. The multiple determination coefficient (R^2) was 0.80 (80.0%), which confirms the reliability of the model forecast. **Conclusion.** This method can be used to diagnose early signs of renal blood flow insufficiency in COPD patients with the aim of a differentiated approach to the choice of treatment and prevention measures and improve the prognosis of the disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, renal blood flow insufficiency, ultrasound duplex scanning of the renal arteries.

В настоящее время системные проявления и изучение коморбидности при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) являются весьма актуальными проблемами [1, 3]. У больных ХОБЛ достоверно чаще развиваются сердечно-сосудистые события, и с каждым снижением ОФВ₁ на 10% риск кардиоваскулярной смерти возрастает на 28% [2, 4]. Значимость данной патологии подтверждается тем, что 2/3 больных ХОБЛ умирают в течение первых 5 лет после появления признаков декомпенсации кровообращения [4, 3]. Известно, что недостаточность почечного кровотока (НПК) усиливает проявления сердечной недостаточности, замыкая порочный круг активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и прогрессированием эндотелиальной дисфункции [5, 6]. Поэтому изучение состояния почечной гемодинамики при ХОБЛ представляет особый научный интерес, целью которого является освещение новых вопросов и дополнений к патогенетическим механизмам проявления недостаточности кровообращения при хроническом легочном сердце.

Известен способ диагностики НПК с помощью ультразвуковой доплерографии с цветовым картированием потоков различных уровней почечных артерий с применением секторного и векторного датчиков с частотой 2,5-3,5 МГц. Для исследования кровотока в почечных артериях используют ультразвуковые методики: сканирование в двухмерном режиме, ультразвуковую доплерографию в импульсно-волновом доплеровском режиме, цветное доплеровское картирование потоков по скоростям, входящее в программное обеспечение аппарата. Исследование выполняется в положении пациента лежа на спине. Анализируются максимальные ($V_{\max}$), минимальные ($V_{\min}$), средние скорости кровотока (T_{AMX} , м/с). Рассчитывается пульсационный (Pi) и резистивный индексы (Ri) в основном стволе, сегментарных, междолевых и дуговых почечных артериях.

По мере прогрессирования ХОБЛ происходит ремоделирование сосудистой системы почек, снижение кровотока в ренальных артериях. Ультразвуковое исследование сосудов позволяет оценить структуру стенки и состояние просвета сосуда, что увеличивает возможность диагностики ранних сосудистых изменений у больных ХОБЛ.

В связи с этим, целью работы явился поиск более

простого в практическом применении метода диагностики НПК у больных ХОБЛ с использованием регрессионного уравнения.

Материалы и методы исследования

Всем больным проводилось полное клиническое обследование. Исследовались основные клинико-биохимические показатели, функция внешнего дыхания на аппарате MicroMedical SU 6000 (Великобритания), ЭКГ (Schiller, Швейцария), определяли газовый состав артериализованной крови (Easy Blood Gas Medica, США), проводились фибробронхоскопия (Olimpus, Япония) и рентгенография органов грудной клетки. Эходоплерокардиографию и дуплексное сканирование почечных артерий проводили на ультразвуковом аппарате Acuson 128 XP/10 (США). Определялось состояние выделительной функции почек по скорости клубочковой фильтрации (формула MDRD – The Modification of Dietin Renal Disease Study) и клиренсу креатинина (формула Кокрофта-Голта – Cockcroft-Gault Equation).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.1 (StatSoft, Inc., 2001). Изучение силы и направленности связей между переменными проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R_s).

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительно у 75 больных ХОБЛ был проведен корреляционный анализ между следующими переменными: анамнезом курения (АК), конечно-систолическим объемом правого желудочка (КСО ПЖ), фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), уровнем мочевины (МВ) и креатинина (КР) в биохимическом анализе крови.

Наибольший коэффициент корреляции (R) составил 0,72, в то время как $R \geq 0,80$ исключает возможность использования переменных в уравнении, так как свидетельствует об их высокой взаимосвязи. Критерий Фишера – $F(5,68) = 30,14$ ($p < 0,0001$), стандартная ошибка оценки модели составила 4,82, остатки разности результатов наблюдений и спрогнозированных значений имели нормальное распределение. Коэффициент множественной детерминации (R^2) составил 0,88 (88,0%), что подтверждает достоверность прогноза мо-

дели.

Составлено регрессионное уравнение:

$$\text{НПГ (баллы)} = 103,5 + 0,13 \times \text{КСО ПЖ (мл)} - 0,04 \times \text{АК} \\ (\text{пачка/лет}) - 0,72 \times \text{ФВ ЛЖ (\%)} + 0,16 \times \text{МВ} \\ (\text{ммоль/л}) + 0,05 \times \text{КР (мкмоль/л)},$$

где НПГ – показатель недостаточности почечного кровотока, численное значение которого в 65 и более баллов позволяет диагностировать наличие признаков недостаточности со стороны почечного кровотока, менее 65 баллов – отсутствие НПК.

Клинический пример. Пациент С., 1963 г.р., по профессии слесарь. Поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, одышку с затруднением выдоха, повышение температуры тела до 38,5°C, снижение работоспособности, слабость.

Считает себя больным с 2003 г., когда стал беспокоить кашель с небольшим количеством слизистой мокроты по утрам. Появление данных жалоб связывал с курением. Обратился в поликлинику по месту жительства, был обследован, выставлен диагноз ХОБЛ, даны рекомендации по прекращению курения, назначены ингаляторы, таблетированные лекарственные средства. «Беротек» использовал в режиме по требованию. С 2003 г. рекомендации не выполнял, от курения не отказался, периодически употреблял алкоголь, лечился эпизодически. Курит 30 лет по 25 сигарет в день, АК=37,5 пачка/лет. Последнее обострение с 12.03.2019, когда после переохлаждения появился кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, одышка с затруднением выдоха, повышение температуры тела до 38,5°C. Вызвал СМП, в связи с обострением ХОБЛ доставлен в Городскую клиническую больницу, госпитализирован в пульмонологическое отделение.

При поступлении в стационар состояние больного средней степени тяжести. Кожный покров чистый, диффузный цианоз. При перкуссии над легкими коробочный звук, при аускультации выслушивается жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. ЧД 23 в минуту. Границы сердца смещены вправо, на 2 см от правого края грудины. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 97 в минуту. Акцент II тона на легочной артерии. Артериальное давление 120 и 85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, размеры по Курлову: 10×9×8 см.

Клинический анализ крови: эритроциты – $5,6 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 159 г/л, лейкоциты – $14,8 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные – 6%, сегментоядерные – 69%, эозинофилы – 5%, лимфоциты – 23%, моноциты – 5%, СОЭ – 24 мм/ч.

Биохимический анализ крови: фибриноген – 5,5 г/л, СРБ – 5,4 мг/л, общий холестерин – 6,2 ммоль/л, общий белок – 78 г/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, мочевины (МВ) – 6,7 ммоль/л, креатинин (КР) – 119 мкмоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 97 в минуту, электрическая ось расположена вертикально, гипертрофия

миокарда правого желудочка, правого предсердия, R-pulmonale II, III, aVF, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Флюорография органов грудной клетки: повышение прозрачности легочных полей, диффузный пневмосклероз.

Спирография: ЖЕЛ – 73%, МВЛ – 66%, ОФВ₁ – 62,4%, МОС₂₅ – 46,5%, МОС₅₀ – 47,1%, МОС₇₅ – 45,6% к должным величинам. Заключение: нарушение вентилиционной функции легких II степени, преимущественно по обструктивному типу.

Газовый состав артериализованной крови: рО₂ – 69,9 мм рт. ст., рСО₂ – 41 мм рт. ст., рН – 7,41.

Фибробронхоскопия: диффузный двусторонний эндоbronхит, интенсивность воспаления II степени.

ЭхоКГ: толщина передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ) – 6 мм, конечно-диастолический объем (КДО ПЖ) – 132,2 мл, конечно-систолический объем (КСО ПЖ) – 60,8 мл, ударный индекс (УИ ПЖ) – 36,3 мл/м², сердечный индекс (СИ ПЖ) – 3,02 л/мин/м², фракция выброса (ФВ ПЖ) – 51,3%, Е ПЖ – 0,43 м/сек, А ПЖ – 0,37 м/сек, Е/А – 1,12, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) – 39,7 мм рт. ст., фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 64%. Заключение: умеренная дилатация правого желудочка с нарушением систолической и диастолической функций. Легочная гипертензия.

Клинический диагноз: ХОБЛ, среднетяжелое течение, класс тяжести «С», смешанный тип, стадия обострения. Эмфизема легких, диффузный пневмосклероз. ХЛС в стадии компенсации. Дыхательная недостаточность II степени.

Решаем регрессионное уравнение:

$$\text{НПГ} = 103,5 + 0,13 \times 60,8 \text{ мл} - 0,04 \times 37,5 \text{ пачка/лет} - 0,72 \times 64\% + 0,16 \times 6,7 \text{ ммоль/л} + 0,05 \times 119 \text{ мкмоль/л}$$

Результат (НПГ=70,85 баллов) свидетельствует о наличии у пациента недостаточности почечной гемодинамики. В данном случае требуется проведение терапии по коррекции гемодинамических изменений в сосудистой системе почек.

При поступлении в стационар пациенту С. проведено ультразвуковое исследование почечного кровотока с помощью дуплексного сканирования. По результатам выявлены следующие изменения в состоянии почечной гемодинамики: повышение пульсационных и резистивных индексов почечных артерий. В среднем Ri в сегментарных почечных артериях (СА) составил $0,65 \pm 0,04$, Ri в междольковых (МА) – $0,67 \pm 0,04$, Ri в дуговых (ДА) – $0,68 \pm 0,04$. Снижалась скорость кровотока в ренальных артериях: СА до $0,67 \pm 0,04$ (p=0,04), МА до $0,67 \pm 0,04$ (p=0,04), ДА до $0,67 \pm 0,04$ (p=0,05).

Выводы

1. Достоверная диагностика НПК у больных ХОБЛ необходима для выбора тактики ведения и лечения данной категории пациентов, целью которой является ре-

грессирование симптомов недостаточности кровообращения.

2. Переменные, входящие в уравнение, легко воспроизводимы, отражают основной патогенез при ХОБЛ и входят в обязательный стандарт обследования пациентов.

3. Данный способ диагностики НПК может использоваться врачами практического здравоохранения без навыков ультразвукового дуплексного сканирования.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вохминцева И.В., Меньшикова И.Г., Максименко Т.А. Допплерографическая оценка нарушений почечной гемодинамики у больных хроническим легочным сердцем // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. №2. С.222.
2. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 2003. 324 с.
3. Меньшикова И.Г., Лоскутова Н.В., Сундукова Е.А., Квасникова Ю.В. Препараторы прогрессирования недостаточности кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим легочным сердцем // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. №2. С.21–24.
4. Меньшикова И.Г., Квасникова Ю.В., Вохминцева И.В., Скляр И.В. Ультразвуковая диагностика ранних признаков нарушений почечной гемодинамики у больных с хроническим лёгочным сердцем // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. №4. С.12–15.
5. Меньшикова И.Г., Квасникова Ю.В., Скляр И.В. Коррекция почечной гемодинамики у больных с хроническим лёгочным сердцем // Дальневосточный медицинский журнал. 2016. №3. С.17–19.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Update 2017. URL: <http://goldcopd.org>.

REFERENCES

1. Vokhmintseva I.V., Menshikova I.G., Maksimenko T.A. Doppler assessment of renal hemodynamic disorders in patients with chronic pulmonary heart. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2002; 2:222 (in Russian).
2. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ultrasonic angiology. Moscow: Real'noe vremya; 2003 (in Russian).
3. Menshikova I.G., Loskutova N.V., Sundukova E.A., Kvasnikova Yu.V. Predictors of blood circulation insufficiency progressing in patients with chronic obstructive pulmonary disease, complicated by chronic pulmonary heart. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2012; 2:21–24 (in Russian).
4. Menshikova I.G., Kvasnikova Yu.V., Vohminceva I.V., Sklar I.V. Ultrasonic diagnostics of early signs of renal hemodynamics in patients with chronic pulmonary heart. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2014; 4:12–15 (in Russian).
5. Menshikova I.G., Kvasnikova Yu.V., Sklar I.V. Correction of renal hemodynamics in patients with chronic pulmonary heart. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2016; 3: 7–19 (in Russian).
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Update 2017. Available at: <http://goldcopd.org>.

Информация об авторах:

Юлия Владимировна Квасникова, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kvasnikova1982@mail.ru

Ираида Георгиевна Меньшикова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Author information:

Yuliya V. Kvasnikova, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: kvasnikova1982@mail.ru

Iraida G. Menshikova, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: iraidamenshikova@mail.ru

Елена Владимировна Магалайс, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: magalas@mail.ru

Elena V. Magalas, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propae-
deutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: ma-
galas@mail.ru

Ирина Васильевна Скляр, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irinka.sklyar@bk.ru

Irina V. Sklar, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propae-
deutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail:
irinka.sklyar@bk.ru

*Поступила 16.10.2019
Принята к печати 05.11.2019*

*Received October 16, 2019
Accepted November 05, 2019*

УДК 616.71-007.234:616-001.5-037]616.24-008.811.6-032.12(616-055.1)

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-45-52

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Ю.Ю.Щегорцова, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

РЕЗЮМЕ. Цель. Статья посвящена изучению распространенности факторов риска остеопороза (ОП) и особенностям остеопенического синдрома (ОС) у лиц мужского пола с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Объект исследования – 100 мужчин, больных ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести, средний возраст $57,3 \pm 9,13$ лет, длительность ХОБЛ – $15,9 \pm 4,5$ лет, и 30 лиц аналогичного возраста, не имевших ХОБЛ. Изучение частоты и структуры факторов риска ОП и остеопоротических переломов проводилось с помощью разработанной анкеты, которая включала факторы риска, входящие в алгоритм FRAX, отдельные факторы риска, входящие в одноминутный тест, рекомендованный Международным фондом ОП (2008) (физическая активность, употребление молока и молочных продуктов, время пребывания на солнце) и дополнительные вопросы (интенсивность и длительность курения). Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли методом двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) на денситометре LUNAR 8743 фирмы «GE Medical Systems Lunar» (США). Результаты оценивались по T- и Z-критерию в стандартных отклонениях от пика костной массы (СО), согласно рекомендациям ВОЗ (1994). **Результаты.** У мужчин с ХОБЛ ОС выявлен в 66% случаев – ОП диагностирован у 36% больных, остеопения – у 30 пациентов. В группе контроля встречалась только остеопения – в 10% случаев ($p < 0,001$). Средние значения T- и Z- критериев у пациентов с ХОБЛ по данным ДРА укладывались в категорию выраженной остеопении, составляя $-1,86 \pm 0,14$ СО и $-1,92 \pm 0,16$ СО соответственно. Установлено, что профиль поведенческих факторов риска ОП у мужчин с ХОБЛ достоверно отличался от профиля группы контроля по частоте активных курильщиков ($p < 0,01$), гиподинамии ($p < 0,001$), недостаточном употреблении молока и молочных продуктов без заместительного приема кальция ($p < 0,01$). Такой фактор риска, как недостаточное пребывание на солнце (менее 10 мин. в день) без заместительного приема витамина D, выявлен только в группе больных ХОБЛ – в 32% случаев ($p < 0,001$). Значительная часть больных ХОБЛ (86%) имели 2 и более факторов риска ОП одновременно. Такие модифицируемые факторы, как наследственный анамнез и дефицит массы тела, выявлены только в группе больных – в 3 и 6% случаях, соответственно. Корреляционный анализ показал отрицательную взаимосвязь между T-критерием поясничного отдела позвоночника ($r = -0,23$; $p < 0,05$), индексом курильщика ($r = -0,63$; $p < 0,001$). Определено, что абсолютный риск основных типичных переломов, связанных с ОП, был выше, чем у лиц, не имевших ХОБЛ, в 1,8 раза ($p < 0,01$).

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, минеральная плотность костной ткани, остеопенический синдром, факторы риска, абсолютный риск переломов.

BONE TISSUE CONDITION AND RISK FACTORS OF OSTEOPOROSIS IN MEN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Y.Y. Shchegortsova, V.I. Pavlenko, S.V. Naryshkina

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Контактная информация

Юлия Юрьевна Щегорцова, аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: shchegortsova92@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Yulia Yu. Shchegortsova, MD, Postgraduate Student of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: shchegortsova92@mail.ru

Для цитирования:

Щегорцова Ю.Ю., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Состояние костной ткани и факторы риска остеопороза у мужчин больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С.45–52 DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-45-52

For citation:

Shchegortsova Yu.Yu., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Bone tissue condition and risk factors of osteoporosis in men with patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:45–52 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-45-52

SUMMARY. Aim. The article is devoted to the study of the prevalence of risk factors (RF) for osteoporosis (OP) and the features of osteopenic syndrome (OS) in males with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** The object of the study was 100 men with moderate and severe COPD, the average age was 57.3 ± 9.13 years old, the duration of COPD was 15.9 ± 4.5 years old, and 30 people did not have COPD of a similar age. The frequency and structure of the risk factors for OP and osteoporotic fractures were studied using the developed questionnaire, which included risk factors included in the FRAX algorithm, individual risk factors included in the one-minute test recommended by the International Fund for OP (2008) (physical activity, milk and dairy use products, time spent in the sun) and additional questions (intensity and duration of smoking). Bone mineral density (BMD) was determined by double X-ray absorptiometry (DXA) on a LUNAR 8743 densitometer (GE Medical Systems Lunar, USA). The results were evaluated by the T- and Z-criteria in standard deviations from the peak bone mass (CD), according to the recommendations of WHO (1994). **Results.** In men with COPD, OS was detected in 66% of cases, OP was diagnosed in 36% patients, osteopenia in 30% patients. Only osteopenia occurred in the control group – in 10% of cases ($p < 0.001$). The average values of the T- and Z-criteria in patients with COPD according to DRA fit into the category of severe osteopenia, amounting to -1.86 ± 0.14 SD and -1.92 ± 0.16 SD, respectively. It was found that the profile of behavioral risk factors for OP in men with COPD significantly differed from the profile of the control group in terms of the frequency of active smokers ($p < 0.01$), physical inactivity ($p < 0.001$), inadequate consumption of milk and dairy products without calcium replacement ($p < 0.01$). Such a risk factor as insufficient exposure to the sun (less than 10 minutes per day) without vitamin D substitution was detected only in the group of patients with COPD in 32% of cases ($p < 0.001$). A significant proportion of patients with COPD (86%) had 2 or more risk factors for OP at the same time. Such modifiable factors as a hereditary history and weight loss were detected only in the group of patients: in 3 and 6% of cases, respectively. Correlation analysis showed a negative relationship between the T-criterion of the lumbar spine ($r = -0.23$; $p < 0.05$) and the smoker's index ($r = -0.63$; $p < 0.001$). It was determined that the absolute risk of the main typical fractures associated with OP was 1.8 times higher than in those without COPD ($p < 0.01$).

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bone mineral density, osteopenic syndrome, risk factors, absolute risk of fractures.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой современной медицины. По данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти. Для ХОБЛ характерны системные проявления, такие как дисфункция скелетной мускулатуры, снижение массы тела, сердечно-сосудистая патология, метаболический синдром, анемия, почечная дисфункция и т.д. [1, 4, 8].

Одним из наиболее серьезных и социально значимых системных проявлений ХОБЛ является остеопороз (ОП), который лимитирует социальную активность не только пациента, но и членов его семьи, а также приводит к большим материальным затратам в области здравоохранения и высокому уровню нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность [7]. ОП – системное метаболическое заболевание скелета, которое характеризуется снижением костной массы и нарушением микроархитектоники и, как следствие, переломами при минимальной травме [3]. Развитие ОП у больных ХОБЛ имеет ряд причин – пожилой возраст, курение, ограничение физической активности, дефицит витамина D, низкая масса тела, глюкокортикоидная терапия [11]. Раннее выявление модифицируемых факторов риска развития ОП и остеопоротических переломов следует относить к вопросам предиктивной диагностики.

Следует отметить, что ОП у больных ХОБЛ часто не диагностируется, так как развивается постепенно и в течение долгого времени остается бессимптомным, а внимание врачей обращено на респираторную симпто-

матику и функциональные показатели. Тем не менее, ОП с возможными переломами является важной проблемой для пациентов с ХОБЛ. У мужчин с ХОБЛ выше частота переломов позвонков в 2,6 раза, шейки бедренной кости (ШБК) – в 1,4 раза, и смертность в течение первого года после перелома ШБК выше в 3-5 раз, чем у мужчин того же возраста без ХОБЛ [10].

Анализ литературных источников подтверждает недостаточность данных о состоянии минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у мужчин, страдающих ХОБЛ, и факторах риска развития ОП, что определяет актуальность исследования.

Цель исследования – изучить особенности состояния МПКТ, распространенность, структуру факторов риска развития ОП и оценить риск остеопоротических переломов у лиц мужского пола в возрасте 45-65 лет, страдающих ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 100 мужчин, больных ХОБЛ, средней и тяжелой степени тяжести, находившихся на лечении в специализированном пульмонологическом отделении ГАУЗ АО БГКБ и ДНЦ ФПД в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст – $58,3 \pm 9,13$ лет). Длительность заболевания составила $15,9 \pm 4,5$ лет. Диагноз ХОБЛ выставлен в соответствии с рекомендациями GOLD (2017) на основании анамнеза, клинической картины и результатов дополнительных методов обследования. Все пациенты получали базовую терапию, предусмотренную медико-экономическими стандартами лечения ХОБЛ.

В исследование не включали лиц, получающих в

качестве базисной терапии системные глюкокортикостероиды (ГК) и имеющих заболевания с доказанной ассоциацией ОП. Группа контроля представлена 30 добровольцами, не имевшими ХОБЛ, сопоставимыми с больными ХОБЛ по возрасту.

Изучение факторов риска ОП и переломов проводилось с помощью разработанной анкеты, которая включала факторы риска, входящие в алгоритм FRAX (возраст, вес, рост, наличие предшествующих переломов при минимальной травме или спонтанных в возрасте после 40 лет, переломов бедра у родителей, факт курения на момент опроса, прием ГК более 3-х месяцев в дозе преднизолона 5 мг и выше в любой период жизни, злоупотребление алкоголем – ежедневный приём более 450 мл пива или 360 мл вина или 90 мл крепких напитков), отдельные факторы риска, входящие в одноминутный тест, рекомендованный Международным фондом ОП (физическая активность, употребление молока и молочных продуктов, время пребывания на солнце) и дополнительные вопросы (интенсивность и длительность курения). Опросники респонденты заполняли самостоятельно с последующей проверкой.

Индекс массы тела (ИМТ) или индекс Кетле рассчитывался как отношение массы тела (кг), к росту (м) в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). Индекс курящего человека (ИК) рассчитывали по формуле: число сигарет, выкуриваемых в день $\times$ стаж курения (в годах) / 20. Пациент считался «безусловным курильщиком» при ИК от 10 до 25 пачка/лет, «злостным курильщиком» при ИК более 25 пачка/лет.

МПКТ определяли методом двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) в области поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (ПОБК) на денситометре LUNAR 8743 фирмы GE Medical Systems Lunar (США) согласно официальным рекомендациям по использованию денситометрического исследования в клинической практике Международного Общества Клинической Денситометрии [4].

МПКТ оценивали в относительных показателях (Т- и Z- критерии). Т-критерий – количество стандартных отклонений (СО) выше или ниже среднего показателя пика костной массы. Z-критерий – количество СО от возрастной нормы.

Диагностика ОП и остеопении проводилась с использованием диагностических критериев ВОЗ (1994), основанных на количественной оценке МПКТ, как определяющем факторе прочности кости. У мужчин 50 лет и старше диагноз ОП устанавливался при наличии Т-критерия $<-2,5$ СО, остеопении при Т-критерии от $-1,0$ до $-2,5$ СО. При оценке ПОБК учитывался либо общий показатель, либо ШБК, либо область большого вертела. Принимался во внимание более низкий из Т-критериев [5]. У мужчин моложе 50 лет использовался Z-критерий: Z-критерий $-2,0$ или менее оценивался как «ниже ожидаемых показателей для возраста» и свиде-

тельствовал о наличии вторичной причины потери костной массы; Z-критерий выше $-2,0$ оценивался как «в пределах ожидаемых показателей для возрастной группы» [4].

10-летнюю вероятность остеопоротических переломов рассчитывали, применяя компьютерную программу FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), согласно рекомендациям Международной ассоциации по ОП и ВОЗ (2008). Классификация абсолютного риска низкотравматических переломов в модели FRAX: низкий – менее 10%, средний – 10-20%, высокий – более 20%.

Общий протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России. Каждым респондентом дано добровольное информированное согласие на проведение исследования и обработку персональных данных.

Статистические расчёты производились с использованием программы Statistica 10. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью средней арифметической (М) и стандартной ошибки средней арифметической (m), а так же в виде, межквартильного интервала (25%; 75%). Оценка соответствия признака закону нормального распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. При соответствии признака закону нормальности сравнение двух выборок проводилось с использованием параметрических методов: t-критерия Стьюдента. При ненормальном распределении признака для сравнения применялись методы непараметрической статистики (критерий Вилконсона, критерий Манна-Уитни). Сравнение качественных признаков проводилось методом χ^2 с поправкой Йетса. Значимость статистических взаимосвязей определена с помощью критических коэффициентов корреляции. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота встречаемости факторов риска ОП и переломов в обследуемых группах, учет которых при диагностике и организации профилактики остеопорозов имеет важное значение, представлены в таблице 1.

Как известно, снижение МПКТ начинается с возраста 45-50 лет, но риск ОП значимо увеличивается после 65 лет. Поэтому возраст 65 лет и старше рассматривается как предиктор переломов костей [4]. Сопоставимость по возрасту и однородный гендерный состав позволили оценить распространённость и самостоятельное значение других факторов риска развития ОП.

Отягощённый семейный анамнез, как фактор, значительно повышающий риск остеопоротических переломов, был отмечен только у пациентов с ХОБЛ (в 3% случаев). Следует отметить, что большинство участников исследования не обладали информацией о данной наследственной патологии. Низкая масса тела, которая в настоящее время рассматривается как фактор

риска ОП и связанных с ним переломов, независимо от МПКТ [13], выявлена у 6 (6%) мужчин с ХОБЛ, преимущественно с тяжёлым течением заболевания. В группе контроля этот фактор не зарегистрирован. В нашем исследовании 70% мужчин с ХОБЛ имели повышенную массу тела, что было существенно больше, чем в группе здоровых ($\chi^2=13,855$; $p=0,000$). Достоверных значимых различий по ИМТ между группами не выявлено.

Поведенческие факторы риска ОП встречались достаточно часто как у мужчин с ХОБЛ, так и у здоровых лиц с наибольшей выраженностью в группе больных. Доминирующими были – курение, недостаточное употребление молока и молочных продуктов, как источника кальция.

Известно, что курение является общим фактором риска развития ХОБЛ и ОП, влияя главным образом на остеосинтез [2]. Однако на сегодняшний день патофизиологические механизмы влияния курения на МПКТ до конца не изучены. По нашим данным в группе мужчин с ХОБЛ, по сравнению с группой контроля, активных и бывших курильщиков было достоверно больше

($p<0,01$). ИК в группе больных также был статистически выше ($p<0,01$).

Отсутствие постоянной физической активности, как правило, вследствие дыхательной недостаточности, отметили 46 (46%) пациентов с ХОБЛ, в то время как у здоровых лиц этот фактор риска развития ОП встречался значительно реже ($p<0,001$). Гипомобильность ограничивает пребывание больных ХОБЛ на воздухе, в связи с чем они лишены солнечного света, что играет существенную роль в развитии недостаточности витамина D [12]. Известно, что дефицит витамина D сопровождается снижением в крови кальция и фосфора вследствие уменьшения эффективности абсорбции кальция в кишечнике, что в итоге приводит к нарушению минерализации скелета [6]. На редкое пребывание на солнце без заместительного приёма витамина D указали только больные ХОБЛ ($p<0,001$). Такой фактор, как недостаточное употребление молока и молочных продуктов, как источника кальция, вследствие различных причин, без заместительной терапии препаратами кальция достоверно чаще встречался в группе больных ХОБЛ ($p<0,01$).

Таблица 1

Частота факторов риска остеопороза среди мужчин с ХОБЛ и в группе контроля в возрасте от 45 до 65 лет

Факторы	Группа больных ХОБЛ (n=100)	Группа контроля (n=30)
Средний возраст, лет ($M\pm m$)	57,3 $\pm$ 9,1	56,3 $\pm$ 8,1
Возраст 44-60 лет (n, %)	32 (32)	14 (46,7)
Возраст от 60-65 лет (n, %)	68 (68)	16 (53,3)
Наследственный анамнез ОП (n, %)	3 (3)	-
Средний ИМТ, кг/м ² ($M\pm m$)	25,8 $\pm$ 5,6	23,03 $\pm$ 1,0
ИМТ<20 кг/м ² и/или вес менее (n, %)	6 (6)	-
Предшествующие переломы (n, %)	-	-
Склонность к падениям (n, %)	-	-
Активное табакокурение (n, %)	86 (86)*	19 (63,3)
ИК, пачка/лет ($M\pm m$)	24,9 $\pm$ 2,7*	17,2 $\pm$ 1,0
Системный приём ГК более трёх месяцев (n, %)	-	-
Злоупотребление алкоголем (n, %)	26 (26)	2 (6,6)
Низкая физическая активность (домашняя работа, работа в саду, прогулки и др. менее 30 минут в день) (n, %)	46 (46)**	2 (6,6)
Недостаточное употребление молока молочных продуктов (вследствие аллергии или других причин) без заместительного приёма препаратов кальция (n, %)	88 (88)*	18 (60)
Редкое пребывание на солнце (менее 10 мин. в день) без заместительного приёма витамина D (n, %)	32 (32)**	-

Примечание: символ * – достоверность различий показателя между больными ХОБЛ и группой сравнения (* – $p<0,01$; ** – $p<0,001$).

Не менее важным фактором риска развития ОП является чрезмерное употребление алкоголя, которое сопровождается повышением уровня кортизола – гормона стресса. Он снижает активность клеток остеобластов, образующих новую костную ткань, а также повышает работу остеокластов, разрушающих кость [4]. Этот фактор отмечался чаще в группе больных, но без статической разницы.

Необходимо отметить, что значительная часть больных (86%) имели 2 и более факторов риска ОП одновременно.

На основании проведенной костной денситометрии установлено, что только треть обследованных мужчин с ХОБЛ имели нормальные показатели МПКТ во всех обследованных отделах скелета. Как видно из таблицы 2 остеопенический синдром (ОС) (остеопения+остеопороз) в группе больных встречался в 22 раза чаще, чем у в группе лиц без обструктивной патологии ($\chi^2=17,515$; $p=0,000$).

При детальном анализе установлено, что среди

больных ХОБЛ снижение Т-критерия – $-2,5$ СО только в поясничном отделе позвоночника выявлено у 11 (30,5%) пациентов, в области ШБК – у 8 (22,2%), в области ПОБК в целом – у 4 (11,1%), одновременно в нескольких отделах скелета – у 13 (36,1%) пациентов. Снижение Z-критерия – $2,0$ СО в поясничном отделе позвоночника выявлено у 10 (27,7%) пациентов, в области ШБК у 9 (25%), в области ПОБК в целом у 3 (8,3%), одновременно в нескольких отделах скелета у 14 (36,1%).

Значение Т-критерия в группе больных колебалось от $-2,7$ СО до $-0,9$ СО. Среднее значение составило $-1,86 \pm 0,14$ СО, что укладывалось в категорию выраженной остеопении. Средние значения Т- и Z- критериев по всем исследуемым отделам в группе больных были ниже, чем в группе контроля, но достоверные различия получены только для Т-критерия поясничного отдела позвоночника ($p<0,01$), ШБК ($p<0,05$) и Z-критерия поясничного отдела позвоночника ($p<0,05$).

Таблица 2

Частота встречаемости ОС и показатели МПКТ Me[25;75] в обследованных группах

Показатели	Группа контроля (n=30)	Группа пациентов с ХОБЛ (n=100)
Средний возраст, лет (M $\pm$ m)	58,3 $\pm$ 9,13	54,3 $\pm$ 8,14
Остеопения (n, %)	3 (10)	30 (30)*
ОП (n,%)	-	36 (36)**
Т-критерий, СО		
L1-L4	-0,7 [-1,43; 0,03]	-2,54 [-3,4; -1,68]**
ШБК	-0,78 [-1,22; 0,27]	-1,78 [-2,08; -1,49]*
Большой вертел	-0,69 [-1,1; -0,17]	-1,77 [-2,03; -1,51]
ПОБК в целом	-0,73 [-1,45; -0,01]	-1,83 [-2,09; -1,56]
Z-критерий, СО		
L1-L4	-0,76 [-1,7; 0,44]	-1,8 [-2,3; -1,3]*
ШБК	-0,74 [-1,57; -0,61]	-1,43 [-1,71; -1,19]
Большой вертел	-0,64 [-1,15; -0,15]	-1,38 [-1,56; -1,21]
ПОБК в целом	-0,68 [-1,28; -0,08]	-1,46 [-1,75; -1,27]

Примечание: символ * – достоверность различий показателя между больными ХОБЛ и группой сравнения (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$).

Был проведен корреляционный анализ показателей МПКТ в зависимости от возраста, интенсивности курения и ИМТ. Оказалось, что средние значения показателей МПКТ у мужчин, страдающих ХОБЛ в возрасте от 45 до 60 лет (Z-критерий) и в возрасте от 60 до 65 лет (Т-критерий), относительно группы контроля аналогичного возраста были ниже, но статистически значимы только для Т-критерия L1-L4 ($p<0,01$), ШБК ($p<0,05$) и Z-критерия L1-L4 ($p<0,05$). Также имелась тенденция к снижению средних значений показателей МПКТ у больных старшей возрастной группы по

отношению к пациентам среднего возраста, в большей степени это касалось поясничного отдела позвоночника. Выявлена слабая отрицательная корреляция между Т-критерием L1-L4 и возрастом мужчин с ХОБЛ ($r=-0,23$; $p<0,05$). Это указывает на то, что ХОБЛ усугубляет возрастной фактор ремоделирования костной ткани.

Установлено, что показатели МПКТ у злостных курильщиков были ниже, чем у бывших курильщиков, но достоверные различия были получены только для Т-критерия L1-L4 ($-2,54 \pm 0,59$ и $-1,02 \pm 0,18$ СО; $p<0,05$,

соответственно) и отмечалась тенденция к снижению этого показателя по отношению к активным курильщикам. Следует отметить, что даже у бывших курильщиков значение Т-критерия L1-L4 было существенно ниже пиковых значений ($p < 0,05$). Выявленная тесная обратная корреляционная взаимосвязь Т-критерия L1-L4 с пачка/лет ($r = -0,63$; $p < 0,001$). В целом полученные нами результаты совпадают с данными Н.Н.Убайдуллаевой, Г.А.Муйдиновой [9].

Среднее значение ИМТ у больных ХОБЛ без нарушения МПКТ составило $30,21 \pm 1,12$ кг/м², тогда как у больных ХОБЛ с ОП $21,55 \pm 0,66$ кг/м² ($p < 0,001$), и $24,85 \pm 1,24$ кг/м² ($p < 0,01$) у больных с остеопенией. По результатам исследования не получена корреляция между ИМТ и МПКТ. Возможно, необходимо продолжить работу для получения большего количества статистических данных, так как имеются сведения о неоднозначном воздействии ожирения и повышенной массы тела на МПКТ и влияния их на риск возникновения переломов [14].

В среднем по группе пациенты с ХОБЛ имели достоверно больший 10-летний риск возникновения остеопоротических переломов ПОБК и тел позвонков (по FRAX), чем лица без ХОБЛ ($5,32 \pm 0,63\%$ и $2,9 \pm 0,15\%$; $p < 0,001$, соответственно). При детальном анализе больных ХОБЛ вероятность остеопоротических переломов по программе FRAX < 10 была зафиксирована у 78 (78%) мужчин, FRAX 10–20 – у 10 (10%), и FRAX > 20 – у 12 (12%) больных.

Выводы

1. У мужчин в возрасте от 45 до 65 лет, страдающих ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести, ОС является в 66% случаев. В большей степени нарушения наблюдаются в поясничном отделе позвоночника и ШБК. Ухудшение состояния МПКТ поясничного отдела позвоночника сопряжено с возрастом и ИК.

2. У мужчин, болеющих ХОБЛ, 10-летний риск возникновения основных типичных переломов, связанных с ОП, практически в два раза превышает таковой у лиц, не имевших ХОБЛ.

3. Ведущим модифицируемым фактором риска развития ОП у мужчин с ХОБЛ является курение (86%).

4. У всех мужчин, страдающих ХОБЛ, необходимо активное выявление факторов риска ОП и остеопоротических переломов для организации профилактики либо формирования групп риска с целью дальнейшего обследования состояния МПКТ, что позволит своевременно проводить лечебные мероприятия, улучшить качество жизни и прогноз.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакина А.А., Павленко В.И. Хроническая болезнь почек как проявление коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. №69. С.115–122. doi: 10.12737/article_5b985be86b47a1.51078145
2. Ганиева И.И., Карабиненко А.А., Еремина С.С., Урванцева О.М., Сторожаков Г.И. Влияние курения на костную ткань. Состояние проблемы // Лечебное дело. 2013. №1. С.4–8.
3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., Беневоленская Л.И. Остеопороз в российской федерации: проблемы и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2010. Т.48. №5. С.14–18. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-725>
4. Остеопороз. Клинические рекомендации. 2016. 104 с. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf
5. Павленко В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких сочетанная с ишемической болезнью сердца: клиничко-функциональные особенности течения, механизмы взаимоотношения, диагностика, прогнозирование и лечение: дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2012.318с.
6. Плещева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // Ожирение и метаболизм. 2012. Т.9, №2. С.33–42. <https://doi.org/10.14341/omet2012233-42>
7. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2014. 41 с. URL: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/COPD2014may2.pdf>
8. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. №59. С.109–118.
9. Убайдуллаева Н.Н., Муйдинова Г.А. Диагностика остеопороза у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от табакокурения // Клиническая медицина Казахстана. 2013. №2. С.17.
10. de Vries F., van Staa T.P., Bracke M.S., Cooper C., Leufkens H.G., Lammers J.W. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture // Eur. Respir. J. 2005. Vol.25, P.879–884. doi: 10.1183/09031936.05.00058204
11. Madsen H., Brixen K., Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic ob-

structive pulmonary disease - a population-based database study // *Clin. Respir. J.* 2010. Vol.4. P.9-22. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00138.x

12. Mishra N.K., Mishra J.K., Srivastava G.N., Shah D., Rehman M., Latheef N.A., Maurya A., Rajak B.K. Should vitamin D be routinely checked for all chronic obstructive pulmonary disease patients? // *Lung India*. 2019. Vol.36, №6. P.492–498. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_141_19

13. Recker R.R., Delmas P.D., Halse J., Reid I.R., Boonen S., García-Hernandez P.A., Supronik J., Lewiecki E.M., Ochoa L., Miller P., Hu H., Mesenbrink P., Hartl F., Gasser J., Eriksen E.F. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol.23. P.6–16. doi: 10.1359/jbmr.070906

14. Yamaguchi T. Updates on Lifestyle-Related Diseases and Bone Metabolism. The metabolic syndrome and bone metabolism // *Clin. Calcium*. 2014. Vol.24. P.1599–1604. doi: CliCa141115991604

REFERENCES

1. Bakina A.A., Pavlenko V.I. Chronic kidney disease as a manifestation of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; 69:115–122 (in Russian). doi: 10.12737/article_5b985be86b47a1.51078145

2. Ganieva I.I., Karabinenko A.A., Eremina C.S., Urvantseva O.M., Storozhakov G.I. The effects of smoking on bone health: the state of the art. *General Medicine*. 2013; 1:4–8 (in Russian).

3. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I., Benevolenskaya L.I. Osteoporosis in the Russian Federation: Problems and Perspectives. *Rheumatology Science and Practice*. 2010; 48(5):14–18. (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-725>

4. Osteoporosis. Clinical guidelines. 2016. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf (in Russian).

5. Pavlenko V.I. Chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease: clinical and functional features of the course, mechanisms of interaction, diagnosis, prognosis and treatment: PhD (Dsc) thesis (Med.). Blagoveshchensk; 2012 (in Russian).

6. Plescheva A.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K.. Vitamin D and metabolism: facts, myths and prejudices // *Obesity and metabolism* 2012; 9(2):33-42 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet2012233-42>

7. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. 2014. Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/COPD2014may2.pdf> (in Russian).

8. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. Obesity, metabolic disorders and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: modern concepts of comorbidity. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 59:109–118 (in Russian).

9. Ubaidullaeva N.N., Muidinova G.A. Diagnosis of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on smoking. *Clinical Medicine of Kazakhstan* 2013; 2:17 (in Russian).

10. de Vries F., van Staa T.P., Bracke M.S., Cooper C., Leufkens H.G., Lammers J.W. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur. Respir. J.* 2005; 25:879–884. doi: 10.1183/09031936.05.00058204

11. Madsen H., Brixen K., Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin. Respir. J.* 2010; 4(1):9–22. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00138.x

12. Mishra N.K., Mishra J.K., Srivastava G.N., Shah D., Rehman M., Latheef N.A., Maurya A., Rajak B.K. Should vitamin D be routinely checked for all chronic obstructive pulmonary disease patients? *Lung India* 2019; 36(6):492–498. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_141_19

13. Recker R.R., Delmas P.D., Halse J., Reid I.R., Boonen S., García-Hernandez P.A., Supronik J., Lewiecki E.M., Ochoa L., Miller P., Hu H., Mesenbrink P., Hartl F., Gasser J., Eriksen E.F. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23:6–16. doi: 10.1359/jbmr.070906

14. Yamaguchi T. Updates on Lifestyle-Related Diseases and Bone Metabolism. The metabolic syndrome and bone metabolism. *Clin. Calcium* 2014; 24:1599–1604. doi: CliCa141115991604

Информация об авторах:

Юлия Юрьевна Щегорцова, аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: shchegortsova92@mail.ru

Author information:

Yulia Yu. Shchegortsova, MD, Postgraduate Student of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: shchegortsova92@mail.ru

Валентина Ивановна Павленко, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amurvip@front.ru

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: amurvip@front.ru

Светлана Владимировна Нарышкина, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amurvip@front.ru

Svetlana V.Naryshkina, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: amurvip@front.ru

*Поступила 05.11.2019
Принята к печати 19.11.2019*

*Received November 05, 2019
Accepted November 19, 2019*

УДК 614.715:613.15(571.62/.63)

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-53-61

ИССЛЕДОВАНИЕ ГРАНУЛОМЕТРИЧЕСКОГО СОСТАВА АТМОСФЕРНОЙ ВЗВЕСИ КРУПНЕЙШИХ ГОРОДОВ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ (ХАБАРОВСК, КОМСОМОЛЬСК-НА-АМУРЕ, СОВЕТСКАЯ ГАВАНЬ И НИКОЛАЕВСК-НА-АМУРЕ)

А.С.Холодов¹, В.А.Дрозд¹, К.С.Пикула¹, К.С.Голохваст^{1,2,3}

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет», 690990, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт географии
Дальневосточного отделения РАН, 690041, г. Владивосток, ул. Радио, 7

³Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская 73 г

РЕЗЮМЕ. Введение. Данная работа посвящена исследованию фракционного состава твердых взвешенных частиц в атмосферном воздухе Хабаровского края (города Хабаровск, Комсомольск-на-Амуре, Советская Гавань, Николаевск-на-Амуре). **Цель.** Определение содержания в воздухе микрочастиц атмосферной взвеси, которые оказывают влияние на качество воздуха, климат, людей и животных. **Материалы и методы.** Атмосферные взвеси извлекались из снега, который собирали во время снегопадов, чтобы исключить его вторичное загрязнение антропогенными аэрозолями. Талый снег анализировали на лазерном анализаторе частиц Fritsch Analysette 22 NanoTech (Германия), который позволяет в ходе одного измерения устанавливать распределение частиц по размерам, а также определять их форму. **Результаты.** Во всех наблюдаемых населенных пунктах зафиксировано умеренно высокое процентное содержание фракции взвеси диаметром до 10 мкм, которая может представлять опасность для здоровья человека. В целом, содержание этой фракции варьируется в широких пределах: от 4,7 до 49%. При этом самое высокое процентное содержание частиц диаметром до 10 мкм отмечено в пробах, отобранных в Николаевске-на-Амуре. Результаты анализа проб в Хабаровске 2018 г. сравниваются с результатами анализа проб, отобранных на тех же станциях в 2011 г. По результатам двух замеров содержания взвешенных веществ в воздухе Хабаровска, проведенных с разницей в 7 лет, видно, что состояние атмосферного воздуха в этом городе не претерпело заметных изменений. **Заключение.** На основании собственных данных, статистических и литературных источников сделан вывод о влиянии антропогенных факторов на содержание мелкодисперсной фракции твердых частиц в приземном воздухе городов Хабаровского края, которые способствуют повышению риска развития заболеваний органов дыхания.

Ключевые слова: атмосферный аэрозоль, атмосферная взвесь, загрязнение атмосферного воздуха, микрочастицы.

A STUDY OF GRANULOMETRIC COMPOSITION OF ATMOSPHERIC SUSPENSIONS OF THE LARGEST CITIES IN Khabarovsk Krai (Khabarovsk, Komsomolsk-on-Amur, Sovetskaya Gavan and Nikolayevsk-on-Amur)

A.S.Kholodov¹, V.A.Drozhd¹, K.S.Pikula¹, K.S.Golokhvast^{1,2,3}

¹Far Eastern Federal University, 8 Sukhanova Str., Vladivostok, 690950, Russian Federation

²Pacific Geographical Institute of Far Eastern Branch RAS, 7 Radio Str., Vladivostok, 690041, Russian Federation

Контактная информация

Алексей Сергеевич Холодов, кандидат географических наук, главный специалист научно-организационного управления Инженерной школы, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет», 690990, г. Владивосток, ул. Суханова, 8. Тел. 8950-289-62-70; e-mail: alex.holodov@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Aleksei S. Kholodov, PhD (Geogr.), Senior specialist at the School of Engineering, Far Eastern Federal University; 8 Sukhanova Str., Vladivostok, 690990, Russian Federation. Phone: 8950-289-62-70; e-mail: alex.holodov@gmail.com

Для цитирования:

Холодов А.С., Дрозд В.А., Пикула К.С., Голохваст К.С. Исследование гранулометрического состава атмосферной взвеси крупнейших городов Хабаровского края (Хабаровск, Комсомольск-на-Амуре, Советская гавань и Николаевск-на-Амуре) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С.53–61 DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-53-61

For citation:

Kholodov A.S., Drozd V.A., Pikula K.S., Golokhvast K.S. A study of granulometric composition of atmospheric suspensions of the largest cities in Khabarovsk krai (Khabarovsk, Komsomolsk-on-Amur, Sovetskaya gavan and Nikolayevsk-on-Amur). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:53–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-53-61

³Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. This work is devoted to the study of the fractional composition of solid suspended particles in the atmospheric air of the Khabarovsk territory (Khabarovsk, Komsomolsk-on-Amur, Sovetskaya Gavan, Nikolaevsk-on-Amur). **Aim.** To detect in the air the content of microparticles of atmospheric suspensions that have an impact on air quality, climate, people, and animals. **Materials and methods.** Atmospheric suspensions were studied in snow that was collected during snowfalls to exclude its secondary pollution by anthropogenic aerosols. Snowmelt was analyzed on a laser particle analyzer Fritsch Analysette 22 NanoTech (Germany) which allows one measurement to establish the distribution of particles in size, as well as to determine their shape. **Results.** In all the observed settlements, a moderately high percentage of the suspension fraction with a diameter of up to 10 micrometers was recorded, which can pose a danger to human health. In general, the content of this fraction varies widely: from 4.7% to 49%. At the same time, the highest percentage of particles with a diameter of up to 10 micrometers was observed in the samples taken in Nikolaevsk-on-Amur. The results of the analysis of samples in Khabarovsk 2018 are compared with the results of the analysis of samples taken at the same stations in 2011. According to the results of two measurements of the content of suspended substances in the air of Khabarovsk, held with a difference of 7 years, it is clear that air quality in this city has not undergone significant changes. **Conclusion.** On the basis of our own data, statistical and literary sources, the conclusion is made about the influence of anthropogenic factors on the content of fine fraction of solid particles in the surface air of the cities of the Khabarovsk territory, which contribute to an increase in the risk of respiratory diseases.

Keywords: atmospheric aerosol, atmospheric suspension, air pollution, microparticles.

Хабаровский край, занимающий территорию площадью 787 633 км², является третьим по величине субъектом Российской Федерации [5]. На территории края развиты черная и цветная металлургия, машиностроение, лесная промышленность. Широко распространено транспортное сообщение, включающее в себя автомобильный, железнодорожный, авиационный и водный виды транспорта.

Одной из важных проблем, связанных с развитием промышленности и транспортного сообщения, является ухудшение экологической обстановки на территории края, в частности, ухудшение качества атмосферного воздуха [7, 15]. На фоне неблагоприятного качества воздуха среди населения все большее распространение получают заболевания верхних дыхательных путей, а также бронхиальная астма. Эта проблема давно обсуждается в научных статьях [6, 8, 9].

Данная работа имеет особое значение, поскольку о фракционном составе твердых взвешенных частиц в атмосферном воздухе Хабаровского края известно мало, хотя исследованиям компонентного состава загрязнителей атмосферного воздуха населенных пунктов посвящено некоторое количество статей [2–4]. Цель исследования заключается в определении содержания микрочастиц атмосферной взвеси, которые оказывают влияние на качество воздуха, климат, людей и животных.

Материалы и методы исследования

Атмосферные взвеси изучали в выпавшем снеге в населенных пунктах Хабаровского края (города Хабаровск, Комсомольск-на-Амуре, Советская Гавань и Николаевск-на-Амуре). Пробы отбирались во время снегопадов в феврале 2018 г. Чтобы исключить вторичное загрязнение антропогенными аэрозолями, был собран верхний слой (5–10 см) только что выпавшего

снега. Его помещали в стерильные контейнеры объемом 3 л. После доставки проб в лабораторию талый снег упаривали на ротаторном испарителе при температуре 40°C для получения более концентрированного раствора, пока его объем не уменьшался до 60 мл. Жидкость анализировали на лазерном анализаторе частиц Fritsch Analysette 22 NanoTech (Германия), который позволяет в ходе одного измерения устанавливать распределение частиц по размерам, а также определять их форму. Измерения проводились в диапазоне от 0.08 до 2000 мкм. Станции отбора проб показаны на рисунках 1–4.

Результаты исследования и их обсуждение

Сводные данные по гранулометрическому составу частиц, взвешенных в воздухе населенных пунктов Хабаровского края, приведены в таблице 2 и на рисунке 5. Среди всех размерных фракций частиц атмосферной взвеси наибольший интерес представляют частицы диаметром до 10 мкм, оказывающие влияние на здоровье человека [16].

В Хабаровске пробы атмосферной взвеси в снеге уже отбирались ранее (зимой 2011 г.) в точках 3, 6, 8–10 (табл. 2). В тот период на каждой станции было отобрано по две пробы, результаты анализа которых были усреднены для настоящего сравнения. При сравнении содержания экологически значимых фракций атмосферной взвеси диаметром до 1 и до 10 мкм (PM₁ и PM₁₀, соответственно) в разных районах города в 2018 и 2011 гг. видно, что содержание этих фракций серьезного изменения не претерпело, а небольшие различия можно объяснить естественными вариациями. Известно, что на содержание взвеси влияет огромное количество как постоянных факторов (среди которых климат, направление ветра, сезонность и т.д.), так и временных, среди которых можно выделить техногенные (например, строительство дорог, появление новых

предприятий, выбрасывающих загрязняющие вещества в атмосферу) и природные (пыльные бури, тайфуны и т.д.) [4]. Практически во всех пробах наблюдается слегка повышенный уровень процентного содержания частиц PM₁₀, особенно в пробах из районов города, характеризующихся повышенной антропогенной нагрузкой (интенсивное движение автотранспорта, железная дорога, выбросы промышленных предприятий и т.д.). Нужно подчеркнуть, что по данным главной геофизической обсерватории им. А.И. Воейкова, в 2018 г. Хабаровск был отмечен как

один из городов Дальневосточного федерального округа с повышенным уровнем загрязнения атмосферы [14]. Заметный вклад в загрязнение воздуха в Хабаровске вносит автомобильный транспорт [11], что характерно для любого развитого города [17]. Таким образом, по результатам двух замеров содержания взвешенных веществ в воздухе Хабаровска, проведенных с разницей в 7 лет, видно, что состояние атмосферного воздуха в этом городе не претерпело заметных изменений.

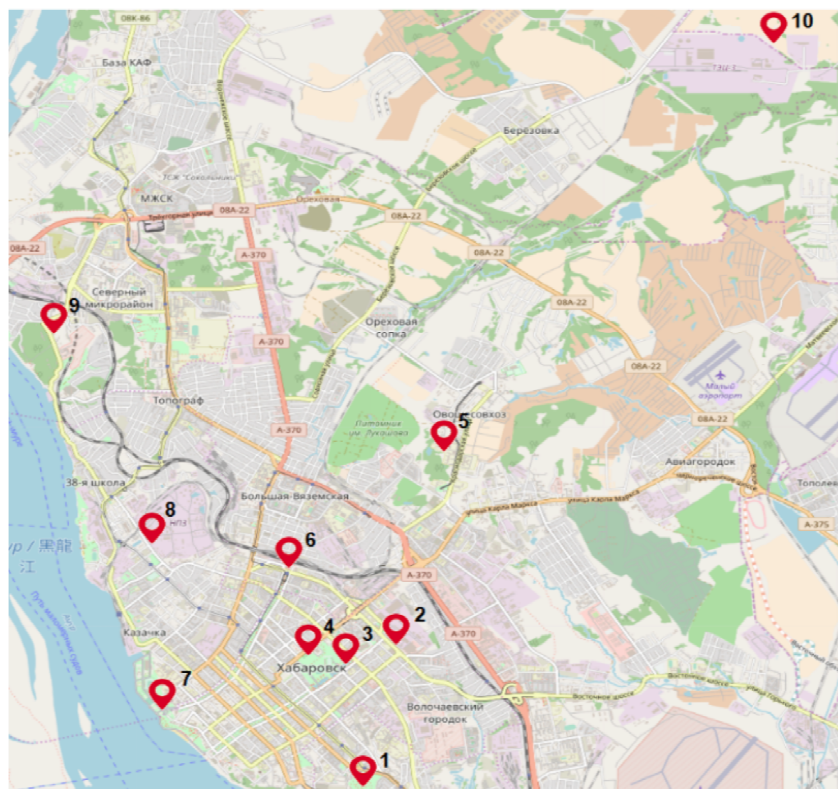


Рис. 1. Станции отбора проб в Хабаровске. Расшифровка станций приведена в таблице 1.

Таблица 1

Описание станций отбора проб в г. Хабаровске

Станция	Описание
1	Дендрарий (ул. Волочаевская 71).
2	Дальневосточный завод энергетического машиностроения (ул. Ленинградская, 28). Интенсивное движение автотранспорта и высокая пешеходная нагрузка.
3	Парк «Динамо» (ул. Карла Маркса, 62). Точка отбора в Парке выбрана в зоне с максимальной плотностью пешеходов.
4	Парк «Динамо», в зоне «покоя», с минимальной посещаемостью населением.
5	Краевая больница №1. Район с большим скоплением медицинских центров.
6	Район Железнодорожного вокзала по ул. Ухтомского.
7	Стадион им. Ленина. Максимальная пешеходная нагрузка.
8	Хабаровский нефтеперерабатывающий завод (ул. Металлистов, 17).
9	Район детского санатория «Амурский» (ул. Санаторная, 38).
10	ТЭЦ-3 (пригород Хабаровска).



Рис. 2. Станции отбора проб в Комсомольске-на-Амуре: 1) ул. Аллея Труда, 1 (судостроительный завод); 2) ул. Набережная, 7 (речной вокзал); 3) ул. Чапаева, 1 (Парк железнодорожников); 4) ул. Красногвардейская, 35 (Парк «Строитель»); 5) ул. Вагонная, 14 (Район ТЭЦ-1, промышленная зона).

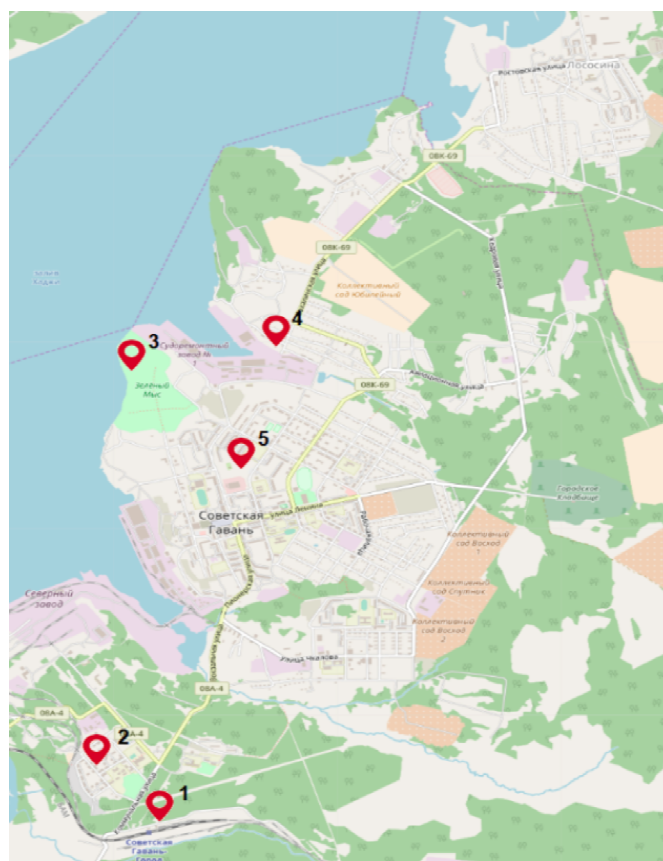


Рис. 3. Станции отбора проб в Советской Гавани: 1) Железнодорожный вокзал; 2) ул. Крылова, 4 (территория школы-интерната №1); 3) Парк «Зеленый мыс»; 4) Судоремонтный завод; 5) Площадь Победы (центр города).

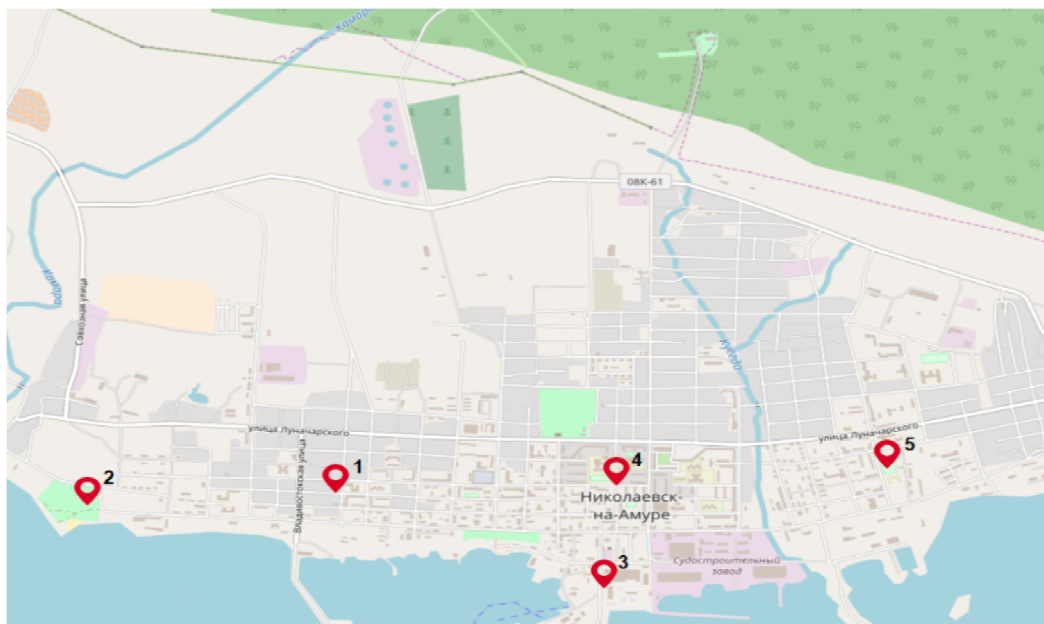


Рис. 4. Станции отбора проб в Николаевске-на-Амуре: 1) ул. Приамурская, 69 (территория СОШ №1); 2) Парк им. Ю.А. Гагарина; 3) Морской торговый порт (недалеко от ТЭЦ); 4) Перекресток ул. Гоголя и Луначарского (максимальная транспортная нагрузка); 5) спортивная площадка (Заводской пер.).

Таблица 2

Данные по гранулометрическому составу частиц, взвешенных в воздухе населенных пунктов
Хабаровского края

№	≤1	1-10	10-50	50-100	100-400	400-700	≥700
Хабаровск							
1	2,7	24,7	38,8	18,6	6,6	0,2	8,4
2	2,3	18,4	41,2	26,2	11,1	0,8	0
3	1,9 / 0*	18,2 / 51	35,7 / 49	22,9 / 0	10,4 / 0	4,8 / 0	6,1 / 0
4	3,2	24,2	40,0	20,0	8,4	1,0	3,2
5	1,3	14,7	33,5	28,4	21,9	0,2	0
6	1,7 / 0	17,1 / 11,5	35,6 / 48,5	18,8 / 0	8,8 / 8	10,3 / 0,5	7,7 / 30,5
7	1,0	8,7	37,2	34,6	18,5	0,3	0
8	2,8 / 0	20,6 / 20	26,8 / 69,5	9,7 / 10,5	18,7 / 0	6,0 / 0	15,4 / 0
9	2,4 / 1	20,7 / 11,5	58,4 / 42	18,1 / 0	0,4 / 0	0 / 20	0 / 24,5
10	3,1 / 0	22,3 / 36	48,8 / 59	5,7 / 11	0,1 / 12	2,6 / 0	17,4 / 0
Комсомольск-на-Амуре							
1	2,7	22,5	71,0	3,8	0	0	0
2	2,8	22,2	63,7	11,3	0	0	0
3	2,6	26,2	69,8	1,4	0	0	0
4	1,2	10,1	27,8	4,4	2,2	11,6	42,7
5	0,1	1,2	0,7	0	3,1	19,7	75,2
Советская Гавань							
1	2,3	24,9	59,2	10,2	0,1	1,2	2,1
2	2,2	24,6	35,7	6,6	21,8	8,7	0,4
3	1,9	29,0	29,7	3,7	0,8	4,4	30,5
4	7,2	38,9	28,8	3,2	0,1	2,0	19,8
5	2,4	24,0	42,3	12,7	4,4	0,6	13,6
Николаевск-на-Амуре							
1	3,9	32,1	32,3	3,7	0,1	0,5	27,4
2	1,6	49,0	0,8	0	0	1,0	47,6
3	1,7	39,9	20,2	2,8	0,1	0,7	34,6
4	0,6	4,7	0,6	0	0	3,5	90,6
5	1,3	9,7	4,5	0	0	5,6	78,9

Примечание: * – в таблице через косую черту приведены усредненные данные гранулометрического анализа атмосферной взвеси в пробах снега, отобранных коллективом авторов в Хабаровске в зимний сезон 2011 г. (точки отбора проб №3, 6, 8-10) [3].

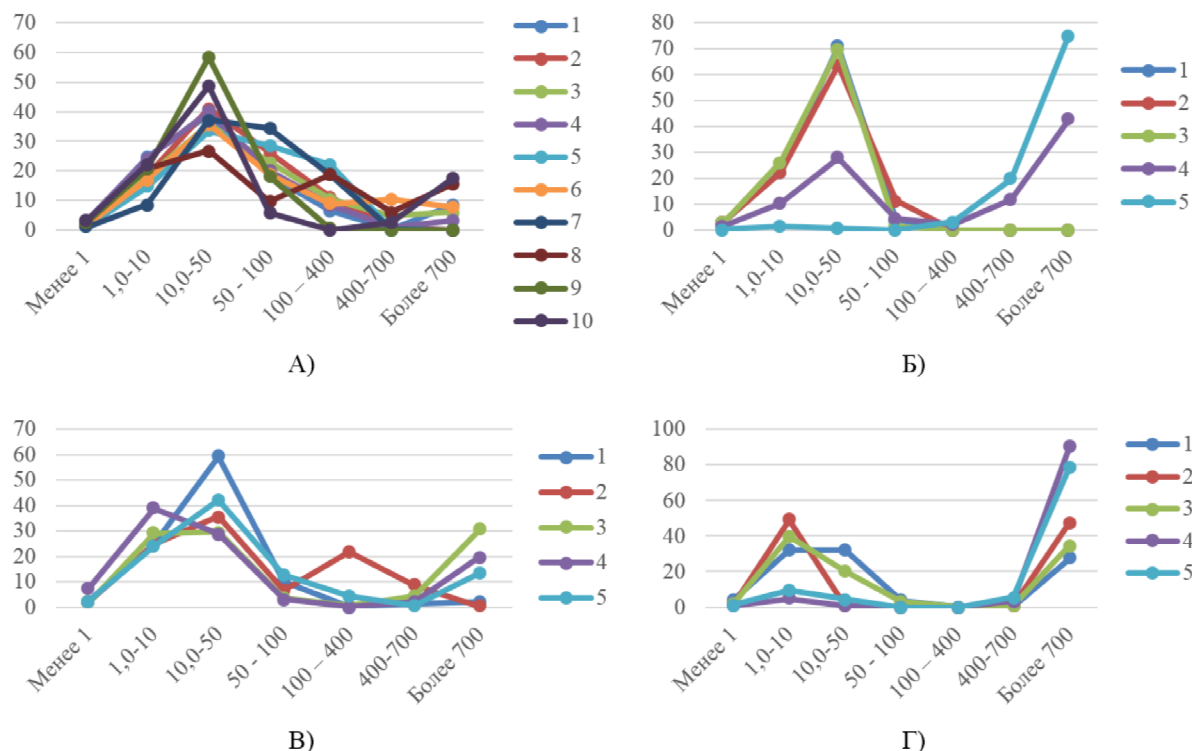


Рис. 5. Гранулометрические кривые распределения атмосферной взвеси в городах: А) Хабаровск; Б) Комсомольск-на-Амуре; В) Советская Гавань; Г) Николаевск-на-Амуре.

По данным обсерватории им. А.И. Воейкова, г. Комсомольск-на-Амуре в 2018 г. также характеризуется повышенным уровнем загрязнения атмосферы [14]. Результаты гранулометрического анализа атмосферной взвеси показывают среднее содержание частиц фракции PM10. Загрязнители воздуха в Комсомольск-на-Амуре типичны: автомобильный транспорт, состояние дорожной инфраструктуры, промышленные предприятия и заводы [1, 12]. Кроме, того климатический фон в городе не способствует рассеиванию загрязняющих веществ в атмосфере.

Данные гранулометрического анализа атмосферной взвеси Советской Гавани также показывают существенные уровни содержания фракции взвеси до 10 мкм. В порту Советской Гавани с 2016 г. ведется перевалка угля открытым способом. По данным открытой печати, объемы перевалки угля сравнительно невелики [10], однако угольная пыль является сильнейшим загрязнителем воздуха, обуславливающим высокий уровень заболеваемости людей, находящихся в зоне распространения такой пыли. Вдыхание угольной пыли вызывает целый спектр респираторных заболеваний [16].

Наиболее высокая концентрация мелкодисперсных частиц (1-10 мкм в диаметре) в отобранных в ходе данного исследования пробах наблюдается в Николаевске-на-Амуре. Основным загрязнителем атмосферы является торговый порт, в котором также ведется перевалка сыпучих грузов (в том числе, угля) открытым способом. По данным сети мониторинга Росгидромета, в воздухе города в 2013-2016 гг. наблюдалось превы-

шение ПДК по содержанию взвешенных веществ [13]. В 2017 г. превышений не было обнаружено, а данные за 2018 г. на настоящий момент не опубликованы.

Таким образом, содержание мелкодисперсных частиц (1-10 мкм) в населенных пунктах Хабаровского края варьируется в широком диапазоне 4,7–49% от общего содержания. Основными загрязнителями атмосферного воздуха в городах Хабаровского края являются автомобили, промышленные предприятия, порты, в которых осуществляется перевалка сыпучих грузов.

Заключение

В результате проведенных исследований получены данные по фракционному составу атмосферных взвесей в крупных населенных пунктах Хабаровского края. Содержание мелкодисперсных частиц в исследованных пробах варьируется в широком диапазоне: от 4,7 до 49%. При этом самые высокие значения фракции PM10 отмечены в пробах, отобранных в Николаевске-на-Амуре. Большое содержание мелкодисперсных частиц в точках отбора проб может быть связано с антропогенной нагрузкой: потоками автотранспорта, деятельностью предприятий, перегрузкой сыпучих грузов в портах. Обнаруженное нами неблагоприятное качество воздуха может способствовать повышению риска развития заболеваний органов дыхания.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публи-

кацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Баршаев Н.Д., Садовникова Ю.Д. Определение загрязненности воздуха г. Комсомольска-на-Амуре автомобильным транспортом // Молодой ученый. 2017. №50-1 (184). С.3–5.
2. Голохваст К.С. Микрочастицы сульфата стронция в атмосферном воздухе Хабаровска // Горный информационно-аналитический бюллетень (научно-технический журнал). 2013. №S22. С.18–27.
3. Голохваст К.С., Алейникова Е.А. Состав взвешенных микрочастиц в атмосферном воздухе Хабаровска // Безопасность в техносфере. 2013. Т.2, №2. С.10–14.
4. Голохваст К.С., Алейникова Е.А., Никифоров П.А., Гульков А.Н., Христофорова Н.К. Гранулометрический анализ взвешенных микрочастиц в атмосферных осадках г. Хабаровска // Вода: химия и экология. 2012. №6(48). С. 117–122.
5. Государственный (национальный) доклад о состоянии и использовании земель в Российской Федерации в 2017 году. М.: Росреестр, 2018. 197 с. URL: <https://rosreestr.ru/site/activity/sostoyanie-zemel-ossii/gosudarstvennyy-natsionalnyy-doklad-o-sostoyanii-i-ispolzovanii-zemel-v-rossiyskoy-federatsii/> (дата обращения: 22.10.2019).
6. Луценко М.Т., Бабцев Б.Е. Этиопатогенетические аспекты бронхиальной астмы в Дальневосточном регионе // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1999. Вып.4. С.6–11.
7. Мамонтова Е.А., Тарасова Е.Н., Мамонтов А.А., Кузьмин М.И., Борисов Б.З., Бульбан А.П., Юрченко С.Г., Лепская Е.В., Левшина С.И., Трегубов О.Д. Стойкие органические загрязнители в атмосферном воздухе некоторых территорий Сибири и Дальнего Востока России // География и природные ресурсы. 2012. №4. С.40–47.
8. Манаков Л.Г., Колосов В.П., Еничева Е.А., Соколова Н.В., Гордейчук И.Н., Мхоян А.С. Эпидемиология болезней респираторной системы на территории Дальневосточного региона // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2007. Вып. 27. С.30–32.
9. Манаков Л.Г., Колосов В.П., Серова А.А., Гордейчук И.Н. Эпидемиологические особенности болезней органов дыхания на территории Дальневосточного региона // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2009. Вып. 33. С.34–38.
10. Новые возможности для экспорта угля // Морские вести России. 2019. URL: <http://www.morvesti.ru/analitics/detail.php?ID=79974> (дата обращения 22.10.2019).
11. Пашенко А.Н. Оценка влияния автотранспорта на состояние атмосферного воздуха в Железнодорожном районе города Хабаровска за период 2015-2017 гг. // Молодой ученый. 2018. №46-1 (232). С.35–38.
12. Самко О.В., Верхотурова А.С. Источники загрязнения окружающей среды в г. Комсомольске-на-Амуре и способы контроля экологического состояния города // Амурский научный вестник. 2009. №1. С.228–233.
13. Состояние загрязнения атмосферы в городах на территории России за 2017 г.: Ежегодник. СПб.: Росгидромет, ФГБУ «ГГО», 2018. 234 с. URL: <http://www.meteorf.ru/product/infomaterials/ezhegodniki> (дата обращения: 22.10.2019).
14. Список городов России с наибольшим уровнем загрязнения атмосферного воздуха. СПб.: Главная геофизическая обсерватория имени А.И. Воейкова, 2019. URL: <http://voeikovmgo.ru/?id=681&lang=ru&lang=ru> (дата обращения 21.10.2019).
15. Уфимцева Л.В., Антипова Н.С., Кольцова Е.Е. Распределение наночастиц пыли в воздухе селитебной территории Хабаровска под влиянием атмосферных осадков // Вестник КрасГАУ. 2015. №5(104). С.50–53.
16. Холодов А.С., Кириченко К.Ю., Задорнов К.С., Голохваст К.С. Влияние твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха населенных пунктов на здоровье человека // Вестник Камчатского государственного технического университета. 2019. №49. С.81–88. DOI: 10.17217/2079-0333-2019-49-81-88.
17. Chernyshev V.V., Zakharenko A.M., Ugay S.M., Hien T.T., Hai L.H., Olesik S.M., Kholodov A.S., Zubko E., Kokkinakis M., Burykina T.I., Stratidakis A.K., Mezhev Ya. O., Sarigiannis D.A., Tsatsakis A.M., Golokhvast K.S. Morphological and chemical composition of particulate matter in buses exhaust // Toxicol. Rep. 2018. Vol.6. P.120–125. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.12.002

REFERENCES

1. Barshaev N.D., Sadovnikova Yu.D. Estimate of air pollution in Komsomolsk-on-Amur city by road transport. *Molodoy uchenyy* 2017; 50-1(184):3–5 (in Russian).
2. Golokhvast K.S. Microparticles of strontium sulfate in the air of Khabarovsk city. *Gornyy informatsionno-analiticheskiy byulleten' (nauchno-tekhnicheskiy zhurnal)* 2013; S22:18–27 (in Russian).
3. Golokhvast K.S., Aleynikova E.A. Composition of suspended micro-particles in the air of Khabarovsk. *Bezopasnost' v tekhnosfere* 2013; 2(2):10–14 (in Russian).

4. Golokhvast K.S., Aleynikova E.A., Nikiforov P.A., Gul'kov A.N., Khristoforova N.K. Size analysis of suspended micro particles in rainfalls of Khabarovsk city. *Voda: khimiya i ekologiya* 2012; 6(48):117–122 (in Russian).
5. State (national) report on the state and use of land in the Russian Federation in 2017. Moscow: Rosreestr; 2018. Available at: <https://rosreestr.ru/site/activity/sostoyaniye-zemel-ossii/gosudarstvennyy-natsionalnyy-doklad-o-sostoyanii-i-ispolzovanii-zemel-v-rossiyskoy-federatsii/> (in Russian).
6. Lutsenko M.T., Babtsev B.E. Ethio-pathogenic aspects of bronchial asthma in the Far Eastern region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 1999; 4:6–11 (in Russian).
7. Mamontova E.A., Tarasova E.N., Mamontov A.A., Kuz'min M.I., Borisov B.Z., Bul'ban A.P., Yurchenko S.G., Lepskaya E.V., Levshina S.I., Tregubov O.D. Persistent organic pollutants in the atmospheric air of some territories of Siberia and the Russian Far East. *Geografiya i prirodnye resursy* 2012; 4:40–47 (in Russian).
8. Manakov L.G., Kolosov V.P., Enicheva E.A., Sokolova N.V., Gordeychuk I.N., Mkhoyan A.C. Epidemiology of respiratory diseases in territory of Far East region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2007; 27:30–32 (in Russian).
9. Manakov L.G., Kolosov V.P., Serova A.A., Gordeychuk I.N. Epidemiological peculiarities of airway diseases in the Far Eastern region *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2009; 33:34–38 (in Russian).
10. New opportunities for coal export. *Morskije vesti Rossii* 2019; Available at: <http://www.morvesti.ru/analitics/detail.php?ID=79974> (in Russian).
11. Pashenko A.N. Assessment of the impact of vehicles on the state of atmospheric air in the Zheleznodorozhny district of Khabarovsk city for the period of 2015–2017. *Molodoy uchenyy* 2018; 46-1(232):35–38 (in Russian).
12. Samko O.V., Verkhuturova A.S. Sources of environmental pollution in the city of Komsomolsk-on-Amur and methods for monitoring the ecological condition of the city. *Amurskiy nauchnyy vestnik* 2009; 1:228–233 (in Russian).
13. The state of air pollution in cities in Russia in 2017: Yearbook. Saint-Petersburg: Rosgidromet, FGBU «GGO»; 2018. Available at: <http://www.meteorf.ru/product/infomaterials/ezhegodniki> (in Russian).
14. List of cities in Russia with the highest level of air pollution. Saint-Petersburg: Glavnaya geofizicheskaya observatoriya imeni A.I. Voeikova; 2019. Available at: <http://voeikovmgo.ru/?id=681&lang=ru&lang=ru> (in Russian).
15. Ufimtseva L.V., Antipova N.S., Koltsova E.E. The dust nanoparticle distribution in the air of Khabarovsk residential territory under the atmospheric precipitation influence. *Vestnik KrasGAU* 2015; 5(104):50–53 (in Russian).
16. Kholodov A.S., Kirichenko K.Y., Zadornov K.S., Golokhvast K.S. Effect of particulate matter in the air of residential areas on human health. *Vestnik Kamchatskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta* 2019; 49:81–88 (in Russian). doi: 10.17217/2079-0333-2019-49-81-88
17. Chernyshev V.V., Zakharenko A.M., Ugay S.M., Hien T.T., Hai L.H., Olesik S.M., Kholodov A.S., Zubko E., Kokkinakis M., Burykina T.I., Stratidakis A.K., Mezhuiev Ya. O., Sarigiannis D.A., Tsatsakis A.M., Golokhvast K.S. Morphological and chemical composition of particulate matter in buses exhaust. *Toxicol. Rep.* 2018; 6:120–125. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.12.002

Информация об авторах:

Алексей Сергеевич Холодов, канд. геогр. наук, главный специалист научно-организационного управления Инженерной школы, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: alex.holodov@gmail.com

Владимир Александрович Дрозд, инженер радиационной безопасности НОЦ нанотехнологии Инженерной школы; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: callcenter@dvfu.ru.

Константин Сергеевич Пикун, канд. биол. наук, научный сотрудник НОЦ нанотехнологии Инженерной школы; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: callcenter@dvfu.ru.

Author information:

Aleksei S. Kholodov, PhD (Geogr.), senior specialist at the School of Engineering, Far Eastern Federal University; e-mail: alex.holodov@gmail.com

Vladimir A. Drozd, engineering of radiation safety at the School of Engineering, Far Eastern Federal University; e-mail: callcenter@dvfu.ru.

Konstantin S. Pikula, PhD (Biol.), Staff scientist at the School of Engineering, Far Eastern Federal University; e-mail: callcenter@dvfu.ru.

Кирилл Сергеевич Голохваст, д-р биол. наук, член-корр. РАО, профессор РАН, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности в техносфере, Инженерная школа, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дальневосточный федеральный университет»; ведущий научный сотрудник лаборатории экологии и охраны животных, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт географии Дальневосточного отделения РАН; старший научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: droopy@mail.ru

Kirill S. Golokhvast, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of the Department of Life Safety in Technosphere, Engineering School, Far Eastern Federal University; Leading Staff Scientist of Laboratory of Ecology and Animals Protection, Pacific Geographical Institute FEB RAS; Senior Staff Scientist of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; e-mail: droopy@mail.ru

*Поступила 24.10.2019
Принята к печати 28.11.2019*

*Received October 24, 2019
Accepted November 28, 2019*

УДК 613.2: 572.022/.023(546.791+546.841):616-053.6/-071(571.62)]616-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-62-69

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА БИОСУБСТРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ ПОДРОСТКОВ РАЗНЫХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП, ПРОЖИВАЮЩИХ НА СЕВЕРЕ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ

А.О.Нестеренко¹, Е.Д.Целих¹, Г.П.Евсеева²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный университет путей сообщения», 680021, г. Хабаровск, ул. Серышева, 47

²Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

РЕЗЮМЕ. Введение. Одним из приоритетных направлений региональной политики Хабаровского края является сохранение здоровья коренных малочисленных народов Севера. Полноценное содержание эссенциальных элементов и минимальное, не угрожающее срыву адаптационных механизмов организма, присутствие токсичных и условно-токсичных элементов, составляет один из важнейших компонентов нормального функционирования организма. **Цель.** Выявить особенности элементного состава волос и сыворотки крови в организме подростков разных этнических групп Севера Хабаровского края на фоне повышенного содержания урана и тория. **Материалы и методы.** Проведено обследование подростков (n=121): нивхов, эвенов и русских. Содержание Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th и U в волосах и сыворотке крови проведено методом атомно-эмиссионной спектроскопии. **Результаты.** Элементный дисбаланс выявлен во всех группах: в сыворотке крови нивхов и эвенов – избыток Fe, Cu, Mo, Th, U и дефицит – Co, Se; у русских – дефицит элементов; содержание U избыточно во всех группах. В волосах подростков выявлен избыток Fe, Th, U, дефицит – Cu, Se. Показана зависимость элементного состава биосубстратов от нутриентного состава питания. Определены достоверные корреляционные связи между высоким содержанием Th и U и дисбалансом эссенциальных элементов. Высокая концентрация Th и U в биосубстратах является одним из факторов риска нарушения элементного гомеостаза подростков Хабаровского края. **Заключение.** Определение показателей микроэлементного статуса позволяет выявить группы риска развития дизадаптационных состояний у подростков национальностей нивхи и эвены, поможет определить необходимые адресные меры коррекции.

Ключевые слова: подростки, нивхи, эвены, русские, сыворотка крови, волосы, питание, микроэлементы, торий, уран.

INVESTIGATION OF ELEMENT COMPOSITION IN BIOSUBSTRATES IN ORGANISM OF ADOLESCENTS OF DIFFERENT ETHNIC GROUPS LIVING IN THE NORTH OF Khabarovsk REGION

A.O.Nesterenko¹, E.D.Tselikh¹, G.P.Evseeva²

¹Far Eastern State Transport University, 47 Serysheva St., Khabarovsk, 680021, Russian Federation

²Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. One of the priorities of the regional policy of the Khabarovsk Territory is the preservation of the health of the indigenous peoples of the North. The full content of essential elements and the minimum presence of toxic and radioactive elements is one of the most important components of the normal functioning of the organism. **Aim.**

Контактная информация

Алена Олековна Нестеренко, аспирант кафедры «Нефтегазовое дело, химия и экология», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный университет путей сообщения», 680021, Россия, г. Хабаровск, ул. Серышева, 47. Тел.: 8-914-183-15-18. E-mail: alenushka_3@inbox.ru.

Correspondence should be addressed to

Alena O. Nesterenko, MD, Postgraduate student, Department of Oil and Gas Business, Chemistry and Ecology, Far Eastern State Transport University, 47 Serysheva Str., Khabarovsk, 680021, Russian Federation. Phone: 8-914-183-15-18. E-mail: alenushka_3@inbox.ru.

Для цитирования:

Нестеренко А.О., Целих Е.Д., Евсеева Г.П. Исследование элементного состава биосубстратов в организме подростков разных этнических групп, проживающих на севере Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.74. С.62–69. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-62-69

For citation:

Nesterenko A.O., Tselikh E.D., Evseeva G.P. Investigation of element composition in biosubstrates in organism of adolescents of different ethnic groups living in the north of Khabarovsk Territory. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:62–69 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-62-69

To identify the features of the elemental composition of hair and blood serum in the body of adolescents of different ethnic groups of the North of the Khabarovsk region against the background of increased uranium and thorium content. **Materials and methods.** The survey of adolescents ($n=121$) was done: Nivkhs, Evenks and Russians. The content of Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th, and U in hair and blood serum was found by atomic emission spectroscopy. **Results.** An elemental imbalance was found in all groups: an excess of Fe, Cu, Mo, Th, U and a deficiency of Co, Se was detected in the blood serum of Nivkhs and Evens; deficiency of elements was found in the blood serum of Russians; the content of U is excessive in all groups. The concentration of Fe, Th, U was excessive, Cu, Se was deficient in the hair. The dependence between the elemental composition of biosubstrates and the nutritional composition of the diet was identified. Significant correlations between the high content of Th and U and imbalance of essential elements was found out. A high concentration of Th and U in biosubstrates is one of the risk factors for the violation of elemental homeostasis in adolescents in Khabarovsk Territory. **Conclusion.** The determination of features of microelement status allows to identify risk groups for the development of disadaptation states of the Nivkhs and Evens and determine the necessary correction measures.

Keywords: adolescents, Nivkhs, Evens, Russians, blood serum, hair, diet, microelements, thorium, uranium.

Уровень здоровья популяции в каждом регионе имеет свою специфику [6]. Приспосабливаясь в течение многих поколений к условиям биогеохимической провинции, организм вырабатывает адаптивные механизмы, компенсирующие дефицит ряда микроэлементов (МЭ) и способствующие выведению их избытка. Окружающая среда Хабаровского края характеризуется повышенным содержанием железа, марганца, недостатком йода и селена. Загрязненность соединениями железа, меди и цинка характерна практически для всех водных объектов [4]. Одним из факторов, повышающих риск нарушения элементного гомеостаза, является поступление радиоактивных элементов, вопросы о биологической роли которых до настоящего времени остаются открытыми [2, 9]. Согласно литературным данным, в Хабаровском крае распространены радиоаномалии с высоким содержанием урана (район мыса Лазарева). По мнению А.А. Коковкина, на территории Охотского района формируется умеренный рудогенез с очагами высокой концентрации тория и урана [8], которые могут оказывать влияние на элементный гомеостаз [1, 5].

Баланс МЭ в организме имеет отличия в зависимости от территории проживания, возраста, этнической принадлежности. Одним из приоритетных направлений региональной политики Хабаровского края является сохранение здоровья коренных малочисленных народов Севера (КМНС). Элементный состав биосубстратов подростков, как основной группы риска, может служить интегральным критерием оценки качества среды [13]. Актуальность работы определяется тем, что одним из важнейших факторов, влияющих на элементный состав биосубстратов, становится загрязнение среды, в том числе радиоактивными элементами.

Цель – выявить особенности элементного состава волос и сыворотки крови в организме подростков разных этнических групп Севера Хабаровского края на фоне повышенного содержания урана и тория.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование подростков ($n=121$), проживающих на севере Хабаровского края: нивхов ($n=25$) и этнических русских ($n=24$) Николаевского района, средний возраст $14,60 \pm 0,21$ и $15,20 \pm 0,72$ лет, соответ-

ственно; эвенов ($n=54$) и русских ($n=18$) Охотского района, средний возраст – $14,57 \pm 0,54$ и $15,30 \pm 0,53$ лет, соответственно. Разрешение Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД получено на основании «информированного согласия» родителей обследованных детей. Забор крови и взятие образцов волос у подростков проводилось на базе центральной районной больницы (ЦРБ) п. Лазарев Николаевского района, ЦРБ п. Арка и фельдшерского пункта п. Новая Иня Охотского района.

На базе Института тектоники и геофизики им. Ю.А. Косыгина ДВО РАН проведено определение содержания Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th и U в сыворотке крови и волосах методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на приборе масс-спектрометр ICP-MS Elan 9000 (Канада). Анализ нутриентного состава получен по результатам анкетирования (методика «Вчерашнего дня») [10] с последующей обработкой с помощью программы «Correct Food 6.5», созданной в НИИ питания РАМН на основе справочника «Химический состав пищевых продуктов» (под ред. академика АМН А.А. Покровского, 1976) [12]. В среднесуточном рационе питания рассчитано содержание Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se.

Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов вариационной статистики: определение достоверности полученных данных в условиях стандартного нормального распределения для независимых выборок, с использованием коэффициента Стьюдента, с учетом «ошибки средней» – $M \pm m$; корреляционный анализ – по коэффициенту парной корреляции [7]. Для математических расчетов использовались статистический пакет Statistica 10.0 и офисный пакет Microsoft Office Excel 2013.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования в рационах питания подростков Охотского района выявлен избыток поступления железа ($105,7-328,1\%$ от гигиенического норматива), в среднесуточном рационе подростков Николаевского района поступление железа соответствовало верхней границе нормы. Содержание молибдена в рационе соответствовало нижней границе норматива во всех этнических группах. Потребление других ис-

следуемых МЭ: меди, кобальта, цинка, селена – было дефицитно в 35-76,7% случаев.

Анализ элементного состава сыворотки крови и волос подростков представлен на рисунках 1 и 2. В сыворотке крови подростков КМНС определена избыточная концентрация Fe – 143,4-154,8% ($p \leq 0,001$). В группах подростков русской национальности выявлен дефицит Fe в жидком биосубстрате, составивший 43,4% от нижней границы физиологического норматива ($p \leq 0,001$). Этнические различия достоверны ($p \leq 0,001$). Избыточное поступление железа с пищей и водой приводит к его накоплению в твердом биосубстрате, что отмечено у подростков КМНС и русских Николаевского района ($p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$) (рис. 2). Выявлены средние по силе корреляционные взаимосвязи избытка железа в сыворотке крови с высоким содержанием элемента в среднесуточном рационе эвенков ($r=0,303$) и в волосах в группе нивхов ($r=0,409$) (рис. 3).

В условиях Севера в организме представителей

КМНС в процессе адаптации повышается интенсивность потребления железа, а при его недостатке развиваются железодефицитные состояния. Для пришлого населения Севера характерно широкое распространение скрытого дефицита железа без развития анемии [7]. В организме человека отсутствуют механизмы выведения железа, поэтому избыточное всасывание приводит к перегрузке элементом печень, железы внутренней секреции и сердце [11].

Анализ сыворотки крови выявил высокий уровень меди в группах коренных народов (112-269%), у русских подростков определялся дефицит его содержания (62,3-68,0%). Этнические различия достоверны ($p \leq 0,001$). В волосах определен избыток Cu во всех группах ($p \leq 0,001$) кроме эвенков, у которых содержание элемента соответствовало нормативу. Избыток меди способствует функциональным расстройствам нервной системы, ослаблению функции печени и почек [11]. Нарушение регуляции обмена Cu может быть связано с присутствием тория, урана [15].

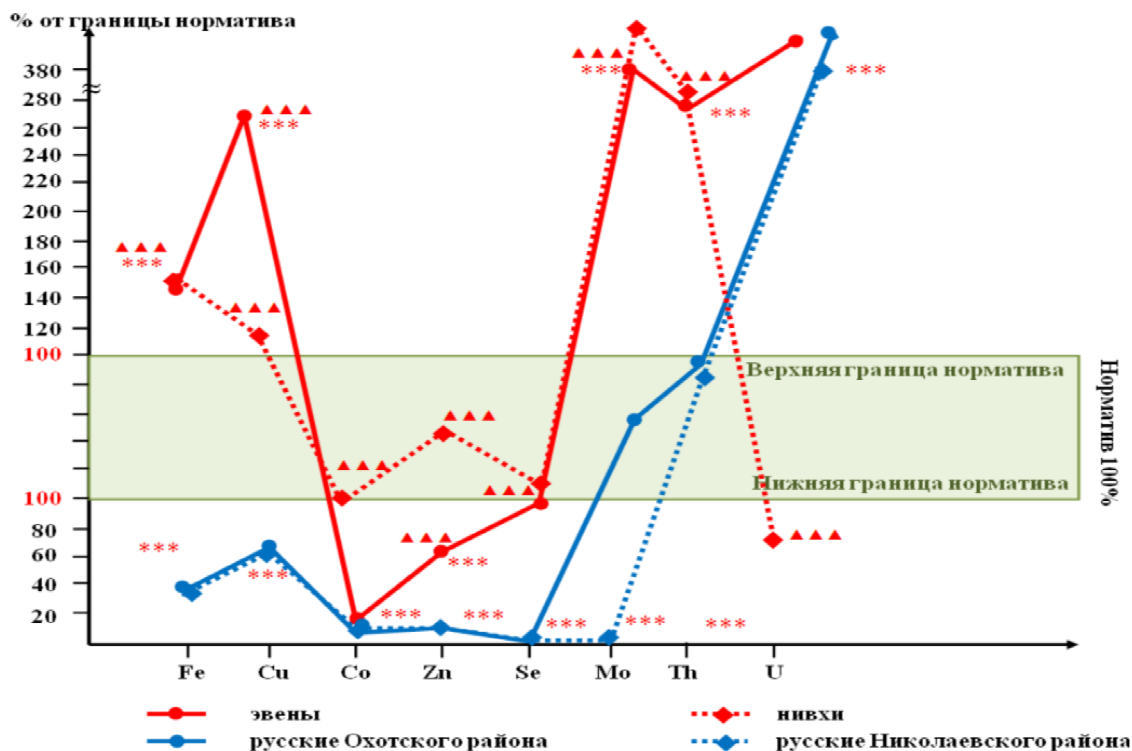


Рис. 1. Концентрация микроэлементов в сыворотке крови подростков разных этнических групп Хабаровского края в сравнении с физиологическим нормативом (в % от верхнего или нижнего предела норматива).

Примечание: здесь и далее: показатели, отмеченные в пределах зеленой границы, соответствуют физиологическому нормативу (100%); линии ниже нижней границы норматива – дефицитное содержание элемента; выше верхней границы норматива – избыточное содержание элемента; * – достоверное различие с границей физиологической нормы при уровне значимости $p \leq 0,05$; ** – при $p \leq 0,01$; *** – при $p \leq 0,001$; ▲ – достоверные различия характеристик подростков КМНС и пришлого (русские) населения при уровне значимости $p \leq 0,05$; ▲▲ – при $p \leq 0,01$; ▲▲▲ – при $p \leq 0,001$.

В группе эвенков и русских подростков концентрация кобальта в сыворотке крови низкая ($p \leq 0,001$), нивхов – соответствует нижней границе. Анализ твердого биосубстрата выявил дефицит кобальта в группе рус-

ских Охотского района. В волосах подростков, проживающих южнее (Николаевский район), концентрация кобальта выше: нивхи – 190,9%; русские – в пределах норматива.

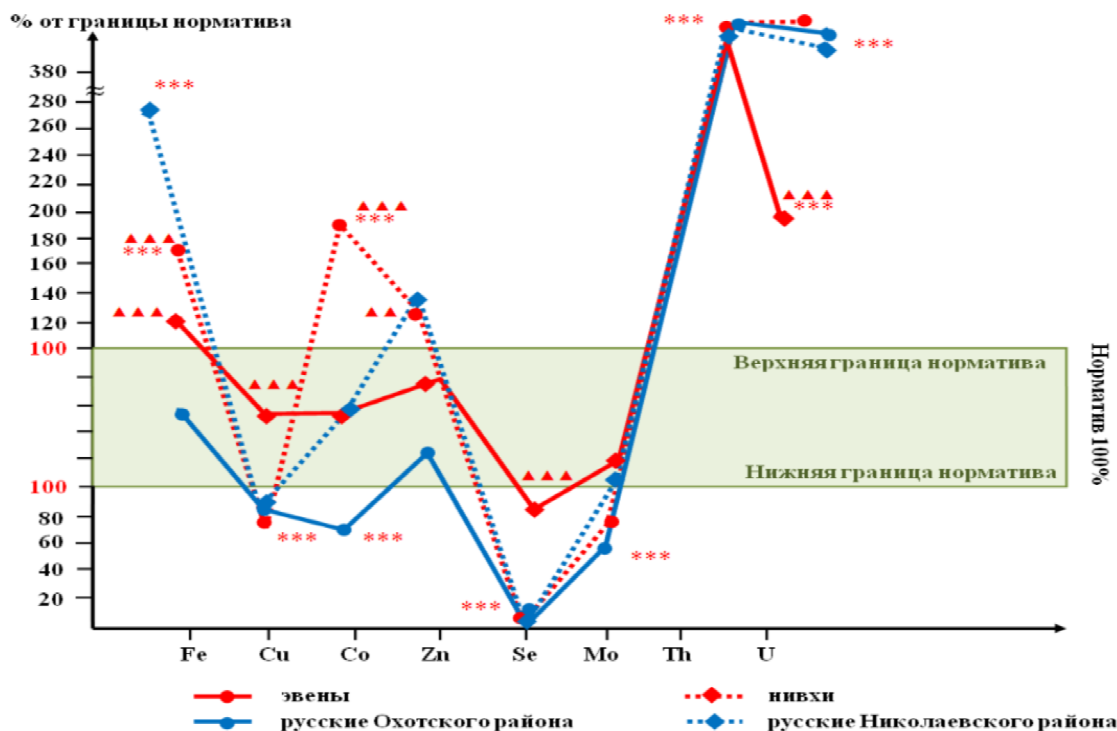


Рис. 2. Концентрация микроэлементов в волосах подростков разных этнических групп Хабаровского края

В группе эвенов и русских подростков концентрация кобальта в сыворотке крови низкая ($p \leq 0,001$), нивхов – соответствует нижней границе. Анализ твердого биосубстрата выявил дефицит кобальта в группе русских Охотского района. В волосах подростков, проживающих южнее (Николаевский район), концентрация кобальта выше: нивхи – 190,9%; русские – в пределах норматива.

Высокое содержание железа препятствует участию кобальта в метаболизме и способствует инверсионному переводу в твердый биосубстрат [13]. В сыворотке крови подростков КМНС установлены средние по силе связи дефицита кобальта с избытком железа (нивхи: $r_{Co/Fe}=0,327$; эвены: $r_{Co/Fe}=0,450$). В волосах русских Охотского района определена сильная связь ($r_{Co/Fe}=0,706$). Дефицит кобальта в жидком биосубстрате может являться предиктором деструктивного развития клеток щитовидной железы [17].

Концентрация цинка в сыворотке крови нивхов соответствует пределам норматива, у эвенов выявлено снижение цинка (69,9% от нижней границы норматива). Дизадаптивно низкая концентрация Zn установлена в сыворотке крови русских подростков – 10,9-11,1% ($p \leq 0,001$). Нарушение элементного гомеостаза цинка может быть обусловлено присутствием антагонистов – железа и меди [11]. В сыворотке крови, волосах и рационе питания эвенов выявлены корреляционные зависимости избытка Fe с дефицитом Zn ($r_{Fe/Zn}=-0,355$, $r_{Fe/Zn}=-0,485$ и $r_{Fe/Zn}=-0,484$, соответственно); волосы/рацион: эвены – $r_{Zn/Cu}=-0,584$; русские п. Лазарев – $r_{Zn/Cu}=-0,787$. В группе нивхов – сильные связи дефицита цинка в питании с дефицитом

в сыворотке крови ($r=0,679$). Повышенная концентрация Zn в твердом биосубстрате обычно свидетельствует о нарушении обмена веществ, которое может приводить к развитию дефицита и перераспределению Zn в организме [11]. Цинк – компонент более 200 ферментов в организме человека, ответственных за широкий спектр биохимических реакций в организме (регуляция деления и созревания клеток, синтез инсулина, подавление воспалительных процессов и т.д.) [14, 16].

Концентрация молибдена в жидком биосубстрате КМНС превышает норматив в 3,82-5,49 раза ($p \leq 0,001$), в группе русских Охотского района соответствует нормативу, а в Николаевском районе – дефицитному состоянию ($p \leq 0,001$). Анализ твердого биосубстрата выявил дефицит молибдена ($p \leq 0,01$) у подростков Хабаровского края, кроме эвенов и русских Николаевского района: в пределах норматива. Согласно литературным данным, большая часть МЭ депонируется в печени, а избыток выводится из организма в течение 8 дней [11].

В сыворотке крови и волосах пришлого населения концентрация селена составила менее 10% от физиологического норматива ($p \leq 0,001$). Также низкое содержание Se выявлено в волосах подростков-нивхов (менее 10%, $p \leq 0,001$). Недостаточное поступление селена в организм подростков обусловлено дефицитом МЭ в биогеохимической провинции Хабаровского края [5]. Селен обладает антиоксидантным действием, способствует снижению риска развития опухолей, Se-связывающий белок выполняет роль супрессора при различных типах рака [18].

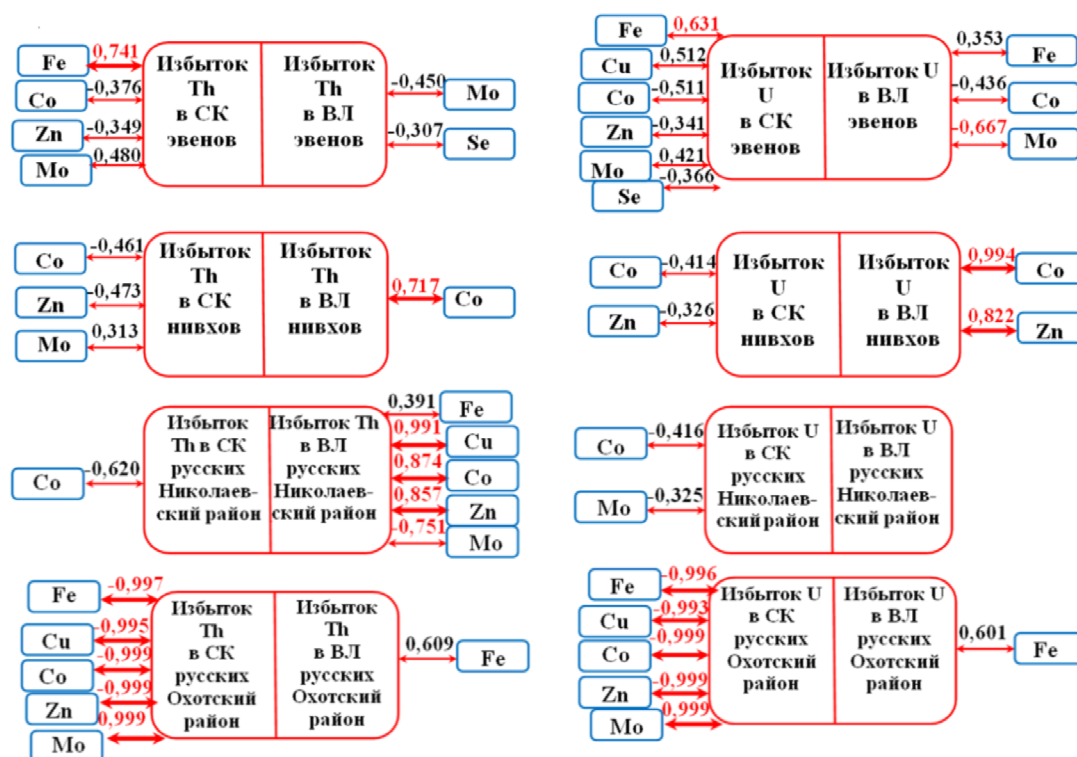


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи эссенциальных и радиоактивных микроэлементов в сыворотке крови и волосах подростков северных территорий Хабаровского края

Современный человек постоянно находится в полях радиационного излучения разного происхождения. Радиоактивные элементы постоянно в течение всей жизни поступают в организм растений, животных и человека с водой, пищей и воздухом. Это так называемый фон естественной радиации, к которому организм не только привык, приспособился, но который является для него жизненно необходимым [2]. В окружающей нас природной среде существуют источники естественных и техногенных радиоактивных элементов тория и урана. Во всех природных объектах существует закономерность соотношения Th к U, которая является для каждого относительно постоянной. Для крови человека характерно отношение $Th/U=0,3$ [3]. В сыворотке крови нивхов наблюдается «сверхконцентрирование» Th ($Th/U=18,68$). Для эвенов и русских Николаевского района такое соотношение также превышает фоновое – 0,56 и 0,94, соответственно. В сыворотке крови русских Охотского района – 0,27. Избыточные Th и U аккумулируются в твердом биосубстрате, что может способствовать нарушению баланса микроэлементов (рис. 2).

Выявлены этнические различия по содержанию Th и U в волосах между эвенами и русскими, проживающими в Охотском районе ($p \leq 0,001$). Для волос человека характерно соотношение $Th/U 0,3-0,4$ [3]: Th/U в волосах подростков превышает показатель (0,52-1,00). Наиболее высокие показатели соотношения Th/U наблюдаются в твердом биосубстрате КМНС. На рисунке 3 показаны «средние» и «сильные» корреляционные

связи избытка Th и U с дисбалансом МЭ в биосубстратах. Наибольшее количество связей выявлено в группах Охотского района. Выявленный избыток Th и U в сыворотке крови и волосах подростков может влиять на дисбаланс микроэлементов ($p \leq 0,001$) (рис. 1, 2).

Результаты исследования элементного баланса в биосубстратах и среднесуточном рационе детей подросткового периода свидетельствуют о нарушениях, связанных, в основном, с дисбалансным содержанием МЭ в пище. Воздействие дисбаланса микроэлементов на организм многопланово: например, дефицитное поступление Zn приводит к замедлению процессов созревания всех систем детского организма [14]; снижение иммунной системы связано с недостатком Zn и Se [16, 18], а избыток элементов (Fe, Th, U) приводит к аккумуляции их не только в волосах, но в тканях и органах, нарушая их деятельность [11]. В результате выявленного дисбаланса микроэлементов формируется преморбидное состояние организма, которое может в дальнейшем провоцировать развитие экологически обусловленных заболеваний [11].

Вопрос об индикаторных показателях соотношений радиоактивных элементов требует дальнейших исследований, однако очевидно, что отдельные организмы, ткани, среды, обладают устойчивой реакцией на концентрирование радионуклидов и характеризуются постоянством их отношений в определенных обстановках, что можно использовать в качестве индикатора для мониторинга и районирования территорий [3]. Определение характеристик пищевого статуса поз-

воляет выявить группы риска развития дизадаптационных состояний у подростков. Выявление этнических особенностей адаптивных реакций нивхов и эвенков позволит выявить роль дисбаланса микроэлементов в формировании «этнического адаптивного типа реагирования» и поможет определить необходимые адресные меры коррекции.

Выводы

1. В среднесуточном рационе питания подростков всех этнических групп выявлено дефицитное содержание Cu, Mo, Zn, Co, Se; избыток – Fe в группе КМНС.

В результате исследования выявлен дисбаланс микроэлементов во всех этнических группах: в сыворотке крови нивхов и эвенков выявлен дефицит – Co, Zn, Se, избыток – Fe, Cu, Mo, а также Th и U; в группе подростков-русских Охотского и Николаевского районов дефицит – Co, Zn, Se, Fe, Cu, Mo, избыток – Th, U. В волосах всех этнических групп наблюдается дефицит – Cu, Mo, Se, избыток – Fe, Th, U в сравнении с физиологическим нормативом.

2. Выявлены этнические различия в накоплении Fe, Co, Se, Mo, Th, U в волосах и исключении их из обменных процессов. Данный процесс более выражен у подростков КМНС.

3. Установлены сильные и средние корреляционные взаимосвязи избыточной концентрации Th и U в организме подростков с дисбалансом эссенциальных микроэлементов в биосубстратах.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта на реализацию проектов в области фундаментальных и технических наук в 2018 году из бюджета Хабаровского края.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Financing. The study was carried out with the financial support of a grant for the implementation of projects in the field of fundamental and technical sciences in 2018 from the budget of the Khabarovsk territory.

Conflict of interest. There is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985. 416 с.
2. Барановская Н.В., Игнатова Т.Н., Рихванов Л.П. Уран и торий в органах и тканях человека // Вестник Томского государственного университета. 2010. №339. С.182–188.
3. Барановская Н.В. Тенденции накопления некоторых актинидов в живом веществе // Радиоактивность и радиоактивные элементы в среде обитания человека: материалы V Международной конференции. Томск: Изд-во ТПУ, 2016. С.93–98.
4. Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Хабаровского края в 2017 году / под ред. А.Б. Ермолина. Воронеж: Фаворит, 2018. 250 с.
5. Евсеева Г.П., Супрун С.В., Пивкина Т.В. Оценка риска сенсибилизации к микроэлементам у детей мегаполиса // Природные ресурсы и экология Дальневосточного региона: материалы II международного научно-практического форума: Хабаровск: Изд-во Тихоокеан. гос. ун-та, 2017. С.33–36.
6. Евсеева Г.П., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Пепеляева Л.Р. Экологическое воздействие качества окружающей среды Хабаровского края на уровень заболеваемости детского населения // Региональные проблемы. 2018. Т.21, №4. С.93–100. DOI: 10.31433/1605-220X-2018-21-4-93-100
7. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов. М.: Московский психолого-социальный институт Флинта, 2003. С.19–72.
8. Коковкин А.А. Новейшая структура Сихотэ-Алинского орогена, металлогения Сихотэ-Алинской рудной провинции // Региональная геология и металлогения. 2013. №53. С.105–113.
9. Марочко А.Ю., Заридзе Д.Г., Кустов В.И., Савин С.З. Системный анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями коренного национального населения Дальнего Востока. Владивосток: Дальнаука, 1999. 110 с.
10. Сабати Дж. Оценка диеты, сопоставление методов // Клиническая медицина. 1993. №15(100). С.591–596.
11. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир, 2004. 272 с.
12. Химический состав пищевых продуктов. Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов / под ред. А.А. Покровского. М.: Пищевая промышленность, 1976. 228 с.
13. Dorman L.I., Pustil'nik L.A., Yom Din G., Applbaum D.Sh. Cosmic rays and other space weather factors influenced on satellite operation and technology, people health, climate change, and agriculture production // Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. 2013. Т.2. Вып.1. URL: <http://www.j-spacetime.com/actual%20content/t2v1/index.php> (дата обращения: 11.09.2019).
14. Han T.H., Lee J., Kim Y.J. Hair zinc level analysis and correlative micronutrients in children presenting with malnutrition and poor growth // Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. 2016. Vol.19, №4. P.259-268. doi:

10.5223/pghn.2016.19.4.259

15. Hordyjewska A., Popiolek L., Kocot J. The many “faces” of copper in medicine and treatment // *Biometals*. 2014. Vol.27, №4. P.611–621. doi: 10.1007/s10534-014-9736-5

16. Maywald M.M., Wessels I., Rink L. Zinc signals and immunity // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol.18, №10. P. E2222. doi: 10.3390/ijms18102222

17. Sanjari M., Gholamhoseinian A., Nakhaee A. The association between cobalt deficiency and endemic goiter in school-aged children // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2014. Vol.29, №3. P.307–311. doi: 10.3803/EnM.2014.29.3.307

18. Short S.P., Williams C.S. Selenoproteins in tumorigenesis and cancer progression // *Adv. Cancer Res.* 2017. Vol.136. P.49–83. doi: 10.1016/bs.acr.2017.08.002

REFERENCES

1. Avtsyn A.P., Zhavoronkov A.A., Marachev A.G., Milovanov A.P. Human pathology in the North. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).

2. Baranovskaya N.V., Ignatova T.N., Rikhvanov L.P. Uranium and thorium in human organs and tissues. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta* 2010; 339:182–188 (in Russian).

3. Baranovskaya N.V. Trends of actinid concentrations in living systems. In: Radioactivity and radioactive elements in human: proceedings of the V International conference. Tomsk: Izd-vo TPU; 2016: 93–98 (in Russian).

4. Ermolin A.B., editor. State report on the state and environmental protection of the Khabarovsk Territory in 2017. Voronezh: Favorit; 2018 (in Russian).

5. Evseeva G.P., Suprun S.V., Pivkina T.V. Estimation of the risk of sensitization to microelements in organism of children of a megacity. In: Natural resources and ecology of the Far Eastern Region. Proceedings of the II international forum. Khabarovsk: Izd-vo Tikhookean. gos. un-ta; 2017: 33–36 (in Russian).

6. Evseeva G.P., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Pepelyaeva L.R. Environmental impact the environmental quality of the Khabarovsk Krai in the incidence of children population. *Regional'nye problemy* 2018; 21(4):93–100 (in Russian). doi: 10.31433/1605-220X-2018-21-4-93-100

7. Ermolaev O.Yu. Mathematical statistics for psychologists. Moscow: Moskovskiy psikhologo-sotsial'nyy institut Flinta; 2003: 19–72 (in Russian).

8. Kokovkin A.A. The newest structure of the Sikhote-Alin orogen, the meteorology of the Sikhote-Alin ore province *Regional'naya geologiya i metallogeniya* 2013; 53:105–113 (in Russian).

9. Marochko A.Yu., Zaridze D.G., Kustov V.I., Savin S.Z. System analysis of the incidence of malignant neoplasms of the indigenous national population of the Far East. Vladivostok: Dal'nauka; 1999 (in Russian).

10. Sabati Dzh. Assessment of diet, comparison of methods. *Klinicheskaya Meditsina* 1993; 15(100):591–596 (in Russian).

11. Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. Bioelements in medicine. Moscow: Izdatel'skiy dom «Oniks 21 vek»: Mir; 2004 (in Russian).

12. Pokrovsky A.A., editor. The chemical composition of food. Reference tables for the content of basic nutrients and the energy value of food. Moscow: Pishchevaya promyshlennost'; 1976 (in Russian).

13. Dorman L.I., Pustil'nik L.A., Yom Din G., Applbaum D.Sh. Cosmic rays and other space weather factors influenced on satellite operation and technology, people health, climate change, and agriculture production. *Electronic scientific edition Almanac Space and Time* 2013; 2(1): available at: <http://www.j-spacetime.com/actual%20content/t2v1/index.php>

14. Han T.H., Lee J., Kim Y.J. Hair zinc level analysis and correlative micronutrients in children presenting with malnutrition and poor growth. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2016; 19(4):259–268. doi: 10.5223/pghn.2016.19.4.259

15. Hordyjewska A., Popiolek L., Kocot J. The many “faces” of copper in medicine and treatment. *Biometals* 2014; 27(4):611–621. doi: 10.1007/s10534-014-9736-5

16. Maywald M.M., Wessels I., Rink L. Zinc signals and immunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(10): pii: E2222. doi: 10.3390/ijms18102222

17. Sanjari M., Gholamhoseinian A., Nakhaee A. The Association between Cobalt Deficiency and Endemic Goiter in School-Aged Children. *Endocrinol. Metab. (Seoul)* 2014; 29(3):307–311. doi: 10.3803/EnM.2014.29.3.307

18. Short S.P., Williams C.S. Selenoproteins in tumorigenesis and cancer progression. *Adv. Cancer Res.* 2017; 136: 49–83. doi: 10.1016/bs.acr.2017.08.00218

Информация об авторах:

Алена Олексовна Нестеренко, аспирант кафедры «Нефтегазовое дело, химия и экология», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный университет путей сообщения»; тел.: 8-914-183-15-18; e-mail: alenushka_3@inbox.ru

Author information:

Alena O. Nesterenko, MD, Postgraduate student, Department of Oil and Gas Business, Chemistry and Ecology, Far Eastern State Transport University; phone: 8-914-183-15-18; e-mail: alenushka_3@inbox.ru

Целых Екатерина Дмитриевна д-р биол. наук, профессор кафедры «Техносферная безопасность», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный университет путей сообщения»; тел.: 8-914-214-34-64; e-mail: celixed@mail.ru

Ekaterina D. Tselikh PhD, D.Sc. (Biol.), Professor, Far Eastern State Transport University; phone: 8-914-214-34-64; e-mail: celixed@mail.ru

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; тел.: 8-914-771-13-01; e-mail: evseeewa@yandex.ru

Galina P. Evseeva, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; phone: 8-914-771-13-01; e-mail: evseeewa@yandex.ru.

*Поступила 11.11.2019
Принята к печати 22.11.2019*

*Received November 11, 2019
Accepted November 22, 2019*

УДК 616.23/.24:616-007-053.1]616-053.2(571.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-70-77

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПРИАМУРЬЯ

Е.И.Яковлев¹, Г.П.Евсеева¹, С.В.Пичугина¹, С.Г.Гандуров², Е.В.Книжникова¹, В.К.Козлов¹, С.В.Супрун¹,
О.И.Галаянт¹, Е.В.Ракицкая³, О.А.Лебедько^{1,3}

¹Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт
охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница»
имени А.К.Пиотровича Министерства здравоохранения Хабаровского края,
680003, г. Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

РЕЗЮМЕ. Введение. Важным вопросом для педиатрической пульмонологической практики являются врожденные пороки развития бронхолегочной системы (ВБРЛ). Тем не менее, до настоящего времени истинное место ВБРЛ в структуре всех хронических заболеваний легких не определено. **Цель.** Изучение частоты и структуры ВБРЛ у детей Приамурья. **Материалы и методы.** Учтены данные клинических наблюдений за 287 больными за период с 2000 по 2018 годы. Критерием внесения случая в группу исследования была принадлежность нозологической единицы порока к разделам Q 32-34 Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Выборку больных проводили сплошным методом. За единицу наблюдения принимали ребенка с диагнозом, подтвержденным в ходе проведения диагностической программы для этих пациентов. **Результаты.** Удельный вес детей с ВБРЛ среди наблюдаемых в клинике детей с хроническими неспецифическими болезнями легких составил 30%. У 93% обследованных детей выявлялись ВБР легких, более половины которых составили пороки, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур (69,7%). ВБР трахеи и бронхов выявлены в 5,6% случаев. У 1,4% пациентов диагностированы пороки развития легочных сосудов. Антенатально ВБРЛ выявлен у 7 плодов (2,4%). Оперативное пособие потребовалось 52 детям (18,1%). **Заключение.** В связи с тем, что ВБРЛ составляют основу для вторичного формирования хронического воспалительного процесса и рецидивирующей бронхолегочной патологии, изучение их динамики и структуры способствует повышению качества медицинской помощи пациентам, что существенно улучшает качество жизни, снижает частоту обострений, инвалидности и смертности от осложнений ВБРЛ.

Ключевые слова: пороки развития бронхолегочной системы, эпидемиология, дети, подростки.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF CONGENITAL MALFORMATIONS OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM IN CHILDREN OF THE AMUR REGION

E.I.Yakovlev¹, G.P.Evseeva¹, S.V.Pichugina¹, S.G.Gandurov², E.V.Knizhnikova¹, V.K.Kozlov¹, S.V.Suprun¹,
O.I.Galyant¹, E.V.Rakitskaya³, O.A.Lebed'ko^{1,3}

¹Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute
of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

Контактная информация

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: evseeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Galina P. Evseeva, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: evseeva@yandex.ru

Для цитирования:

Яковлев Е.И., Евсеева Г.П., Пичугина С.В., Гандуров С.Г., Книжникова Е.В., Козлов В.К., Супрун С.В., Галаянт О.И., Ракицкая Е.В., Лебедько О.А. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей Приамурья // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С. 70–77 DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-70-77

For citation:

Yakovlev E.I., Evseeva G.P., Pichugina S.V., Gandurov S.G., Knizhnikova E.V., Kozlov V.K., Suprun S.V., Galyant O.I., Rakitskaya E.V., Lebed'ko O.A. Epidemiological aspects of congenital malformations of the bronchopulmonary system in children of the Amur Region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:70–77 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-70-77

²Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich, 6 Progressivnaya Str., Khabarovsk, 680003, Russian Federation

³Far Eastern State Medical University, 35 Murav'eva-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The important issues for pediatric pulmonological practice are considered to be congenital malformations of the bronchopulmonary system (CLM). However, the true place of CLM in the structure of all chronic lung diseases has not been determined so far. **Aim.** Analysis of the frequency and structure of CLM in children of the Amur Region. **Materials and methods.** The data of clinical observations for 287 patients for the period from 2000 to 2018 were taken. Inclusion criteria were nosological units related to Q32-34 paragraphs of The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Patients groups were formed by complete method. Children with a diagnosis confirmed during the diagnostic program for these patients were considered as observation units. **Results.** The quantity of children with congenital lung malformations is 30% of the children with chronic nonspecific lung diseases observed in the clinic. CLM were detected in 93% of the examined children. Major part of these malformations is associated with underdevelopment of bronchopulmonary structures (69.7%). Tracheal and bronchial CLM were detected in 5.6% of cases. Pulmonary vascular malformations were diagnosed in 1.4% of patients. 7 cases of congenital lung malformations were diagnosed antenatally (2.3%). 52 children required surgical treatment (18.1%). **Conclusion.** Due to the fact that CLM form the basis for the secondary formation of chronic inflammation, the study of its frequency and structure contributes to improving the quality of medical care for patients, which significantly improves the quality of life, reduces the incidence of exacerbations, disability and mortality rate from complications of CLM.

Key words: pulmonary congenital lung malformation, epidemiology, children, infants.

Среди хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей, включающих различные группы страданий, чрезвычайно важным вопросом для педиатрической пульмонологической практики являются врожденные пороки развития бронхолегочной системы (ВПРЛ) [4].

Являясь результатом нарушения этапов эмбриогенеза, ВПРЛ представлены большим разнообразием форм и имеют широчайший спектр клинических проявлений. Так, некоторые варианты ВПРЛ могут иметь бессимптомное течение или манифестировать лишь во взрослом возрасте и становятся причиной развития тяжелой дыхательной и сердечной недостаточности, другие требуют безотлагательного хирургического лечения in utero или в первые часы жизни новорожденного [7, 13].

В литературе описаны лишь единичные случаи, когда ВПРЛ оставались бессимптомными в течение всей жизни [16]. Осложнения, в конечном счете, развиваются практически у всех пациентов. Многие врожденные дефекты бронхолегочной системы, которые на ранних стадиях не имеют специфической симптоматики и представляют трудности для диагностики, нередко составляют основу для вторичного формирования хронического воспалительного процесса, являются основным преморбидным фоном рецидивирующей бронхолегочной патологии [3]. Одним из распространенных осложнений является пневмония, которая может плохо реагировать на медицинское лечение [14]. В позднем детстве или во взрослой жизни она может проявляться как рецидивирующие инфекции грудной клетки или даже подвергаться злокачественной трансформации (карциномы и плевропульмональные бластомы), пневмоторакс, гемоптиз и гемоторакс [17, 18].

Сведения о распространенности ВПРЛ среди ХНЗЛ у детей крайне разноречивы. До недавнего времени по-

лагали, что пороки развития дыхательной системы встречаются достаточно редко и на долю ВПРЛ приходится 5-18,7% всех врожденных пороков развития) [7]. Однако данное утверждение можно объяснить неполной диагностикой в связи с отсутствием для большинства пороков легких патогномичных признаков и с бессимптомностью течения в неосложненных случаях. Так, если в структуре причин хронических заболеваний легких доля ВПРЛ, по данным клиницистов, составляет 1,4-14,5% случаев, то по данным морфологов – в 48-78% случаев [3, 9].

Широкое внедрение в медицинскую практику антенатального скрининга (УЗИ) беременных женщин не только способствовало ранней диагностике врожденной патологии, но и «открыло» относительно новые проблемы хирургической неонатологии, к которым относятся пороки развития органов грудной полости у новорожденных и детей раннего возраста, требующие оперативного лечения [20]. Удельный вес этих пороков чрезвычайно высок: среди живорожденных – 3,3%, в структуре перинатальных потерь – 20,6%, в структуре младенческой смертности и детской заболеваемости – 20,1% [6, 16, 19]. Подавляющее большинство ВПР легких, грудной клетки и диафрагмы относятся к группе пороков, которые корректируются, но сопровождаются инвалидностью. Прогноз при такой патологии неоднозначен, требует тщательного обследования плода и новорожденного. Исследования, проведенные ранее в Хабаровском филиале ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, выявили у погибших плодов и новорожденных (2 832 случая) изолированные и системные врожденные пороки развития в 38,1% случаев, из них изолированные пороки бронхолегочной системы встречались в 3,9% случаев [5, 11]. Анализ частоты встречаемости пороков развития дыхательной системы у детей до 1 года установил, что последние составляют 6,9% всех пороков развития, подтвержденных морфологически. Среди па-

тогистологически установленных пороков развития легких основную часть составляли гипоплазии (52,9%) и дисплазии (37%) [1].

Тем не менее, до настоящего времени истинное место ВПРЛ в структуре всех хронических заболеваний легких не определено. Существующие проблемы с диагностикой приводят к отсутствию или позднему началу профилактических и лечебных мероприятий. В настоящее время достоверная информация о популяционной частоте ВПРЛ в различных регионах отсутствует. Полноценное использование результатов эпидемиологических исследований является важным для клиницистов, которые хотят судить о качестве диагностики, и для организаторов здравоохранения, планирующих финансовые вложения.

Актуальность изучения динамики и структуры ВПРЛ обусловлена необходимостью оптимизации форм и методов медицинской помощи, повышением качества медицинской помощи пациентам с ВПРЛ, что существенно улучшает качество их жизни, снижает частоту обострений, инвалидности и смертности от осложнений ВПРЛ.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный обзор всех случаев врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей, выявленных за период с 2000 по 2018 годы в условиях клиники НИИ ОМИД и торакального отделения ДККБ. Были учтены данные клинических наблюдений за 287 больными в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Критерием внесения случая в группу исследования была принадлежность нозологической единицы порока к разделам Q 32-34: врожденные пороки развития стенки трахеи и бронхов и врожденные пороки развития легких Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Выборку больных проводили сплошным методом. За единицу наблюдения принимали ребенка с диагнозом, подтвержденным в ходе проведения диагностической программы для этих пациентов. Все пациенты имели длительный пульмонологический анамнез, который характеризовался манифестацией заболевания в раннем возрасте, затяжным, рецидивирующим или хроническим течением воспалительного процесса в бронхолегочной системе, обструктивным синдромом.

Динамическое наблюдение и необходимые исследования в этой группе больных осуществляли в условиях стационара. Больным выполнено полное клиническое обследование, по показаниям проводилось морфологическое исследование, бронхоскопия/бронхография, спиральная компьютерная томография (СКТ).

Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях» (2013). Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что удельный вес детей с ВПРЛ, среди наблюдаемых в клинике детей с ХНЗЛ, составил 30%. Из них девочек – 117 (40,8%), мальчиков – 170 (59,2%). Хирургическое лечение получили 52 чел (18,1%). Антенатально порок был диагностирован у 7 плодов (2,4%).

Как видно из представленных данных частота встречаемости ВПРЛ не имеет тенденции к снижению (рис. 1). Подъем заболеваемости в 2008-2012 гг. мы связываем с улучшением диагностики ВПРЛ после внедрения в программу обследования метода спиральной компьютерной томографии (СКТ).

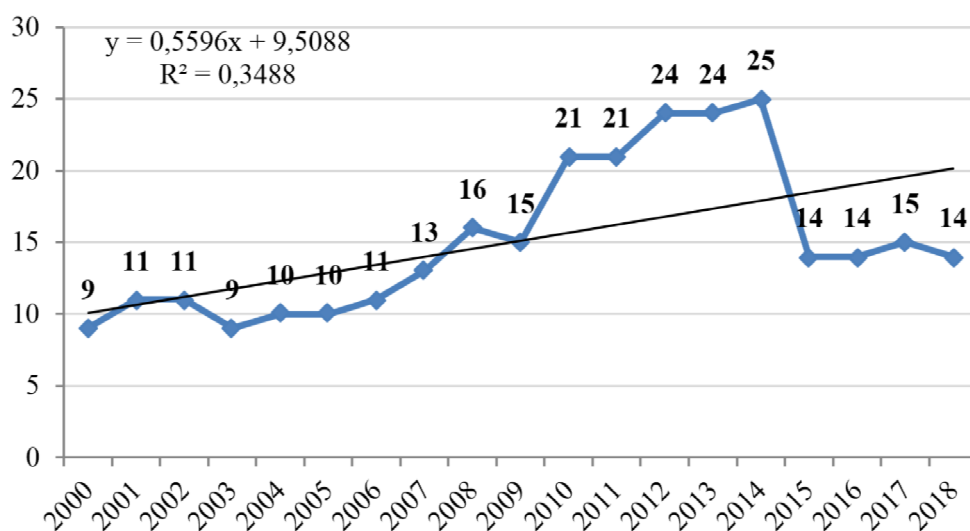


Рис. 1. Зарегистрировано пациентов с врожденными пороками легких за период с 2001 по 2018 гг. по обращаемости.

Одной из проблем пороков развития легких является то, что многие пороки остаются длительно не диагностируемыми. В первую очередь это следствие значительной сложности диагностики ВПРЛ в педиатрической практике [3], поэтому выявляемость ВПРЛ у детей в первые годы жизни остается низкой [9]. В

нашем исследовании средний возраст постановки диагноза составил $6,47 \pm 0,36$ лет. Наиболее часто ВПРЛ выявлялся в возрасте 3-6 лет (40% пациентов), кроме кистозных пороков развития легких, которые диагностировались в возрасте до 3 лет, включая антенатальный период (рис. 2).

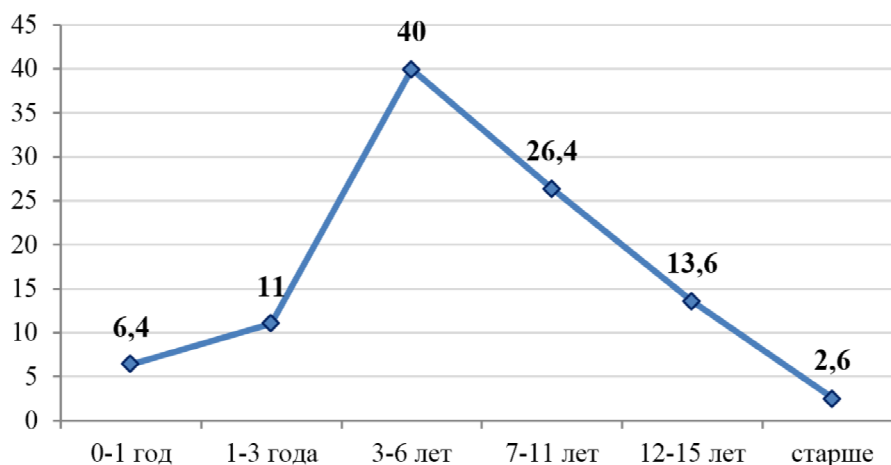


Рис. 2. Возраст постановки диагноза (%).

Существует около 30 разновидностей аномалий развития легкого. Результаты, полученные в ходе исследования, позволили определить структуру ВПРЛ в регионе (табл.). Наиболее часто у детей выявлялись пороки, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур: гипоплазия долей легких определялась в 68,3% случаев, из них левосторонняя локализация порока выявлена в 30,1%, правосторонняя – 46,4%, двух-

сторонняя – в 23,5% случаев. Гипоплазия легких отражает недоразвитие всех структурных элементов легких (бронхов, альвеол, сосудов). Респираторный отдел недоразвит, воздушность его снижена, хотя описаны случаи эмфизематозной трансформации. Защитные механизмы гипоплазированного легкого неполноценны, в результате в нем может развиваться инфекционный процесс [15].

Таблица

Структура врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей Приамурья

Нозология	абс.	%
Пороки, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур:	200	69,7
- гипоплазия и дисплазия	196	68,3
- аплазия	4	1,4
Кисты легких	45	15,7
Секвестрация легкого	9	3,1
Врожденная бронхоэктазия	13	4,5
Пороки развития трахеи и бронхов	16	5,6
Пороки развития легочных сосудов	4	1,4
Всего	287	100

Частота встречаемости гипоплазии легких составляет около 14 случаев на 10 000 родов в целом и 9-11 случаев на 10 000 родившихся живыми и является частой причиной смерти новорожденных или их инвалидизации. Однако считается, что истинная частота заболеваемости выше этих показателей, поскольку слабо выраженная степень гипоплазии легких не диа-

гностируется и соответственно не учитывается, а новорожденные выживают. Вместе с тем, у новорожденных она может проявиться сразу после рождения или прогрессировать в раннем неонатальном периоде в виде неустраняемой асфиксии и тем самым явиться непосредственной причиной смерти: частота выявления гипоплазии легких на аутопсийном материале варьирует

от 7,8 до 22% и при выраженной гипоплазии легких летальный исход отмечается в 71-95% наблюдений [15].

Аплазия легких выявлена у 4 детей (1,4%). Она характеризуется отсутствием легкого или его части при наличии сформированного либо рудиментарного бронха. При двусторонней агенезии или аплазии легких дети нежизнеспособны, при одностороннем пороке – могут жить и нормально развиваться [12].

Бронхолегочные кисты – полости внутри легочной ткани, покрытые респираторным эпителием, имеющие строение стенки, схожее со стенками бронхов или ацинусов, возникающие в результате дизэмбриогенеза легкого [8]. Этот вид порока выявлен в 15,7% случаев.

Врожденная мальформация дыхательных путей (прежние названия: врожденная кистозная аденоматозная мальформация, кистозная гипоплазия легких) является одним из наиболее распространенных поражений легких, обнаруживаемых внутриутробно и требующих хирургического лечения. Частота кистозных ВПРЛ составляет около 1 на 10 000–25 000 рождений. При этой патологии происходит разрастание терминальных бронхиол с образованием кист разного размера, не затрагивающих альвеолы. По мнению некоторых авторов, врожденная патология легких плода является одной из основных причин перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных [2, 4, 10]. Секвестрация легкого (легочная секвестрация, бронхолегочная секвестрация, секвестрированная доля легкого) – врожденный порок развития, при котором аномальный фрагмент легочной ткани не имеет связи с бронхами, а его кровоснабжение осуществляется аномальной артерией, чаще всего добавочной ветвью нис-

ходящей аорты. Данная аномалия составляет порядка 1–6% от всех пороков развития легких и относится к группе кистозных образований легких у детей [2].

ВПР трахеи и бронхов составили 5,6% наблюдаемых пороков. У 4 детей (1,4%) выявлены пороки развития легочных сосудов.

Таким образом, группа ВПРЛ разнообразна и представлена различными вариантами мальформаций, в условиях Приамурья чаще всего – пороками, связанными с недоразвитием бронхолегочных структур. Установлено, что удельный вес детей с ВПРЛ среди наблюдаемых детей с ХНЗЛ составил 30%. Изучение динамики по обращаемости свидетельствует о стабилизированности процесса. Наиболее часто ВПРЛ выявляются в возрасте 3-6 лет, кроме кистозных пороков развития легких, которые диагностируются до 3 лет, включая антенатальный период. Лишь 2,4% всех ВПРЛ обнаружены пренатально, хотя ясно, что антенатальная диагностика ВПРЛ в настоящее время играет решающую роль в их раннем выявлении и в прогнозировании развития заболевания после рождения.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акинфиев А.А., Рыжавский Б.Я., Гандуров С.Г. Морфометрическая характеристика альвеол и бронхов у детей с гипоплазией и дисплазией легких // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. №2. С.71–77.
2. Александров С.В., Баиров В.Г., Щеголева Н.А., Яковлев А.В. Кистоаденоматоз и секвестрация легких у новорожденных и детей раннего возраста // Трансляционная медицина. 2016. Т.3, №6. С.40–45.
3. Бушмелев В.А., Стерхова Е.В. Врожденные пороки развития легких в структуре хронических заболеваний легких у детей (диагностика и лечение) // Практическая медицина. 2008. №7(31). С.74–80.
4. Галягина Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и анализ перинатальных и отдаленных исходов у детей с врожденными пороками развития легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2014. 24 с.
5. Ивахнишина Н.М., Бутко Т.М., Островская О.В. Структура врожденных пороков развития при перинатальной и младенческой смертности // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. №3. С.111.
6. Караваева С.А., Немилова Т.К., Котин А.Н., Патрикеева Т.В., Старевская С.В., Ильина Н.А., Борисова Н.А. Диагностика и лечение врожденных пороков развития легких и средостения у новорожденных и детей раннего возраста // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015. Т.174, №1. С.40–42.
7. Кохно Н.И. Врожденные заболевания легких плода (течение беременности, диагностика и исходы): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005. 30 с.
8. Кохно Н.И., Холмс Н.В. Врожденные кисты легкого // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016. Т.11, №2. С.117–125.
9. Маршалкина Т.В. Структура врожденных пороков развития легких у детей // Педиатрия және бала хирургиясы. 2008. № 2(52). С.18–23.
10. Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Семенов П.А. Врожденная мальформация дыхательных путей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т.97, №1. С.152–161.
11. Островская О.В., Ивахнишина Н.М., Бутко Т.М., Гончар С.А., Наговицына Е.Б. Структура и частота встречаемости врожденных дефектов при фетоинфальных потерях // Дальневосточный медицинский журнал. 2006. №

1. С.19–23.

12. Сущенко М.А, Вдовиченко М.С. Аплазия легкого // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2015. Т. 20, Вып. 2. С.341–342.

13. Черненко Ю.В. Нечаев В.Н. Диагностика, профилактика и коррекция врожденных пороков развития // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т.5, №3. С.379–383.

14. Черняев А.Л., Матвеев В.Ф., Синопальников А.И. Пороки развития легких у лиц молодого возраста под маской пневмонии // Пульмонология. 2003. №1. С.40–45.

15. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Гипоплазия легких: причины развития и патологоанатомическая характеристика // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. №4–3. С.530–534.

16. Choudhry M., Drake D. Antenatally diagnosed lung malformations: a plea for long-term outcome studies // *Pediatr. Surg. Int.* 2015. Vol.31, №5. P.439–444. doi: 10.1007/s00383-014-3654-z

17. Leblanc C., Baron M., Desselas E., Phan M.H., Rybak A., Thouvenin G., Lauby C., Irtan S. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use // *Eur. J. Pediatr.* 2017. Vol.176, №12. P.1559–1571. doi: 10.1007/s00431-017-3032-7

18. Priest J.R., William G.M., Hil D.A., Louis P.D., Jaffe A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy // *Pediatr. Pulmonol.* 2009. Vol.44, №1. P.14–30. doi: 10.1002/ppul.20917

19. Sear M., Townsend J., Hoepker A., Jamieson D., McFadden D., Daigneault P., Glomb W. A review of congenital lung malformations with a simplified classification system for clinical and research use // *Pediatr. Surg. Int.* 2017. Vol.33, №6. P. 657–664. doi: 10.1007/s00383-017-4062-y

20. Walker L., Cohen K., Rankin J., Crabbe D. Outcome of prenatally-diagnosed congenital lung anomalies in the North of England. A review of 228 cases to aid in prenatal counseling // *Prenat. Diagn.* 2017. Vol.37, №10. P.1001–1007. doi: 10.1002/pd.5134

REFERENCES

1. Akinfiyev A.A., Ryzhavskiy B.Ya., Gandurov S.G. Alveolus and bronchus morphological characteristics in children with lung hypoplasia and dysplasia. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2014; 2:71–77 (in Russian).

2. Aleksandrov S.V., Bairov V.G., Shchogoleva N.A., Yakovlev A.V. Congenital cystic adenomatoid malformation and pulmonary sequestration in infants and young children. *Translyatsionnaya meditsina* 2016; 3(6):40–45 (in Russian).

3. Bushmelev V.A., Sterkhova E.V. Congenital lung malformations in the structure of chronic lung diseases in children (diagnosis and treatment). *Prakticheskaya meditsina* 2008; 7(31):74–80 (in Russian).

4. Galyagina N.A. Clinical and epidemiological characteristics and analysis of perinatal and long-term outcomes in children with congenital lung malformations: abstract of PhD thesis. Nizhny Novgorod; 2014 (in Russian).

5. Ivahcishina N.M., Ostrovskaya O.V., Butko T.M. Congenital malformations among the causes of death in plainfully losses. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2005; 3:111 (in Russian).

6. Karavaeva S.A., Nemilova T.K., Kotin A.N., Patrikeeva T.V., Starevskaya S.V., Il'ina N.A., Borisova N.A. Diagnostics and treatment of congenital malformations of the lung and mediastinum in newborn children and infants. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* 2015; 174(1):40–42 (in Russian).

7. Kohno N.I. Congenital diseases of lungs of the fetus (pregnancy, diagnosis and outcome): abstract of PhD thesis. Moscow; 2005 (in Russian).

8. Kohno N.I., Holmes N.V. Congenital lung cysts. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* 2016; 11(2):117–125 (in Russian).

9. Marshalkina T.V. Structure of children's lung congenital malformation. *Pediatrica zhane bala khirurgiyasy* 2008; 2(52):18–23 (in Russian).

10. Ovsyannikov D.Y., Frolov P.A., Semenov P.A. Congenital malformation of pulmonary respiratory tract. *Pediatrica. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2018; 97(1):152–161 (in Russian).

11. Ostrovskaya O.V., Ivahnishina N.M., Butko T.M., Gonchar S.A., Nagovicina E.B. The structure and frequency of congenital defects in fetoinfantil losts. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2006; 1:19–23 (in Russian).

12. Sushenko M.A., Vdovichenko M.S. Aplasia of lungs. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Estestvennye i tekhnicheskie nauki* 2015; 20(2):341–342 (in Russian).

13. Chernenkov Yu.V., Nechaev V.N. Diagnostic, preventive measures and correction of congenital malformation. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* 2009; 5(3):379–382 (in Russian).

14. Chernyaev A.L., Matveev V.F., Sinopalnikov A.I. Lung malformations in young people under the mask of pneumonia. *Pul'monologiya* 2003; 1:40–45 (in Russian).

15. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Lyapin V.M. Pulmonary hypoplasia: causes and pathological finding. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2017; 4–3:530–534 (in Russian).

16. Choudhry M., Drake D. Antenatally diagnosed lung malformations: a plea for long-term outcome studies. *Pediatr.*

Surg. Int. 2015; 31(5):439–444. doi:10.1007/s00383-014-3654-z.

17. Leblanc C., Baron M., Desselas E., Phan M.H., Rybak A., Thouvenin G., Lauby C., Irtan S. Congenital pulmonary airway malformations: state-of-the-art review for pediatrician's use. *Eur. J. Pediatr.* 2017; 176(12):1559–1571. doi:10.1007/s00431-017-3032-7

18. Priest J.R., William G.M., Hil D.A., Louis P.D., Jaffe A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44(1):14–30. doi:10.1002/ppul.20917

19. Sear M., Townsend J., Hoepker A., Jamieson D., McFadden D., Daigneault P., Glomb W. A review of congenital lung malformations with a simplified classification system for clinical and research use. *Pediatr. Surg. Int.* 2017; 33(6):657–664. doi:10.1007/s00383-017-4062-y

20. Walker L., Cohen K., Rankin J., Crabbe D. Outcome of prenatally-diagnosed congenital lung anomalies in the North of England. A review of 228 cases to aid in prenatal counselling. *Prenat. Diagn.* 2017; 37(10):10001–10007. doi:10.1002/pd.5134.

Информация об авторах:

Евгений Игоревич Яковлев, очный аспирант, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: eyakovlev1993@gmail.com

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: evseeva@yandex.ru

Сабина Вениаминовна Пичугина, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, врач-пульмонолог, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Сергей Геннадьевич Гандуров, канд. мед. наук, торакальный хирург, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» имени А.К.Пiotrovichа Министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: iomid@yandex.ru

Елена Владимировна Книжникова, врач-педиатр, научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхо-легочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Владимир Кириллович Козлов, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Оксана Игоревна Галаянт, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Evgeniy I. Yakovlev, Postgraduate Student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: eyakovlev1993@gmail.com

Galina P. Evseeva, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: evseeva@yandex.ru

Sabina V. Pichugina, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Pulmonologist, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Sergey G. Gandurov, MD, PhD (Med.), Thoracic Surgeon, Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich; e-mail: iomid@yandex.ru

Elena V. Knizhnikova, MD, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group of the Laboratory of Complex Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Vladimir K. Kozlov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Corresponding Member of RAS, Scientific Director, Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Stefaniya V. Suprun, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Oksana I. Galyant, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Елена Викторовна Ракицкая, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru

Elena V. Rakitskaya, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital and Faculty Pediatrics, Far Eastern State Medical University; e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Olga A. Lebed'ko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

*Поступила 26.09.2019
Принята к печати 25.10.2019*

*Received September 26, 2019
Accepted October 25, 2019*

УДК 312.6:314(571.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-78-85

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

И.В.Жуковец¹, Т.В.Заболотских¹, О.Я.Лещенко², И.А.Андриевская³, Э.Н.Зарицкая⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

⁴Министерство здравоохранения Амурской области, 675023, г. Благовещенск, ул. Ленина, 135

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить демографический потенциал Амурской области на основании изучения численности, половозрастного состава, состояния здоровья населения с 2010 года и выделить приоритетные направления сохранения и восстановления народонаселения. **Материалы и методы.** Проведен анализ численности, половозрастного состава и здоровья населения, в том числе заболеваемости беременных и детей в возрасте 0-14 лет, за 8 лет в период с 2010 по 2018 гг. по данным Федеральной службы государственной статистики по Амурской области и формы №32 – «Заболеваемость беременных, рожениц, родильниц и новорожденных», формируемой Медицинским информационно-аналитическим центром Министерства здравоохранения Амурской области. **Результаты.** Численность населения Амурской области с 2010 г. уменьшилась на 4,4% и в 2018 г. составила 798,4 тыс. человек. В Амурской области выявлено увеличение числа женщин в возрастных группах 5-9 и 10-14 лет на 18,7%. Наибольший коэффициент рождаемости отмечен у женщин в возрасте 20-24 года, 25-29 лет и 30-34 года, рост коэффициента рождаемости – в 30-34 года, 35-39 лет и 40-44 года. Суммарный коэффициент рождаемости за исследуемый период увеличился до 1,71. Эти данные свидетельствуют о наличии потенциала для восстановления народонаселения Амурской области в ближайшем будущем. Однако отмечается рост соматической патологии у взрослого населения – болезней органов дыхания, мочеполовой системы и системы кровообращения, у женщин – злокачественных новообразований молочной железы, шейки и тела матки. С высокой частотой диагностируются соматические заболевания при беременности, что осложняет ее течение: анемия, сахарный диабет, гипертензивные расстройства. Отмечается рост заболеваемости детей в возрасте 0-14 лет по основным классам болезней на 17%, чаще – болезнями органов дыхания и пищеварения. **Заключение.** Ранняя диагностика и своевременное лечение данной патологии, в том числе на этапе планирования беременности, будет иметь влияние на здоровье настоящего и будущих поколений, проживающих в Амурской области.

Ключевые слова: численность населения Амурской области, состояние здоровья, демография.

DEMOGRAPHIC POTENTIAL OF THE AMUR REGION

I.V.Zhukovets¹, T.V.Zabolotskikh¹, O.Ya.Leshchenko², I.A.Andrievskaya³, E.N.Zaritskaya⁴

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., 675000, Blagoveshchensk, Russian Federation

²Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, 16 Timiryazeva Str., Russian Federation

³Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., 675000, Blagoveshchensk, Russian Federation

Контактная информация

Ирина Валентиновна Жуковец, д-р мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: zhukovet040875@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Irina V. Zhukovets, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: zhukovet040875@mail.ru

Для цитирования:

Жуковец И.В., Заболотских Т.В., Лещенко О.Я., Андриевская И.А., Зарицкая Э.Н. Демографический потенциал Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С. 78–85
DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-78-85

For citation:

Zhukovets I.V., Zabolotskikh T.V., Leshchenko O.Ya., Andrievskaya I.A., Zaritskaya E.N. Demographic potential of the Amur Region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:78–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-78-85

⁴Ministry of Health Care of the Amur Region, 135 Lenina Str., Blagoveshchensk,
675023, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the demographic potential of the Amur Region based on the study of the number, gender and age composition, and the state of health of the population since 2010 and to identify priority concepts for the maintenance and restoration of population. **Materials and methods.** The eight-year analysis of the number, gender and age composition and health of the population, including the morbidity rate of pregnant women and children aged 0-14 years old was made for the period from 2010 to 2018 according to figures provided by the Federal State Statistics Service of the Amur Region and form No.32 – «The morbidity of pregnant women, parturient women, puerperants and newborns», formed by the Medical Information and Analytical Center of the Ministry of Health of the Amur Region. **Results.** The population of the Amur Region has decreased by 4.4% since 2010 and amounted to 798.4 thousand people in 2018. In the Amur Region there was revealed an increasing number of women in the age groups 5-9 and 10-14 years old by 18.7%. The highest fertility rate was observed in women aged 20-24 years old, 25-29 years old and 30-34 years old, there was also the increase in the fertility rate in 30-34 years old, 35-39 years old and 40-44 years old. The total fertility rate for the study period increased to 1.71. These data indicate that there is a potential for population recovery in the Amur Region in the near future. However, there is an increase in somatic pathology in the adult population: diseases of the respiratory system, genitourinary system and circulatory system; in women there are malignant neoplasms of the breast, cervix and body of uterus. Somatic diseases during pregnancy that complicate its course are diagnosed with high frequency: anemia, diabetes mellitus, hypertensive disorders. There is an increase in the morbidity of children aged 0-14 years old in the main classes of diseases by 17%, more often in respiratory and digestive diseases. **Conclusion.** Early diagnosis and timely treatment of this pathology, including treatment at the stage of pregnancy planning, will have an impact on the health of present and future generations living in the Amur Region.

Key words: population of the Amur Region, health status, demography.

Дальневосточный федеральный округ является крупнейшим по площади и занимает 36% территории РФ. Амурская область – одна из одиннадцати территорий Дальнего Востока с площадью 361908 км², на юго-западе граничащая с Китайской народной республикой. Плотность населения в Амурской области является критически низкой и составляет 2,19 чел./км² (2019 г.). Согласно данным Федеральной службы государственной статистики население Амурской области на 1 января 2019 г. насчитывало 798,4 тыс. человек [2]. Территориальная, политическая значимость Дальнего Востока, демографические проблемы в последние годы привели к большому вниманию со стороны президента и правительства Российской Федерации.

В условиях современных тенденций развития Дальнего Востока и неблагоприятной демографической ситуации изучение проблемы воспроизводства населения в Амурской области имеет особую медико-социальную значимость.

Цель исследования – оценить демографический потенциал Амурской области на основании изучения численности, половозрастного состава, состояния здоровья населения с 2010 г. и выделить приоритетные направления сохранения и восстановления народонаселения.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ численности, половозрастного состава и здоровья населения, в том числе заболеваемости беременных и детей в возрасте 0-14 лет, за 8 лет в период с 2010 по 2018 гг. по данным Федеральной службы государственной статистики по Амурской области и формы №32 – «Заболеваемость беременных,

роженниц, родильниц и новорожденных», формируемой Медицинским информационно-аналитическим центром Министерства здравоохранения Амурской области.

Результаты исследования и их обсуждение

Численность населения Амурской области с 2010 г. уменьшилась на 4,4% и согласно данным Федеральной службы государственной статистики по Амурской области в 2018 г. составила 798,4 тыс. человек [2, 3].

На сегодняшний день, согласно данным Амурстата, естественный прирост населения составляет -1,6 на тыс. человек населения. Максимальное значение естественной убыли населения зарегистрировано в 2000, 2002 и 2005 гг. (4,4, 4,5 и 4,8 на тыс. человек населения, соответственно). В последние восемь лет естественная убыль населения находится в пределах 1,5-1,6 на тыс. человек [3].

При оценке распределения населения по возрастным группам (данные Амурстата) следует отметить, что контингент в возрасте 5-9 и 10-14 лет с 2011 г. вырос на 11,5 и 15,3%, соответственно (в 2018 г. составил 53,4 и 48,2 тыс. человек). Население в возрасте 15-19 и 20-24 лет прогрессивно снижается: за последние восемь лет на 15,4 и 61,8%, соответственно. На 1 января 2018 года население в возрасте 15-19 лет составляет 42,6 тыс. человек, в возрасте 20-24 года – 45,1 тыс. человек. Аналогичная тенденция к снижению отмечается и в возрастной группе 25-29 лет (на 1 января 2018 года составляет 57,6 тыс. человек). Важно, что возрастные группы 30-34 года, 35-39 лет и 40-44 года увеличили свою численность за последние восемь лет на 0,6, 1,4 и 14,6%, соответственно [2, 3].

При анализе распределения женского населения по

возрастным группам выявлено, что число женщин в возрасте 5-9 и 10-14 лет, которые в отдаленной перспективе могут восполнить численность населения Амурской области, прогрессивно растет, и за последние восемь лет увеличилось на 10,5% в обеих возрастных группах.

При этом численность женщин 15-19 и 20-24 лет, которые уже в ближайшей перспективе могут увеличить численность населения региона уменьшилось на 29 и на 47,2%, соответственно, и составило на 1 января 2018 года 19865 и 20513 женщин. Аналогичная тенденция прослеживается и при оценке численности женщин в возрасте 25-29 лет, отмечено снижение на 25,4%.

При этом на 1 января 2018 года численность воз-

растных групп 5-9 и 10-14 лет (49683 человек) на 18,7% больше, чем 15-19 и 20-24 лет (40378 человек). Численность возрастной группы женщин 25-29 лет, которая на сегодняшний день является группой оптимального репродуктивного возраста, на 37,3% выше, чем женщин в возрасте 20-24 года и составляет 28168 человек [2, 3].

Численность возрастных групп женщин 30-34 и 35-39 лет остается стабильной на протяжении 8 лет и составляет 33591 и 32241 человек, соответственно, с некоторой положительной динамикой на 0,2% в группе женщин 35-39 лет. Отмечается явный прирост численности женского населения в группе позднего репродуктивного возраста (40-44 года) на 14,1% (рис. 1).

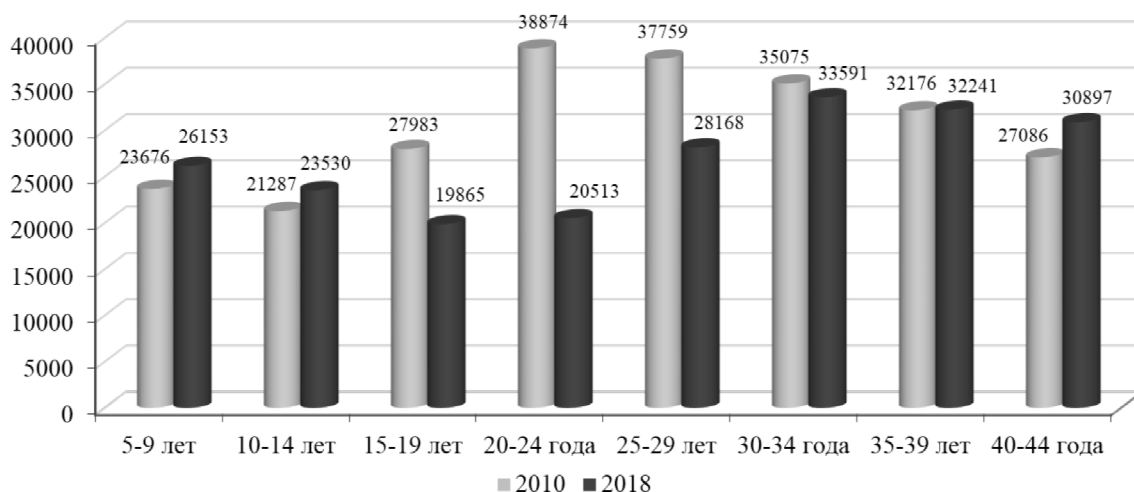


Рис. 1. Распределение женского населения Амурской области по возрастным группам в 2010 и 2018 годах (человек).

При анализе численности населения так же отмечено, что число женщин фертильного возраста от 20 до 44 лет в общей численности женщин Амурской области составляет 34,6%, что определяет достаточный потенциал для воспроизводства населения.

Коэффициент рождаемости женщин фертильного возраста с 2010 г. также претерпел изменения (рис. 2). У женщин в возрасте моложе 20 лет и в группе 20-24 года коэффициент рождаемости снизился на 33,6 и 9,2%, соответственно, и на 1 января 2018 года составил 27,7 и 88,6. В группах женщин 25-29 и 30-34 лет, напротив, вырос, соответственно, на 13,6 и 32,8%. Аналогичная тенденция выявлена в группах женщин в возрасте 35-39 и 40-44 лет, где отмечено увеличение коэффициента рождаемости, соответственно, на 57,5 и 76,9%. Следовательно, женщины в возрасте 20-24, 25-29 и 30-34 лет на сегодняшний день являются наиболее привлекательной группой для восполнения народонаселения Амурской области в связи с высоким коэффициентом рождаемости, а группы 30-34, 35-39 и 40-44 лет – в связи с высоким ростом коэффициента рождаемости за последние 8 лет.

Суммарный коэффициент рождаемости, характеризующий среднее число рождений у одной женщины в

Амурской области, также вырос с 1,56 в 2010 г. до 1,71 в 2018 г.

Число браков в Амурской области в 2017 г. составило 7,6 на тыс. человек населения и с 2010 г. уменьшилось в 1,2 раза (в 2010 г. составляло 9,4 на тыс. человек населения). Число разводов на протяжении последних восьми лет остается стабильным на уровне 5,4-5,0 на тыс. человек населения. Также уменьшилось число детей, рожденных вне брака с 4011 человек в 2010 г. до 2840 человек в 2017 г. [2, 3].

В Амурской области отмечено снижение числа прерываний беременностей (абортов) на 1000 женщин в возрасте 15-49 лет в 1,8 раза, а также на 100 родов в 1,7 раза. Прерываний беременности на 1000 женщин в возрасте 15-49 лет в 2010 г. составило 56, в 2017 г. – 31, число аборт на 100 родов в 2010 г. составило 106, в 2017 г. значительно ниже – 63.

При анализе соматического здоровья населения Амурской области нами отмечено, что наиболее частыми заболеваниями являются болезни органов дыхания – на 1 января 2018 года зарегистрировано 298698 больных с диагнозом, установленным впервые в жизни. С 2010 г. отмечается прирост регистрируемых болезней органов дыхания на 12,4% [2, 3].

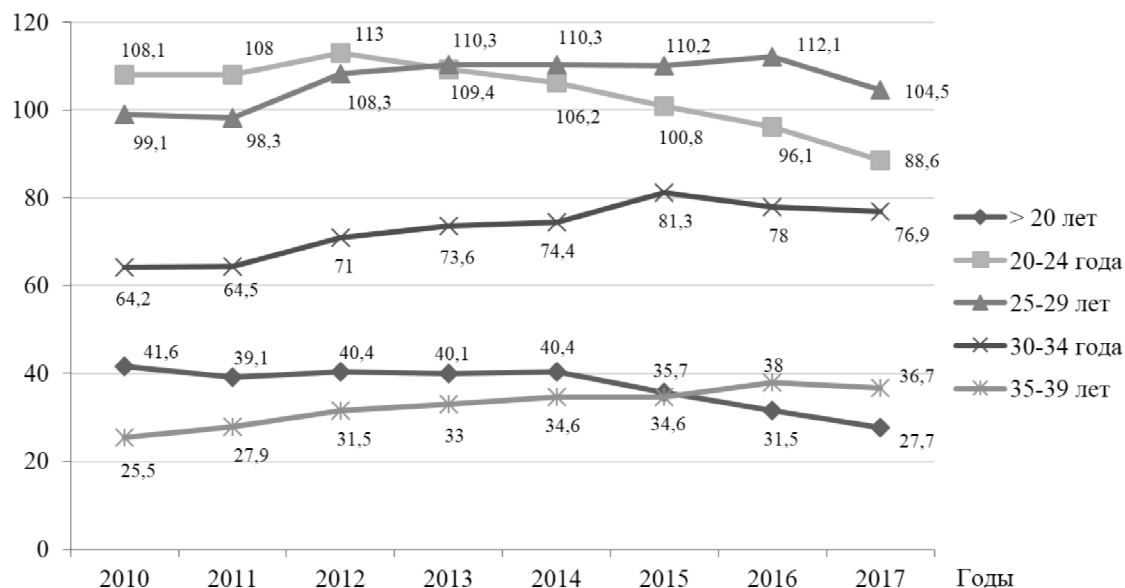


Рис. 2. Коэффициент рождаемости женщин фертильного возраста в Амурской области (%).

По уровню общей заболеваемости болезнями органов дыхания Дальневосточный федеральный округ занимает третью позицию в ранжированном ряду субъектов Российской Федерации после Северо-Западного и Приволжского федерального округа [1, 4, 7, 8, 10]. В Амурской области из числа заболеваний органов дыхания чаще диагностируются бронхиальная астма, хронический бронхит и пневмонии [8, 10]. При этом уровень заболеваемости пневмонией на территории Амурской области на 11,4% выше, чем в Дальневосточном федеральном округе и на 31% выше, чем в Российской Федерации в целом [4, 7, 8].

Также, согласно отчету Амурстата за 2018 год, чаще регистрируются больные с диагнозом, установленным впервые в жизни: болезней мочеполовой системы – 29753 человек; системы кровообращения – 18847 человек; нервной системы – 12264 человек; эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ – 11006 человек [2, 3].

Отмечено снижение заболеваемости болезнями, передаваемыми преимущественно половым путем: сифилис и гонорея в 2017 г. выявлены у 365 и 349 человек, соответственно, что в 3,4 и 2,2 раза реже, чем в 2010 г.

Среди заболеваемости женщин отдельными болезнями по данным Министерства здравоохранения Амурской области отмечен рост злокачественных новообразований молочной железы (в 2010 г. – 295, в 2017 г. – 370 женщин), шейки и тела матки (в 2010 г. – 193, в 2017 г. – 239 женщин), яичников (в 2010 г. – 52, в 2017 г. – 59 женщин). Снижается заболеваемость женщин активной формой туберкулеза (в 2010 г. – 400, в 2017 г. – 184 женщины), алкоголизмом (в 2010 г. – 376, в 2017 г. – 261 женщина) [2, 3].

Расстройства менструации за последние 8 лет снизились в 1,3 раза и в 2017 г. данный диагноз установлен у 1932 женщин [2, 5]. При этом бесплодие диагностируется в 2,7 раз чаще в 2017 г. (511 человек) в сравне-

нии с 2010 г. (189 человек). Рост данного показателя обусловлен новыми диагностическими критериями бесплодия, показаниями и возможностью применения вспомогательных репродуктивных технологий для реализации фертильности у бесплодных женщин [2, 6].

Анализ работы акушерско-гинекологической службы Амурской области за 2018 г. показал, что с введением ЭКО в программу обязательного медицинского страхования отмечен рост выполнения процедур в 2,4 раза – с 251 в 2014 г. до 598 в 2018 г., с увеличением количества рожденных детей в 3,2 раза – с 54 до 173 (рис. 3).

Отмечено снижение осложнений беременности, родов и послеродового периода за последние восемь лет (в 2017 г. – 9135 человек, в 2010 г. – 17460 человек). На 1 января 2018 года зарегистрировано 9125 женщин, закончивших беременность, что на 18% меньше, чем в 2010 г. (11124 женщины). Беременность закончилась родами в срок у 90% женщин, преждевременными – у 6,1%, самопроизвольными и по медицинским показаниям абортми – у 3,9% женщин. В 2017 г. отмечен незначительный рост преждевременных родов к общему числу женщин, закончивших беременность, в сравнении с 2010 г. (5,1%). Число самопроизвольных и по медицинским показаниям абортов, напротив, снизилось с 5,1 до 3,9%, соответственно [2, 3].

Исходы беременности напрямую зависят от соматической патологии у женщины. На 1 января 2018 года у женщин, закончивших беременность, в 32,9% диагностирована анемия, в 21,4% – болезни мочеполовой системы, в 14,6% – сахарный диабет. В 2010 г. вышеуказанные заболевания диагностированы, соответственно, у 35,7, 18,7 и 0,5% женщин, закончивших беременность. Рост частоты сахарного диабета обусловлен введением клинического протокола по гестационному сахарному диабету с 2012 г. и новыми диагностическими критериями.

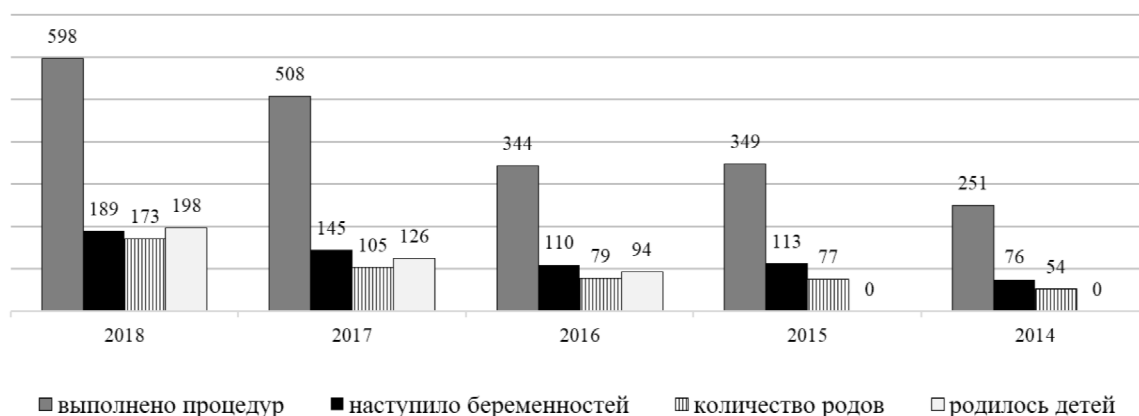


Рис. 3. Количество выполненных процедур ЭКО в Амурской области.

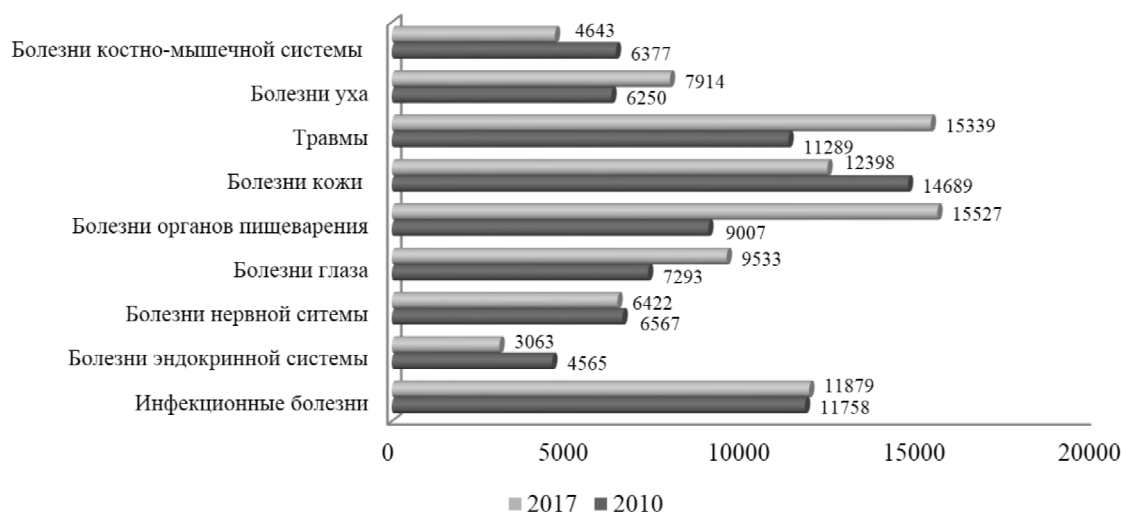


Рис. 4. Заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет по основным классам болезней в 2010 и 2018 году (человек).

Болезни системы кровообращения у беременных диагностированы в 2010 г. в 20,8% случаев, в 2017 г. в два раза реже – у 10,2%. В 2018 г. у 7,2% женщин беременность осложнилась гипертензивными нарушениями, из них у 81,9% гипертензия существовала ранее, у 18,1% умеренная или тяжелая преэклампсия развилась во время беременности [2, 3].

Число детей, которые родились больными или заболели (массой более 1000 грамм) к числу родившихся живыми в 2017 г. составило 45,0%, в 2010 г. – 55,0% [2, 3, 4, 9]. Оказание помощи женщинам в период беременности и родов регламентируется приказом МЗ РФ №572н от 01.11.2012 г., клиническими протоколами, применение которых в работе акушерами-гинекологами приводит к единому алгоритму действий на всех уровнях оказания медицинской помощи, и способствует более благоприятным исходам беременности.

Анализ всей заболеваемости детей с 2010 г. в возрасте 0-14 лет по основным классам болезней показал ее рост на 17%. Так в 2017 г. было зарегистрировано 313787 больных детей в возрасте 0-14 лет с впервые установленным диагнозом [2, 3]. Среди всех болезней в 2017 г. чаще диагностировались болезни органов дыхания, органов пищеварения, травмы и отравления, болезни кожи и подкожно-жировой клетчатки,

инфекционные и паразитарные болезни (рис. 4). Вызывает настороженность рост в 2017 г. заболеваемости детей в возрасте 0-14 лет болезнями органов дыхания и пищеварения на 25,6 и 72,4%, соответственно, в сравнении с 2010 г. У детей в возрасте 0-14 лет в 2010 г. болезни органов дыхания были зарегистрированы в 166495 случаях, в 2017 г. – у 209211 человек.

Заключение

Проведенное исследование показывает, что Амурская область имеет демографический потенциал в отдаленной перспективе (через 10-15 лет) в связи с увеличивающимся на 18,7% числом женщин репродуктивного возраста, возраст которых на сегодняшний день составляет 5-9 и 10-14 лет.

На основании результатов проведенного с 2010 г. исследования, на 1 января 2018 года можно констатировать, что женщины в возрасте 20-24, 25-29 и 30-34 лет являются наиболее привлекательной группой для восполнения народонаселения Амурской области в настоящее время в связи с высоким коэффициентом рождаемости, а группа в возрасте 30-34, 35-39 и 40-44 лет – в связи с наибольшей численностью и ростом коэффициента рождаемости за последние 8 лет, что делает наиболее привлекательным для стимулирования рож-

даемости женское население в возрасте от 20 до 44 лет. Детерминантами улучшения демографической ситуации также являются: увеличение суммарного коэффициента рождаемости, характеризующего среднее число рождений у одной женщины в Амурской области до 1,71; снижение числа прерываний беременностей (абортов) на 1000 женщин в возрасте 15-49 лет в 1,8 раза; снижение числа болезней, передаваемых половым путем – сифилисом в 3,4 раза, гонореей в 2,2 раза.

Важным является показатель заболеваемости населения. В первую очередь обращает на себя внимание рост регистрируемых болезней органов дыхания на 12,4% с 2010 г. В структуре заболеваний органов дыхания следует выделить пневмонии, заболеваемость которыми на территории Амурской области на 11,4% выше, чем в Дальневосточном федеральном округе и на 31% выше, чем в Российской Федерации в целом. С высокой частотой в структуре соматических заболеваний у взрослого населения выявляются болезни мочеполовой системы и системы кровообращения. Отягощающим фактором является рост злокачественных новообразований молочной железы, шейки и тела матки, яичников. Следовательно, есть необходимость разработки системы для профилактики и/или ранней диагностики данных заболеваний.

За последние 8 лет отмечено снижение числа женщин, закончивших беременность, на 18%, отмечен незначительный рост преждевременных родов к общему числу женщин, закончивших беременность, до 6,1%. Данные показатели в первую очередь обусловлены социальными и медицинскими факторами. Среди медицинских факторов следует выделить соматическую

патологию у беременных, осложняющую беременность (анемия, сахарный диабет, гипертензивные расстройства во время беременности), которая определяет ее исходы и здоровье будущих поколений. Следовательно, особое внимание необходимо уделять программам прегравидарной подготовки и ведения беременных, а также повышать социальную ответственность будущих родителей при планировании беременности.

Необходимо обратить внимание на рост с 2010 г. заболеваемости детей в возрасте 0-14 лет по основным классам болезней на 17% и особо акцентировать внимание на болезнях органов дыхания и пищеварения.

Таким образом, анализ демографических показателей и здоровья населения за последние восемь лет позволил выявить ряд ключевых детерминант, которые необходимо учесть при создании программ развития Амурской области для сохранения и восстановления на родонаселения.

Информация о грантах

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта №19-013-00781.

Information about grants

The work was carried out with the financial support of the RFBR in the framework of project No. 19-013-00781.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаркова О.А., Войт Л.Н. Анализ заболеваемости населения Амурской области и ее связь с медико-демографическими процессами // Уровень жизни населения регионов России. 2017. №2(204). С.95–100. doi: 10.12737/article_59008aaf82cf75.92076678
2. Амурский статистический ежегодник 2018: статистический сборник / Амурстат. Благовещенск, 2018. 416 с. URL: https://amurstat.gks.ru/infuslugi_katalog_publications/document/36899
3. Амурский статистический ежегодник 2010: статистический сборник / Амурстат. Благовещенск, 2010. 616 с. URL: <https://amurstat.gks.ru/>
4. Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник / Росстат. М., 2017. 170 с. URL: https://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
5. Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Аталян А.В. Факторы риска нарушений менструального цикла у девочек с дисфункцией гипоталамуса // Вопросы практической педиатрии. 2016. Т.12, №1. С.13–18. doi: 10.20953/1817-7646-2017-1-13-18
6. Жуковец И.В., Лещенко О.Я., Аталян А.В. Основные механизмы первичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с гипоталамической дисфункцией в пубертатном периоде // Acta biomedica scientifica. 2017. Т.2, №5 (часть 1). С.15–19. https://doi.org/10.12737/article_59e8bd5104ac02.59665046
7. Лещенко Я.А., Боева А.В., Гольцова Е.В., Григорьев Ю.А., Лещенко О.Я., Рогачева О.А., Рященко С.В. Развитие человеческого потенциала Сибири: проблемы социального воспроизводства регионального сообщества. Иркутск: Оттиск, 2013. 514 с.
8. Манаков Л.Г., Колосов В.П. Динамика и региональные градиенты заболеваемости населения болезнями органов дыхания на территории дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.69. С.8–18. doi: 10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502
9. Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Одириев А.Н., Колосов В.П., Заболотских Т.В., Баталова Т.А., Сергеевич А.А., Гасанова С.Н., Колосов А.В., Смирнова Т.В. Состояние здоровья новорожденных от матерей с хроническим про-

стым бронхитом в стадии ремиссии и угрозой невынашивания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 71. С. 80–83. doi: 10.12737/article_5c89a6ab827c97.72011419

10. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Влияние сочетанной кардиопульмональной патологии на качество жизни больных и их мотивацию к лечению // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып. 64. С. 14–18. doi: 10.12737/article_5935fb8bdb75b1.13571298

REFERENCES

1. Agarkova O.A., Voyt L.N. Analysis of the Sickness Rate of the Population in the Amur Region and Its Relationship with Medical and Demographic Processes. *Uroven' zhizni naseleniya regionov Rossii* 2017; 2:95–100 (in Russian). doi: 10.12737/article_59008aaf82cf75.92076678
2. Amur Statistical Yearbook 2018: statistical compendium. Blagoveshchensk: Amurstat; 2018 (in Russian). Available at: https://amurstat.gks.ru/infoslugi_katalog_publications/document/36899
3. Amur Statistical Yearbook 2010: statistical compendium. Blagoveshchensk: Amurstat; 2010 (in Russian). Available at: <https://amurstat.gks.ru/>
4. Health Care Service in Russia 2017: statistical compendium. Moscow: Rosstat; 2017 (in Russian). Available at: https://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf
5. Zhukovets, I.V. Leshchenko O.Ya., Atalyan A.V. Risk factors of menstrual cycle disorders in girls with hypothalamic dysfunction. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2016. 12(1): 3–18 (in Russian). doi: 10.20953/1817-7646-2017-1-13-18
6. Zhukovets I.V., Leshchenko O.Y., Atalyan A.V. Basic mechanisms of primary infertility in reproductive age women with hypothalamic dysfunction in puberty. *Acta Biomedica Scientifica* 2017; 2(5(1)):15–19 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_59e8bd5104ac02.59665046
7. Leshchenko Ya.A., Boeva A.V., Goltsova E.V., Grigorev Yu.A., Leshchenko O.Ya., Rogacheva O.A., Ryashchenko S.V. Human potential development of Siberia: the problems of social reproduction of regional community. Irkutsk: Publishing House "Reprint"; 2013 (in Russian).
8. Manakov L.G., Kolosov V.P. Dynamics and regional gradients of respiratory disease morbidity of population in the Far Eastern Federal District. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; 69:8–18 (in Russian). doi: 10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502
9. Nakhamchen L.G., Gorikov I.N., Odireev A.N., Kolosov V.P., Zabolotskikh T.V., Batalova T.A., Sergievich A.A., Gasanova S.N., Kolosov A.V., Smirnova T.V. The health status of newborns from mothers with chronic simple bronchitis in remission and risk of miscarriage. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 71:80–83 (in Russian). doi: 10.12737/article_5c89a6ab827c97.72011419
10. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. The influence of combined cardiopulmonary pathology on the quality of life of patients and their motivation to treatment. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; 64:14–18 (in Russian). doi: 10.12737/article_5935fb8bdb75b1.13571298

Информация об авторах:

Ирина Валентиновна Жуковец, д-р мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета последиplomного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zhukovet040875@mail.ru

Татьяна Владимировна Заболотских, д-р мед. наук, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tanzab60@mail.ru

Ольга Ярославна Лещенко, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела Научных технологий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; e-mail: loyairk@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Author information:

Irina V. Zhukovets, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Head of Department of Obstetrics and Gynecology of Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy; e-mail: zhukovet040875@mail.ru

Tat'yana V. Zabolotskikh, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Rector of the Amur State Medical Academy; e-mail: tanzab60@mail.ru

Olga Ya. Leshchenko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist of Department of Scientific Technologies, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; e-mail: loyairk@mail.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Элеонора Николаевна Зарицкая, канд. мед. наук, ведущий консультант отдела организации медицинской помощи женщинам и детям Министерства здравоохранения Амурской области; e-mail: e.n.zarickaya@mail.ru

Eleonora N. Zaritskaya, MD, PhD (Med.), Leading Consultant of Department of Organization of Medical Care for Women and Children, Ministry of Health Care of the Amur Region; e-mail: e.n.zarickaya@mail.ru

*Поступила 14.10.2019
Принята к печати 05.11.2019*

*Received October 14, 2019
Accepted November 05, 2019*

УДК 618.2:616-002.153(616.211+616.22):616.233-002-036.12-036.66

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-86-91

СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА И ГЛОТКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТЫМ БРОНХИТОМ В СТАДИИ РЕМИССИИ

И.Н.Гориков¹, В.П.Колосов¹, Л.Г.Нахамчен¹, А.Н.Одирев¹, И.А.Андриевская¹, А.Ф.Попов⁴,
А.А.Сергиевич³, Т.А.Баталова², Е.А.Бородин², Е.С.Лобанова²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», 690990, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить состояние слизистой оболочки носа и глотки у беременных с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии. **Материалы и методы.** Проводили ретроспективный анализ результатов передней риноскопии, фарингоскопии и осмотра регионарных лимфатических узлов у 100 женщин во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии. Первую группу составили 30 женщин с физиологической беременностью, вторую – 38 пациенток с хроническим простым бронхитом вне обострения, а третью – 32 женщины с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии и клинико-эхографическими признаками угрозы невынашивания. **Результаты.** Установлено, что у пациенток первой группы, по сравнению со второй и третьей, не обнаруживались геморрагии на слизистой задней стенки глотки, умеренная гиперемия слизистой оболочки миндалин, их склероз и казеоз в лакунах. В третьей группе по сравнению со второй, возрастала частота визуализации у женщин умеренного отека слизистой носа ($p < 0,05$), глотки ($p < 0,01$) и мягкого неба ($p < 0,001$), умеренной гиперемии слизистой носа ($p < 0,05$), глотки ($p < 0,01$) и мягкого неба ($p < 0,01$), единичных лимфоидных грануляций на задней стенке глотки ($p < 0,05$), увеличения миндалин ($p < 0,01$), отека их слизистой ($p < 0,05$), расширения лакун ($p < 0,01$), а также увеличения подвижных и безболезненных затылочных и поднижнечелюстных лимфатических узлов ($p < 0,05$). **Заключение.** Вышеуказанные изменения слизистой оболочки носа и глотки, а также лимфоэпителиального аппарата при хроническом простом бронхите вне обострения, указывают на важную роль снижения местной иммунной защиты верхних дыхательных путей у женщин в патогенезе угрозы невынашивания беременности.

Ключевые слова: хронический простой бронхит вне обострения, слизистая носа и глотки, беременность, угроза невынашивания.

THE CONDITION OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE NOSE AND PHARYNX IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC SIMPLE BRONCHITIS IN REMISSION

I.N.Gorikov¹, V.P.Kolosov¹, L.G.Nakhamchen¹, A.N.Odireev¹, I.A.Andrievskaya¹, A.F.Popov⁴, A.A.Sergievich³,

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dcfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н., Колосов В.П., Нахамчен Л.Г., Одирев А.Н., Андриевская И.А., Попов А.Ф., Сергиевич А.А., Баталова Т.А., Бородин Е.А., Лобанова Е.С. Состояние слизистой оболочки носа и глотки у беременных с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С.86–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-86-91

For citation:

Gorikov I.N., Kolosov V.P., Nakhamchen L.G., Odireev A.N., Andrievskaya I.A., Popov A.F., Sergievich A.A., Batalova T.A., Borodin E.A., Lobanova E.S. The condition of the mucous membrane of the nose and pharynx in pregnant women with chronic simple bronchitis in remission. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:86–91 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-86-91

T.A.Batalova², E.A.Borodin², E.S.Lobanova²

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, 8 Sukhanova Str., Vladivostok, 690950, Russian Federation

⁴Pacific State Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the condition of the nasal and pharyngeal mucosa in pregnant women with chronic simple bronchitis in remission. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the results of anterior rhinoscopy, pharyngoscopy and examination of regional lymph nodes was performed in 100 women in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by chronic simple bronchitis in remission. The first group consisted of 30 women with physiological pregnancy, the second had 38 patients with chronic simple bronchitis without exacerbation, and the third included 32 women with chronic simple bronchitis in remission and clinical echographic signs of threatened miscarriage. **Results.** It was found out that patients of the first group, compared with the second and third ones, did not show hemorrhages on the mucous membrane of the posterior wall of the pharynx, had moderate hyperemia of the mucous membrane of the tonsils, their sclerosis and caseosis in the lacunae. In the third group compared to the second, in women there was increased the frequency of visualization of moderate edema of the nasal mucosa ($p<0.05$), pharynx ($p<0.01$) and soft palate ($p<0.001$), moderate hyperemia of the nasal mucosa ($p<0.05$), pharynx ($p<0.01$) and soft palate ($p<0.01$), single lymphoid granulations on the posterior wall of the pharynx ($p<0.05$), enlarged tonsils ($p<0.01$), edema of their mucosa ($p<0.05$), the expansion of lacunae ($p<0.01$), as well as the increase in mobile and painless occipital and submandibular lymph nodes ($p<0.05$). **Conclusion.** The above changes in the mucous membrane of the nose and pharynx, as well as the lymphoepithelial apparatus in chronic simple bronchitis without exacerbation indicate the important role of reducing the local immune protection of the upper respiratory tract in women in the pathogenesis of the threat of miscarriage.

Key words: chronic simple bronchitis without exacerbation, nasal and pharyngeal mucosa, pregnancy, threat of miscarriage.

Слизистая оболочка носа и глотки играет важную роль в защите бронхолегочного аппарата от вирусов и бактерий при их аэрогенном распространении [1, 2, 3]. На апикальной поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки осуществляется первый контакт с инфектом, который выводится из воздухоносных путей с помощью мукоцилиарного клиренса [6]. Эпителиальные клетки не только формируют механический барьер, но и с помощью glanduloцитов выделяют секрет, увлажняющий слизистую оболочку и обеспечивающий её противовирусную защиту [4]. Несмотря на важную роль слизистой оболочки верхних дыхательных путей, до настоящего времени отсутствуют сведения о её состоянии у беременных с хроническим простым бронхитом вне обострения.

Цель работы – изучить состояние слизистой оболочки носа и глотки у беременных с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии.

Материалы и методы исследования

Проводилось ретроспективное изучение визуальной картины слизистой носа и глотки у 100 женщин во втором триместре гестации, неосложненном и осложненном хроническим простым бронхитом вне обострения. Были сформированы три группы пациентов. Первую группу составили 30 женщин с физиологическим течением беременности, вторую – 38 беременных, больных хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии, и третью – 32 пациентки с хроническим простым бронхитом вне обострения, сочетающимся с угрозой невынашивания. Обследованные пациентки были сопоставимы по возрасту, количеству соматических и гинекологических заболеваний.

Осмотр слизистой носа и глотки (передняя риноскопия, фарингоскопия) включал характеристику следующих анатомо-гистологических структурных образований: 1) умеренный отек и гиперемия слизистой оболочки носа; 2) умеренный отек и гиперемия слизистой оболочки глотки; 3) наличие геморрагий и лимфоидных грануляций на слизистой задней стенки глотки; 4) умеренный отек и гиперемия слизистой язычка мягкого неба и небных дужек; 5) увеличение размеров миндалин, отек и гиперемия их слизистой оболочки, наличие казеоза или склероза.

В каждом случае оценивалась величина, подвижность и болезненность регионарных лимфатических узлов.

При оценке состояния слизистой оболочки верхних дыхательных путей у женщин во втором триместре гестации учитывались требования Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативных документов «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ.

Сравнение частот альтернативного распределения признаков проводилось с использованием точного критерия Фишера (p_f).

Результаты исследования и их обсуждение

Как видно из таблиц 1, 2 и 3, у женщин первой группы в единичных случаях выявлялись умеренный отек и гиперемия слизистой носа и глотки, а также мягкого неба и небных дужек. У 3 из них отмечалось увеличение размеров небных миндалин. В то же время не

обнаруживались геморрагии на слизистой задней стенки глотки, умеренная гиперемия слизистой оболочки миндалин, их склероз и наличие казеозных масс в лакунах, указывающих на хроническое течение локального инфекционно-воспалительного процесса [1].

Во второй группе по сравнению с первой не наблюдалось достоверного изменения риноскопических и фарингоскопических признаков изменения слизистой оболочки. Однако в 3 раза чаще встречались умеренная гиперемия слизистой носа ($p>0,05$) и глотки ($p>0,05$), в 2 раза возрастала частота визуализации лимфоидных гранул на слизистой задней стенки глотки ($p>0,05$), в 2

раза – умеренного отека мягкого нёба ($p>0,05$), в 3 раза – умеренной гиперемии слизистой небных дужек ($p>0,05$).

У женщин третьей группы в сопоставлении со второй возрастала частота выявления умеренного отека слизистой носа, глотки, мягкого неба и увеличения размеров миндалин. В третьей группе по сравнению со второй в 4 раза чаще обнаруживались единичные лимфоидные гранулы на задней стенке глотки ($p<0,05$), в 2,5 раза возрастало выявление признаков отека слизистой миндалин ($p<0,05$) и в 3,7 раза – расширения их лакун ($p<0,01$) (табл. 3).

Таблица 1

Изменение состояния слизистой оболочки носа и глотки у женщин в исследуемых группах (абс.).

Состояние слизистой оболочки носа и глотки	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Умеренный отек слизистой носа	3	4 $p_1>0,05$	11 $p_1<0,05$; $p_2<0,05$
Умеренная гиперемия слизистой носа	2	6 $p_1>0,05$	13 $p_1<0,01$; $p_2<0,05$
Умеренный отек слизистой глотки	3	3 $p_1>0,05$	14 $p_1<0,01$; $p_2<0,001$
Умеренная гиперемия слизистой глотки	2	6 $p_1>0,05$	16 $p_1<0,001$; $p_2<0,01$
Единичные лимфоидные грануляции на слизистой задней стенки глотки	1	2 $p_1>0,05$	8 $p_1<0,05$; $p_2<0,05$

Примечание: здесь и далее p_1 – уровень значимости различий по сравнению с первой группой, p_2 – то же по сравнению со второй группой.

Таблица 2

Изменение состояния слизистой оболочки мягкого нёба, небных дужек и размеры миндалин у женщин в исследуемых группах (абс.).

Характеристика верхних дыхательных путей	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Умеренный отёк слизистой мягкого неба	2	4 $p_1>0,05$	12 $p_1<0,01$; $p_2<0,01$
Умеренная гиперемия слизистой мягкого нёба	1	2 $p_1>0,05$	10 $p_1<0,01$; $p_2<0,01$
Умеренный отёк слизистой небных дужек	3	4 $p_1>0,05$	7 $p_1>0,05$; $p_2>0,05$
Умеренная гиперемия слизистой небных дужек	1	3 $p_1>0,05$	6 $p_1>0,05$; $p_2>0,05$
Увеличение размеров миндалин	3	4 $p_1>0,05$	13 $p_1<0,01$; $p_2<0,01$

У 10 пациенток третьей группы в сопоставлении со второй обнаруживались увеличенные, подвижные и безболезненные затылочные и поднижнечелюстные лимфатические узлы (во второй группе у 3 женщин, $p<0,05$). Это подтверждало их участие в длительно текущем на уровне носа и глотки воспалительном процессе.

Таким образом, более частое выявление у женщин третьей группы, в сопоставлении со второй группой, умеренного отёка и гиперемии слизистой носа, глотки и мягкого неба, а также единичных лимфоидных грануляций на задней стенке глотки указывает на структурно-функциональную перестройку носа и глотки в условиях воздействия бессимптомной инфекции, со-

путствующей хронической бронхолегочной патологии. Активация персистирующей инфекции сопровождается нарушением состояния не только верхних дыхательных путей, но и системы внешнего дыхания. В патогенезе изменения структурно-функционального состояния слизистой носа и глотки у пациенток с хро-

ническим простым бронхитом в стадии ремиссии и симптомами угрозы невынашивания важную роль может играть не только прямое негативное влияние персистирующих инфекционных агентов, но и, возможно, перестройка их гормонального статуса.

Таблица 3

Изменение состояния слизистой оболочки миндалин у женщин в исследуемых группах (абс.).

Состояние слизистой оболочки миндалин	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
Умеренный отек слизистой миндалин	1	4 $p_1 > 0,05$	10 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
Умеренная гиперемия слизистой миндалин	-	3	6 $p_2 > 0,05$
Склероз миндалин	-	1	4 $p_2 > 0,05$
Расширение лакун миндалин	2	3 $p_1 > 0,05$	11 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Наличие казеоза в лакунах миндалин	-	2	5 $p_2 > 0,05$

Это подтверждается обнаружением у беременных с острой респираторной вирусной инфекцией более высоких показателей прогестерона, эстрадиола и эстриола, вазодилатирующий эффект которых обеспечивает не только полнокровие сосудов слизистой оболочки верхних дыхательных путей, но и изменение кровенаполнения легких [5].

Выводы

1. У женщин с хроническим простым бронхитом вне обострения, сочетающимся с угрозой невынашивания во втором триместре беременности, в отличие от пациенток с аналогичной бронхолегочной патологией, неосложненной угрожающим выкидышем и угрожающими преждевременными родами, чаще встречаются умеренный отёк и гиперемия слизистой носа, задней стенки глотки и мягкого неба, а также единичные лимфоидные грануляции на слизистой задней стенки глотки. Это отражает реакцию верхних дыхательных путей на воздействие персистирующей бессимптомной инфекции и гормональные изменения в женском организме.

2. У пациенток с хроническим простым бронхитом вне обострения и симптомами угрозы невынашивания во втором триместре беременности, в сопоставлении с женщинами, у которых диагностировалась данная бронхолегочная патология без угрозы невынашивания, чаще выявлялось умеренное увеличение миндалин и отек их слизистой оболочки, а также увеличенные, подвижные и безболезненные затылочные и поднижнечелюстные лимфатические узлы. Реакция лимфоэпителиального аппарата у беременных с хроническим простым бронхитом в стадии ремиссии может указывать на его роль в снижении местной иммунной защиты и угрозы невынашивания.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолов Б.П. Поражение ротоглотки при инфекционных заболеваниях // Вестник оториноларингологии. 1998. №3. С.58–63.
2. Горелов А.В., Грачева Н.М., Феклисова Л.В., Погорелова О.О. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов, интерферона-альфа в суппозиториях у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями // Инфекционные болезни. 2009. Т.7, №3. С.40–47.
3. Грипп: руководство для врачей / под ред. Г.И.Карпухина. СПб: Гиппократ, 2001. 360 с.
4. Мещерикова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С., Паршина О.В., Парфенов В.В., Брагина Г.С. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т.13, №2. С.44–48.
5. Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н. Функция внешнего дыхания у женщин во время беременности при поражении

верхних дыхательных путей респираторными вирусами // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. №16. С.61–64.

6. Понежева Ж.Б., Шабалина С.В., Кольцова И.В., Понежева Л.О., Горелов А.В. Особенности иммунного ответа у больных с аллергическими заболеваниями при острых респираторных инфекциях // Инфекционные болезни. 2019. Т.17, №1. С.167–173. doi: 10.20953/1729-9225-2019-1-167-173

REFERENCES

1. Bogomolov B.P. Oropharynx in infectious diseases. *Vestnik otorinolaringologii*; 1998:3.58–63 (in Russian).
2. Gorelov A.V., Gracheva N.M., Feklisova L.V., Pogorelova O.O. Results of a comparative study of the efficacy and safety of interferon-alpha in suppositories for treatment of acute respiratory viral infections in children. *Infectious Diseases* 2009; 7(3):40–47 (in Russian).
3. Karpukhin G.I., editor. Influenza: the manual for doctors. St. Petersburg: Gippokrat; 2001 (in Russian).
4. Meshcheryakova A.K., Kostinov M.P., Magarshak O.O., Guseva T.S., Parshina O.V., Parfenov V.V., Bragina G.S. Local immunity levels in pregnant women with acute respiratory infection against the background of interferon therapy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2014; 13(2):44–48 (in Russian).
5. Nakhamchen L.G., Gorikov I.N. The function of external respiration in women during pregnancy at upper airways affection by respiratory infections. *Dal'nevostochnyy zhurnal infekcionnoy patologii* 2010; 16:61–64 (in Russian).
6. Ponezheva Zh.B., Shabalina S.V., Koltsova I.V., Ponezheva L.O., Gorelov A.V. The peculiarities of the interferon system functioning in patients with allergic diseases in acute respiratory infections. *Infectious Diseases* 2019; 17(1):167–173 (in Russian). doi: 10.20953/1729-9225-2019-1-167-173

Информация об авторах:

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: 8-4162-77-28-00; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Леонид Гиршевич Нахамчен, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Андрей Николаевич Оди́рев, д-р мед. наук, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulletin.fpd@mail.ru

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Александр Федорович Попов, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет»; e-mail: mail@tgmu.ru

Author information:

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Victor P. Kolosov, Academician of RAS, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Scientific Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; phone: 8-4162-77-28-00; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Leonid G. Nakhamchen, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Andrey N. Odireev, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: bulletin.fpd@mail.ru

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Aleksandr F. Popov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases, Pacific State Medical University; e-mail: mail@tgmu.ru

Александр Александрович Сергиевич, канд. биол. наук, заместитель проректора по научной работе – директор Департамента сопровождения научной деятельности, Дальневосточный федеральный университет; e-mail: sergievich.aa@dvfu.ru

Aleksandr A. Sergievich, PhD (Biol.), Deputy Vice Rector for Research, Far Eastern Federal University; e-mail: sergievich.aa@dvfu.ru

Евгений Александрович Бородин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: borodin54@mail.ru

Evgeniy A. Borodin, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Biochemistry, Amur State Medical Academy; e-mail: borodin54@mail.ru

Татьяна Анатольевна Баталова, д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: batalova_ta@mail.ru

Tatiana A. Batalova, PhD, D.Sc. (Biol.), Associate Professor, Head of Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy; e-mail: batalova_ta@mail.ru

Елизавета Сергеевна Лобанова, студентка 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Elizaveta S. Lobanova, 6th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

*Поступила 12.09.2019
Принята к печати 18.10.2019*

*Received September 12, 2019
Accepted October 18, 2019*

УДК [611-018.74:618.38-008.63(577.152.1:612.127.4+543.217)616-074]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-92-97

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И НИТРИТ-АНИОНА В РАЗВИТИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СОСУДОВ ПУПОВИНЫ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.Н.Дорофиев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель. Исследование активности NO-синтазы и показателей нитрит-аниона в эндотелии вены пуповины при обострении цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности. **Материалы и методы.** Проведено исследование активности NO-синтазы в эндотелии и содержания нитрит-аниона в гомогенате пуповины, полученной при родах в срок 38-39 недель беременности от 65 ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности (основная группа) и от 32 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа). Материалом для исследования явились участки эндотелия сосудов пуповины, прилежащих к плаценте. Содержание нитрит-аниона в гомогенате пуповины изучали методом иммуноферментного анализа. Активность NO-синтазы в эндотелии вены пуповины исследовали гистохимическим методом с последующей цитофотометрической обработкой данных. Для морфологических исследований использовали полутонкие срезы сосудов пуповины. **Результаты.** В ходе исследования выявлено увеличение в 1,6 раза ($p<0,001$) активности NO-синтазы в эндотелии вены пуповины от ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности по сравнению с группой ЦМВ-серонегативных женщин. В гомогенате пуповины в 4 раза ($p<0,001$) увеличивалось содержание нитрит-аниона. При морфологическом исследовании выявлялась дискомплексация и десквамация эндотелиальных клеток, интерстициальный отек мышечного слоя, краевое стояние и миграция лейкоцитов в сосудистую стенку и прилежащий Вартонов студень. Отмечалось расширение просвета вен пуповины. **Заключение.** На основании полученных результатов исследования было показано, что увеличение активности NO-синтазы и содержания нитрит-аниона в эндотелии вены пуповины при обострении ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности сопряжено с развитием воспаления, пролонгирующим эндотелиальную дисфункцию, что может способствовать затруднению венозного тока крови.

Ключевые слова: NO-синтаза, нитрит-анион, эндотелий вены пуповины, цитомегаловирусная инфекция.

THE ROLE OF NITRIC OXIDE AND NITRITE-ANION IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF UMBILICAL CORD VESSELS IN THE EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

N.N.Dorofienko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk,
675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study NO-synthase activity and nitrite-anion indices in umbilical vein endothelium in exacer-

Контактная информация

Николай Николаевич Дорофиев, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Nikolay N. Dorofienko, Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Для цитирования:

Дорофиев Н.Н. Роль оксида азота и нитрит-аниона в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при обострении цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С. 92–97. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-92-97

For citation:

Dorofienko N.N. The role of nitric oxide and nitrite-anion in the development of endothelial dysfunction of umbilical cord vessels in the exacerbation of cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:92–97 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-92-97

bation of cytomegalovirus infection in the third trimester of pregnancy. **Materials and methods.** To study NO-synthase activity in the endothelium and the content of nitrite-anion in the umbilical cord homogenate obtained during childbirth at 38-39 weeks of pregnancy from 65 CMV-seropositive women with exacerbation of infection in the third trimester of pregnancy (the main group) and from 32 CMV-seronegative women (the control group). The material for the study was the endothelium of the umbilical cord vessels adjacent to the placenta. The content of nitrite anion in umbilical cord homogenate was studied by enzyme immunoassay. The activity of NO-synthase in the umbilical vein endothelium was studied by histochemical method followed by cytophotometric data processing. For morphological studies, semi-thin sections of umbilical vessels were used. **Results.** The study revealed 1.6 increase ($p < 0.001$) in the activity of NO-synthase in the endothelium of the umbilical cord vein from CMV-seropositive women with exacerbation of infection in the third trimester of pregnancy compared to the group of CMV-seronegative women. The content of nitrite anion in the umbilical cord homogenate increased 4 times ($p < 0.001$). Morphological examination revealed discomplexation and desquamation of endothelial cells, interstitial edema of the muscle layer, marginal standing and migration of leukocytes into the vascular wall and adjacent gelatin of Wharton. There was an expansion of the lumen of the umbilical cord veins. **Conclusion.** Based on the results of the study, it was shown that an increase in the activity of NO-synthase and the content of nitrite-anion in the endothelium of the umbilical cord vein in exacerbation of CMV infection in the third trimester of pregnancy is associated with the development of inflammation, prolonging endothelial dysfunction, which can contribute to the obstruction of venous blood flow.

Key words: NO-synthase, nitrite-anion, umbilical cord vein endothelium, cytomegalovirus infection.

Главную роль в нормальном течении беременности занимает состояние кислородного обеспечения развивающегося плода [7], которое зависит от плацентарного кровообращения, регулируемого вазоактивными факторами, среди которых ведущими являются оксид азота (NO) и его производное – нитрит-анион (NO_2^-) [6, 11]. В высоких концентрациях они могут вызывать повреждение эндотелиальных клеток, ингибируя дыхательные ферменты митохондрий с последующей фрагментацией ДНК, нитрованием белков и биогенных моноаминов, а также активацией процессов пероксидации липидов [20]. Базальный уровень NO поддерживается конститутивными мембранассоциированными Ca^{2+} -зависимыми изоформами NO-синтазы (NOS): нейрональной и эндотелиальной, высокий уровень – Ca^{2+} -независимой индуцибельной NOS [3]. Наибольшая активность eNOS наблюдается в ранние сроки гестации, что способствует торможению сосудистого сопротивления и поддержанию адекватного кровотока у матери и плода [12]. Имеются сведения, что низкая активность eNOS вносит вклад в развитие перинатальной патологии и смерти плода [1, 16]. Ранее нами было показано, что обострение цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции в период беременности ассоциирована с развитием дисфункции эндотелия сосудов пуповины [5]. Вместе с тем, имеются разноречивые сведения об активности eNOS в эндотелии сосудов пуповины при осложнениях беременности. В исследованиях показано увеличение экспрессии фермента при гестационном сахарном диабете [18]. В.И. Краусе et al. [15] указывают на уменьшение активности eNOS в условиях гипоксического стимула. Молекулярные NO-опосредованные механизмы, вовлеченные в развитие эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при обострении ЦМВ инфекции в период беременности, остаются неизученными.

Цель работы – исследование активности NO-синтазы и показателей нитрит-аниона в эндотелии вены пуповины при обострении ЦМВ инфекции в третьем

триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование активности NOS в эндотелии и содержания NO_2^- в гомогенате пуповины, полученной при родах в срок 38-39 недель беременности от 65 ЦМВ-серопозитивных женщин с обострением инфекции в третьем триместре беременности (основная группа) и от 32 ЦМВ-серонегативных женщин (контрольная группа).

Верификацию ЦМВ в крови беременных проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов для определения типоспецифических иммуноглобулинов (Ig) классов М и G и avidности IgG (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Материалом для исследования явились участки эндотелия сосудов пуповины, прилежащих к плаценте.

Для гистохимических исследований материал фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) [10]. Определение активности NOS в эндотелии вены пуповины проводили по прописи Д.Э. Коржевского [8].

Для получения полутонких срезов образцы пуповины фиксировали при температуре ($0 \pm 4^\circ\text{C}$) в 1-2,5% глютаральдегиде на 0,1М кокадилатном буфере или 0,2М фосфатном буфере при pH 7,4 в течение 1 часа. Далее материал отмывали в соответствующем буфере с 5% сахарозой. Постфиксацию проводили в 1% забуференном растворе четырехоксида осмия в течение 80 минут, обезвоженные образцы заключали в эпон-812. Полутонкие срезы для морфологических исследований готовили на ультрамикротоме LKB-NOWA (Швеция) и окрашивали толуидиновым синим. Просмотр готового материала осуществляли с помощью светового микроскопа MEIJI (Япония), связанного с компьютером по программе Scion Image (Scion Corp., США).

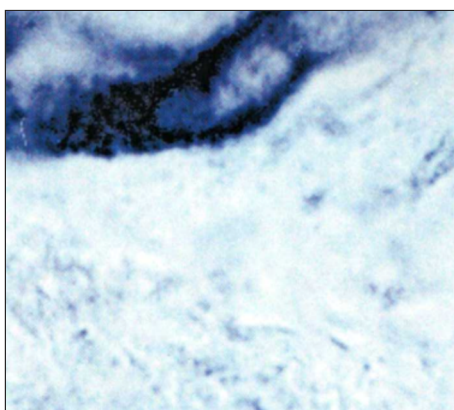
Для получения гомогената участок пуповины с прилежащей веной срезали скальпелем небольшими пла-

стиками площадью до 1-2 см и толщиной 1 мм. Ку-сочки ткани помещали в химические стаканы, содержащие 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая на магнитной мешалке в течение 15 мин. и подсушивали на фильтровальной бумаге. Ткань измельчали и гомогенизировали до однородной массы. Гомогенаты замораживали при -20°C в течение суток, затем размораживали и использовали для дальнейшего анализа.

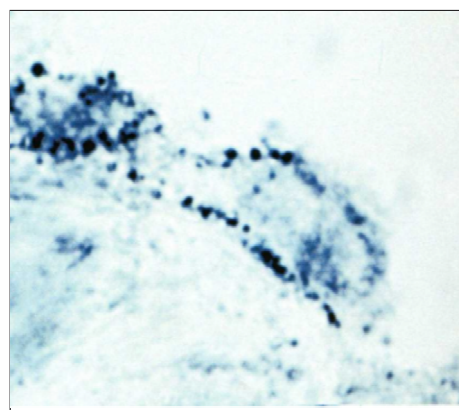
Содержание NO_2 в гомогенате пуповины изучали методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов «Bender MedSystems» (Австрия).

Исследования проведены в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г. и правилами клинической практики в РФ, утвержденными приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года; добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Все вычисления и статистический анализ выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Полученные результаты оценивали методами статистического описания и проверки статистических гипотез.



А



Б

Рис. 1. Эндотелий вены пуповины. Реакция на NOS по Коржевскому. А – основная группа. Б – контрольная группа. Увеличение: 40×15 .

Наряду с этим была проведена оценка содержания в гомогенате пуповины нитрит-аниона (NO_2). В основной группе выявлено увеличение в 4 раза показателей NO_2 ($110,70\pm 2,35$ мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой ($27,63\pm 1,01$ мкмоль/л; $p<0,001$), свидетельствующее об окислительной деструкции NO.

При морфологическом исследовании полутонких срезов тех же пуповин в основной группе выявлялись признаки воспаления, которые характеризовались нарушением соотношения клеточных элементов и дегенерацией эндотелиальных клеток (Рис. 2 А, Б), утолщением базальной мембраны, наличием интерстициального отека мышечного слоя, краевым стоянием и миграцией лейкоцитов в сосудистую стенку и прилежащий Вартонов студень. Отмечалось расширение просвета вен пуповины.

Проверка на соответствие нормальному закону распределения проводили при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Во всех группах распределение было нормальным, поэтому достоверность различий между группами определялось с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Значения выражали как среднее арифметическое (M) $\pm$ среднее квадратичное отклонение (δ). Во всех случаях $p<0,05$ считали статистически значимым.

Результаты исследования и их обсуждение

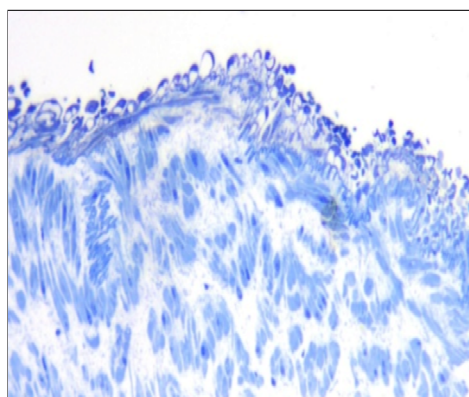
Согласно гистологическим исследованиям парафиновых срезов вены пуповины, в основной группе выявлена высокоактивная гистохимическая реакция NOS как в цитоплазме, так и на поверхности мембраны эндотелиоцитов (рис. 1А) по сравнению с контрольной группой, в которой энзим выявлялся диффузно (рис. 1Б). Цитофотометрический анализ показал, что в основной группе показатели плотности распределения продуктов реакции на NOS в эндотелии вены пуповины увеличивались в 1,6 раза ($37,30\pm 2,23$ мкм²/пиксель) по сравнению с контрольной группой ($23,20\pm 1,07$ мкм²/пиксель; $p<0,001$), что указывало на увеличение образования NO.

Проведенное исследование позволило выявить, что обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности ассоциировано с увеличением активности NOS и образованием NO в эндотелии вены пуповины, о чем косвенно свидетельствовали высокие показатели NO_2 . Очевидно, что молекула NO, находящаяся в цитоплазме эндотелиальной клетки и межклеточном пространстве в свободном состоянии, с очень малой вероятностью будет взаимодействовать с физиологическими мишенями-ингибиторами окисления, среди которых выделяют S-нитрозотиолы, динитрозильные комплексы железа [19] и высокомолекулярные нитраты [17]. Вероятнее всего, NO будет окислен кислородом или активными его формами до NO_2 .

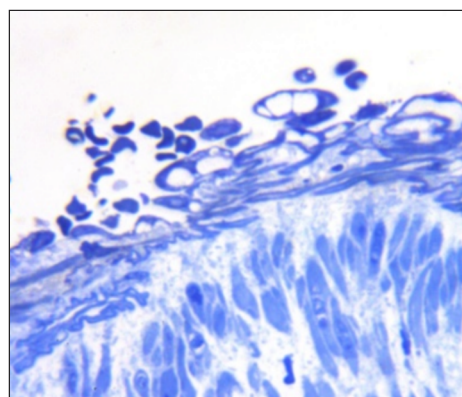
Согласно исследованиям, высокие концентрации NO и его метаболита NO_2 будут способствовать фор-

мированию окислительных реакций на сосудисто-клеточном уровне, индуцирующих активацию эффекторных каспаз [13]. Провоспалительный эффект по-видимому реализуется через инициацию апоптоза

и экспрессию генов, отвечающих за продукцию цитокинов, что приводит к дегенерации клеточных элементов стенки сосуда [14, 21].



А



Б

Рис. 2. Вена пуповины. Обострение ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности (основная группа). Окраска толуидиновым синим. А – эндотелиальный монослой с признаками дегенеративно-деструктивных изменений в клетках. Увеличение: 40×15 . Б – участок эндотелия с выраженной десквамацией. Увеличение: 90×15 .

Следовательно, увеличение активности NO-синтазы и показателей NO_2 можно рассматривать как патогенетически обоснованные факторы развития воспалительной реакции в стенке сосуда, что подтверждалось при морфологическом исследовании срезов сосудов пуповины от женщин с обострением ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности. Воспалительные реакции в стенке вены пуповины характеризовались дискомплексацией и десквамацией эндотелиальных клеток. Наблюдалось утолщение базальной мембраны, а также отек мышечного слоя, краевое стояние и миграция в сосудистую стенку и прилежащий Вартонов студень лейкоцитов. Кроме того, отмечалось расширение просвета вен пуповины, что может обуславливать турбулентный ток крови, снижение ее скоростных параметров и нарушение транскапиллярного обмена [4, 9, 12].

Заключение

На основании полученных результатов исследова-

ния было показано, что высокие концентрации NO и его метаболита NO_2 имеют непосредственную связь с развитием эндотелиальной дисфункции в условиях формируемого воспаления в пуповинной вене при обострении ЦМВ инфекции в третьем триместре беременности. Наличие нарушений естественных механизмов функционирования эндотелия могут способствовать затруднению венозного тока крови и развитию застойного полнокровия пуповинной вены, что является причиной возникновения внутриутробной гипоксии плода и задержке его роста [2, 4].

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андриевская И.А. Морфофункциональная характеристика плаценты при нарушении обмена гормонов и био-генноактивных веществ у беременных с герпес-вирусной инфекцией: автореф. дис. ...канд. биол. наук. Иркутск, 2004. 21 с.
2. Власова М.А., Смирин Б.В., Покидышев Д.А., Машина С.Ю., Ванин А.Ф., Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Механизм адаптации сосудистой системы к хроническому изменению уровня оксида азота в организме // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т.142, №12. С.626–630.
3. Гайнулина Д., Софронова С., Тарасова О. Эндотелий и оксид азота // Природа. 2014. № 9(1189). С.3–10.
4. Гориков И.Н., Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Пустовалова В.В., Сатуров М.Р. Патогенез воспалительных изменений в кровеносных сосудах пуповины и плаценты у беременных // Вестник Амурской областной больницы. 2017. №50. С.22–23.
5. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т.132, №1. С.58–61.
6. Зверко В.Л., Максимович Н.Е., Милош Т.С. Недостаточное образование оксида азота как один из патогене-

тических факторов угрозы невынашивания беременности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2010. №3(31). С.60–62.

7. Зинчук В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина // Успехи физиологических наук. 2003. Т.34, №2. С.33–45.

8. Коржевский Д.Э. Определение активности НАДФН-диафоразы в головном мозге крыс после фиксации разной длительности // Морфология. 1996. Т.109, №3. С.76–77.

9. Курочка М.П., Гайда О.В. Роль полиморфизма гена эндотелиальной синтазы в развитии гестоза // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. №6. С.40–46.

10. Луценко М.Т. Микроскопическая и гистологическая техника. Благовещенск, 1976. 118 с.

11. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Влияние окиси азота и нитросоединений на обменные процессы в синцитиотрофобласте ворсинок плаценты при герпес вирусной инфекции // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2009. Т.29, №5. С.128–132.

12. Рождественская Т.А., Лазуко С.С. Влияние индуцибельной NO-синтазы и оксида азота в сыворотке крови беременных с артериальной гипертензией на состояние плодового кровотока // Проблемы репродукции. 2015. Т.21, №5. С.127–131.

13. Dubey M., Nagarkoti S., Awasthi D., Singh A.K., Chandra T., Kumaravelu J., Barthwal M.K., Dikshit M. Nitric oxide-mediated apoptosis of neutrophils through caspase-8 and caspase-3-dependent mechanism // Cell Death Dis. 2016. Vol.7, №9. P.e2348. doi: 10.1038/cddis.2016.248

14. Kim Y.-M., Chung H.-T., Simmons R., Billiar T. Cellular nonheme iron content is a determinant of nitric oxide-mediated apoptosis, necrosis and caspase inhibition // J. Biol. Chem. 2000. Vol.275, №15. P.10954–10961. doi:10.1074/jbc.275.15.10954

15. Krause B.J., Prieto C.P., Munoz-Urrutia E., San Martin S., Sobrevia L., Casanello P. Role of arginase-2 and eNOS in the differential vascular reactivity and hypoxia-induced endothelial response in umbilical arteries and veins // Placenta. 2012. Vol. 33, №5. P.360–366. doi: 10.1016/j.placenta.2012.02.006

16. Kruker Y.Y., Pogorelova T.N., Orlov V.Y. Production and reception of growth factors in the placenta during physiological and gestosis complicated pregnancy // Biochemistry (Moscow). Suppl. Ser. B: Biomedical Chemistry. 2007. Vol.1, Is.3. P.267–269. doi: org/10.1134/s1990750807030183

17. Lima E.S., Bonini M.G., Augusto O., Barbeiro H.V., Souza H.P., Abdalla D.S. Nitrated lipids decompose to nitric oxide and lipid radical and cause vasorelaxation // Free Radic. Biol. Med. 2005. Vol.39, №4. P.532–539. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.005

18. Saez T., Salsoso R., Leiva A., Toledo F., de Vos P., Faas M., Sobrevia L. Human umbilical vein endothelium-derived exosomes play a role in foetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis. 2018. Vol.1864, №2. P.499–508. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.11.010

19. Severina I.S., Bussygina O.G., Pyatakova N.V., Malenkova I.V., Vanin A.F. Activation of soluble guanylate cyclase by NO donors S-nitrosothiols, and dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands // Nitric Oxide. 2003. Vol.8, №3. P.155–163. doi:10.1016/s1089-8603(03)00002-8

20. Weidinger A., Kozlov A.V. Activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction // Biomolecules. 2015. Vol.15, №5. P.472–484. doi: 10.3390/biom5020472

21. Zhou J., Brune B. NO and transcriptional regulation: from signaling to death // Toxicology. 2005. Vol.208, №2. P.223–233. doi:10.1016/j.tox.2004.11.021

REFERENCES

1. Andriyevskaya I.A. Morphological and functional characteristics of the placenta in violation of the metabolism of hormones and nutrients in pregnant women with herpes virus infection: abstract of PhD thesis (Biol.). Irkutsk; 2004 (in Russian).

2. Vlasova M.A., Smirin B.V., Pokidyshev D.A., Mashina S.Yu., Vanin A.F., Malyshev I.Y., Manukhina E.B., Vanin A.F. Mechanism of adaptation of the vascular system to chronic changes in nitric oxide level in the organism. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2006; 142(6):670–674. doi: 10.1007/s10517-006-0447-y

3. Gajnullina D., Sofronova S., Tarasova O. Endothelium and nitric oxide. *Priroda* 2014; 9:3–10 (in Russian).

4. Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Andriyevskaya I.A., Pustovalova V.V., Saturov M.R. The pathogenesis of inflammatory changes in the blood vessels of the umbilical cord and placenta in pregnant women. *Vestnik Amurskoy oblasti* 2017; 50:22–23 (in Russian).

5. Dorofienko N.N., Andriyevskaya I.A., Ishutina N.A. Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2015; 132(1):58–62 (in Russian).

6. Zverko V.L., Maksimovich N.E., Milosh T.S. Insufficient production of nitric oxide as one of pathogenic factors of the threat of noncarrying of pregnancy. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2010; 3:60–62 (in Russian).

7. Zinchuk V.V. The involvement of nitric oxide in formation of hemoglobin oxygen-binding properties. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2003; 34(2):33–45 (in Russian).
8. Korzhevskiy D.E. Determination of NADPH-diaphorase activity in rat brain after fixation of different durations. *Morfologiya* 1996; 109(3):76–77 (in Russian).
9. Kurochka M.P., Gaida O.V. The role of gene of endothelial NO-synthase polymorphism in preeclampsia development. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina* 2003; 6:40–46 (in Russian).
10. Lutsenko M.T. Microscopic and histological equipment. *Blagoveshchensk*; 1976 (in Russian).
11. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. The maintenance of stable NO metabolites in the placenta pregnant, endured in the third trimester the exacerbation of the herpes virus infection contamination. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2009; 29(5):128–132 (in Russian).
12. Rozhdestvenskaya T.A., Lazuko S.S. The influence of iNOS and NO in the serum of pregnant woman with arterial hypertension on the fetal blood flow. *Problemy reproduktivnoy* 2015; 21(5):127–131 (in Russian). doi: 10.17116/repro2015215127-131
13. Dubey M., Nagarkoti S., Awasthi D., Singh A.K., Chandra T., Kumaravelu J., Barthwal M.K., Dikshit M. Nitric oxide-mediated apoptosis of neutrophils through caspase-8 and caspase-3-dependent mechanism. *Cell Death Dis.* 2016; 7(9):e2348. doi: 10.1038/cddis.2016.248
14. Kim Y.-M., Chung H.-T., Simmons R., Billiar T. Cellular nonheme iron content is a determinant of nitric oxide-mediated apoptosis, necrosis and caspase inhibition. *J. Biol. Chem.* 2000; 275(15):10954–10961. doi:10.1074/jbc.275.15.10954
15. Krause B.J., Prieto C.P., Munoz-Urrutia E., San Martin S., Sobrevia L., Casanella P. Role of arginase-2 and eNOS the differential vascular reactivity and hypoxia-induced endothelial response in umbilical arteries and veins. *Placenta* 2012; 33(5):360–366. doi: 10.1016/j.placenta.2012.02.006
16. Kruker Y.Y., Pogorelova T.N., Orlov V.Y. Production and reception of growth factors in the placenta during physiological and gestosis complicated pregnancy. *Biochemistry (Moscow). Suppl. Ser. B: Biomedical Chemistry* 2007; 1(3):267–269. doi: org/10.1134/s1990750807030183
17. Lima E.S., Bonini M.G., Augusto O., Barbeiro H.V., Souza H.P., Abdalla D.S. Nitrated lipids decompose to nitric oxide and lipid radical and cause vasorelaxation. *Free Radic. Biol. Med.* 2005; 39(4):532–539. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.04.005
18. Saez T., Salsoso R., Leiva A., Toledo F., de Vos P., Faas M., Sobrevia L. Human umbilical vein endothelium-derived exosomes play a role in foetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2018; 1864(2):499–508 doi: 10.1016/j.bbdis.2017.11.010
19. Severina I.S., Bussygina O.G., Pyatakova N.V., Malenkova I.V., Vanin A.F. Activation of soluble guanylate cyclase by NO donors S-nitrosothiols, and dinitrosyl-iron complexes with thiolcontaining ligands. *Nitric Oxide* 2003; 8(3):155–163. doi:10.1016/s1089-8603(03)00002-8
20. Weidinger A., Kozlov A.V. Activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules* 2015; 15(5):472–484. doi: 10.3390/biom5020472
21. Zhou J., Brune B. NO and transcriptional regulation: from signaling to death. *Toxicology* 2005; 208(2):223–233. doi:10.1016/j.tox.2004.11.021

Информация об авторах:

Николай Николаевич Дорофиев, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Author information:

Nikolay N. Dorofienko, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

Поступила 13.11.2019
Принята к печати 20.11.2019

Received November 13, 2019
Accepted November 20, 2019

УДК 612-017.2:613.166.9]615.874.25:615.322

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-98-103

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АДАПТОГЕННОМ ПИТАНИИ И ОБЩЕМ ОХЛАЖДЕНИИ ОРГАНИЗМА

Н.В.Коршунова¹, Е.А.Литовченко¹, Е.Ю.Недоступова², О.В.Юречко³, О.А.Гнитюк⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Амурской области», 675000, г. Благовещенск, ул. Пионерская, 23

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Благовещенский государственный педагогический университет», 675000, г. Благовещенск, ул. Ленина, 104

⁴Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть №28 Федеральной службы исполнения наказаний», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 2

РЕЗЮМЕ. Цель. Анализ эффективности антиокислительной системы крови при адаптогенном питании и общем охлаждении организма крыс в экспериментальных условиях. **Материалы и методы.** Животные были разделены на 5 групп по 10 особей в каждой: 1 группа – интактные крысы находились в стандартных условиях вивария; 2 группа – контрольная, где животные подвергались охлаждению (ежедневно в утреннее время крыс помещали на 3 часа в климатокану при температуре -15°C при 50% влажности); группы 3, 4, 5 – подопытные, в которых животным до помещения в холодильную климатокану скармливали комплекс биологически активных веществ из зверобоя продырявленного и родиолы розовой в дозе 30, 150 и 300 мг/кг, соответственно. **Результаты.** Холодовое воздействие снижает уровень и активность компонентов антиокислительной системы крови экспериментальных животных в разной степени во все дни эксперимента. Введение фитокомбинации из зверобоя продырявленного и родиолы розовой в дозе 150-300 мг/кг в корм животных, подвергнутых воздействию низких температур, на 37,4-53,2% восстанавливает в крови крыс концентрацию церулоплазмينا; значительно (на 29,9-35,2%) повышает содержание витамина Е по отношению к контрольным данным; в конце четвертой недели опыта активность токоферола достоверно превышала исходный уровень на 10,9%, составив 32,8±1,0 мкг/мл; восстанавливает уровень каталазы до 23,9-25,8% по сравнению с контрольными величинами и на 9,8% превышает данные интактной группы животных; во все дни опыта способствует восстановлению содержания глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, повышая к третьей и четвертой неделе исследования накопление данного фермента на 4,6 и 5,9%, соответственно. **Заключение.** Скармливание экспериментальным животным комплекса биологически активных веществ из зверобоя продырявленного и родиолы розовой в дозе 150-300 мг/кг оказывало регулирующее влияние на содержание церулоплазмينا, каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и токоферола в крови крыс в период длительного холодового воздействия.

Ключевые слова: температурный стресс, антиокислительная активность, комплекс биологически активных веществ, фитоадаптогены.

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN ADAPTOGENIC NUTRITION AND GENERAL COOLING OF THE ORGANISM

N.V.Korshunova¹, E.A.Litovchenko¹, E.Yu.Nedostupova², O.V.Yurechko³, O.A.Gnitjuk⁴

Контактная информация

Екатерина Андреевна Литовченко, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей гигиены, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: ekaterinalitovchenko-89@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina A. Litovchenko, MD, PhD (Med.), Assistant of the Department of General Hygiene, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ekaterinalitovchenko-89@mail.ru

Для цитирования:

Коршунова Н.В., Литовченко Е.А., Недоступова Е.Ю., Юречко О.В., Гнитюк О.А. Анализ эффективности антиокислительной системы при адаптогенном питании и общем охлаждении организма // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С. 98–103. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-98-103

For citation:

Korshunova N.V., Litovchenko E.A., Nedostupova E.Yu., Yurechko O.V., Gnitjuk O.A. Analysis of the effectiveness of the antioxidant system in adaptogenic nutrition and general cooling of the organism. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:98–103 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-98-103

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Medical Care Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Amur Region,
23 Pionerskaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Blagoveshchensk State Pedagogical University, 104 Lenina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

⁴Medical and Sanitary Unit number 28 of the Federal Penitentiary Service, 2 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk,
675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. The analysis of effectiveness of antioxidant system of blood under adaptogenic nutrition and overall cold influence of rat's organism was conducted in experimental conditions. **Materials and methods.** The rats were divided into five groups each having ten individuals: first group – intact animals were put in standard conditions of vivarium; second group – controlling, where the animals went through cold influence (every day in the morning the animals were put for three hours in climate camera within temperature -15°C with humidity 50%); the third, fourth and fifth groups – experimental animals were fed before the exposure to climate camera with biologically active substances of *Hypericum perforatum* and *Rhodiola rosea* in the dosage of 30 mg/kg, 150 mg/kg, 300 mg/kg, respectively. **Results.** It was identified that cold influence reduces the level and components' activity of antioxidant system of blood of experimental animals in different scope during all days of experiment. The introduction of phytocombination from *Hypericum perforatum* and *Rhodiola rosea* at a dose of 150-300 mg/kg in the food of animals exposed to low temperatures restores the concentration of ceruloplasmin in the blood of rats by 37.4-53.2%; significantly (29.9-35.2%) increases the content of vitamin E in relation to the control data; at the end of the fourth week of the experiment, the activity of tocopherol significantly exceeded the initial level by 10.9%, amounting to 32.8 ± 1.0 mcg/ml; restores the level of catalase to 23.9-25.8% in comparison with control values and exceeds data of intact group of animals by 9.8%; on all days of the experiment, it helps to restore the content of glucose-6-phosphate dehydrogenase, increasing the accumulation of this enzyme by 4.6 and 5.9%, respectively, by the third and fourth week of the study. **Conclusion.** Feeding experimental animals a complex of biologically active substances from *Hypericum perforatum* and *Rhodiola rosea* at a dose of 150-300 mg/kg had a regulatory effect on the content of ceruloplasmin, catalase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and tocopherol in the blood of rats during prolonged cold exposure.

Key words: temperature stress, antioxidant activity, a complex of biologically active substances, phytoadaptogens.

Приспособительные реакции теплокровного организма к низкой и высокой температуре внешней среды сопровождаются физиологическими колебаниями большинства функциональных систем, что способствует развитию адаптации, то есть нового, пограничного между нормой и патологией состояния [1, 3–6, 8].

Повысить резистентность теплокровного организма к различным эколого-климатическим условиям окружающей среды возможно с помощью адаптогенных веществ, которые обладают широким спектром защиты – группы средств растительного, животного, минерального или синтетического происхождения, повышающих неспецифическую сопротивляемость организма к большому спектру пагубных воздействий как биологического, физического, так и химического происхождения [3–6, 8].

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности антиокислительной системы (АОС) крови при адаптогенном питании и общем охлаждении организма крыс.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в стандартных условиях вивария Амурской государственной медицинской академии. Эксперимент проводили на 50 беспородных белых крысах-самцах средним весом 193 г.

Протокол экспериментальной части исследования на этапах содержания животных, моделирования патологических процессов и выведения их из опыта соответствовал принципам биологической этики,

изложенным в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1985), Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), Приказе МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных», Приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Одновременно тестировали 5 групп животных по 10 особей в каждой: 1 группа – интактные животные находились в стандартных условиях вивария; 2 группа – контрольная, где животные подвергались охлаждению (ежедневно в утреннее время животных помещали на 3 часа в климатикамеру фирмы «Fentron» (ГДР) при температуре -15°C при 50% влажности); 3, 4, 5 группы – подопытные, в которых до помещения животных в холодовую климатикамеру в небольшом количестве корма скармливали комплекс биологически активных веществ из зверобоя продырявленного и родиолы розовой (БАВ из ЗП и РР) в дозе 30, 150, 300 мг/кг соответственно.

Исследование биохимических показателей осуществляли на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дни эксперимента.

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления средней арифметической (М) и ошибки средней (m) [2]. Существенность различий средних величин оценивали с помощью не-

параметрического метода с применением критерия Вилкоксона: пакеты программ Excel (Microsoft) и STATISTICA (версия 10.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Литературными данными показано [1, 4] и подтверждено результатами наших экспериментальных исследований (табл. 1), что, в условиях холодового стресса отмечается достоверное снижение в крови лабораторных крыс уровня церулоплазмينا на 23,1-32,4% по сравнению с данными интактных животных во все дни эксперимента ($p < 0,05$).

Проведенными нами ранее исследованиями было доказано, что фитокомбинация из ЗП и РР при применении ее в условиях воздействия высоких температур на организм экспериментальных животных эффек-

тивна и достоверно корректирует уровень продуктов перекисного окисления липидов [4, 5, 7, 10]. В этой связи мы применили данный комплекс веществ в условиях охлаждения теплокровного организма.

При скармливании крысам 300 мг/кг комплекса БАВ из ЗП и РР в течение всего периода наблюдения зафиксировано увеличение накопления в крови церулоплазмينا, достоверно на 55,2-64,9% по отношению к контрольной группе животных и на 18,7% – к показателям интактной группы на 28-й день исследования ($p < 0,05$). Поступление в организм 150 мг/кг фитокомбинации на 37,4-53,2% восстанавливает в крови крыс концентрацию церулоплазмينا ($p < 0,05$). Показатель сопоставим с уровнем церулоплазмينا в интактной группе животных во все сроки исследования.

Таблица 1

Активность церулоплазмينا в крови экспериментальных животных при охлаждении организма и применении фитокомбинации из ЗП и РР ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Церулоплазмин, мкг/мл			
	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Сроки эксперимента				
Интактная группа	45,1 $\pm$ 4,2	43,6 $\pm$ 3,7	44,2 $\pm$ 3,7	46,3 $\pm$ 4,0
Контрольная группа	30,4 $\pm$ 3,0*	29,5 $\pm$ 2,9*	34,1 $\pm$ 2,4*	35,1 $\pm$ 2,8*
Подопытные группы:				
холод+30 мг/кг комплекса БАВ	32,4 $\pm$ 3,1	31,3 $\pm$ 2,9	35,6 $\pm$ 3,2	38,9 $\pm$ 3,0
холод+150 мг/кг комплекса БАВ	47,1 $\pm$ 3,8**	47,6 $\pm$ 4,0**	47,2 $\pm$ 3,3**	48,7 $\pm$ 3,7**
холод+300 мг/кг комплекса БАВ	50,0 $\pm$ 3,0**	42,0 $\pm$ 2,7**	53,8 $\pm$ 3,1**	55,3 $\pm$ 3,9**

Примечание (здесь и в следующих таблицах): статистическую достоверность различий показателей оценивали с применением критерия Вилкоксона; * – статистическая достоверность различий показателей между интактной группой и группой контроля ($p < 0,05$); ** – статистическая достоверность различий показателей между группой контроля и подопытными группами животных ($p < 0,05$).

Действие холодового фактора провоцирует понижение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) на 5,5-9,2% в крови теплокровного организма в сравнении с показателями интактной группы (табл. 2); максимальное падение показателя, зафиксированного в конце первой недели эксперимента, и составило 15,7 $\pm$ 0,2 нмоль НАДФН мл⁻¹ с⁻¹ ($p < 0,05$). При применении 300 мг/кг фитокомбинации из ЗП и РР полное восстановление активности фермента зарегистрировано на 21-й и 28-й дни тестирования. Полученные данные на 4,3-9,8% превышают контрольные показатели.

Скармливание животным 150 мг/кг комплекса БАВ из ЗП и РР во все дни опыта способствует восстановлению содержания Г-6-ФДГ, повышая к третьей, четвертой неделе исследования накопление данного фермента на 4,6 и 5,9%, соответственно ($p < 0,05$).

При холодовом воздействии регистрируется достоверное снижение содержания в крови токоферола на 13,9-23,5% по сравнению с данными интактных живот-

ных на всех сроках эксперимента ($p < 0,05$).

В литературе имеются сведения об антиоксидантных свойствах ЗП и РР [7, 9, 10].

Введение 150-300 мг/кг массы комплекса БАВ из ЗП и РР предотвращает снижение уровня витамина Е в крови с первой по четвертую недели исследования (табл. 3). При поступлении 300 мг/кг веса изучаемой ифокомбинации отмечается значительное повышение витамина Е – на 29,9-35,2% по отношению к контрольным данным; в конце четвертой недели опыта активность токоферола достоверно превышала исходный уровень на 10,9%, составив 32,8 $\pm$ 1,0 мкг/мл ($p < 0,05$).

При холодовом стрессе отмечено снижение уровня каталазы, достоверно на 12,3-18,1% в сравнении с интактной группой животных во все периоды эксперимента (табл. 4).

Скармливание 300 мг/кг исследуемой фитокомбинации сдерживает снижение уровня каталазы в крови более чем на 10% на 7-й день охлаждения ($p < 0,05$). Ко второй неделе холодового воздействия накопление

фермента сравнимо с данными интактных крыс. В конце эксперимента при применении 300 мг/кг фитокомбинации из ЗП и РР уровень каталазы восстанавливается до 23,9-25,8% по сравнению с контрольными величинами и на 9,8% превышает данные интактной

группы животных. Использование 150 мг/кг комплекса БАВ из ЗП и РР достоверно повышает уровень фермента и к 28-му дню опыта составляет $82,5 \pm 2,3$ мкмоль $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Накопление Г-6-ФДГ в крови экспериментальных животных при охлаждении организма и применении фитокомбинации из ЗП и РР ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Г-6-ФДГ, нмоль НАДФН $\text{мг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$			
Сроки эксперимента	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Интактная группа	$17,2 \pm 0,3$	$17,5 \pm 0,2$	$18,5 \pm 0,2$	$18,3 \pm 0,3$
Контрольная группа	$15,7 \pm 0,2^*$	$16,0 \pm 0,3^*$	$17,3 \pm 0,3^*$	$17,5 \pm 0,2^*$
Подопытные группы: холод+30 мг/кг комплекса БАВ	$15,9 \pm 0,4$	$16,2 \pm 0,2$	$17,3 \pm 0,3$	$17,6 \pm 0,2$
холод+150 мг/кг комплекса БАВ	$16,5 \pm 0,3^{**}$	$16,8 \pm 0,2^{**}$	$18,4 \pm 0,4^{**}$	$18,7 \pm 0,3^{**}$
холод+300 мг/кг комплекса БАВ	$17,1 \pm 0,3^{**}$	$17,1 \pm 0,4^{**}$	$18,8 \pm 0,2^{**}$	$19,0 \pm 0,3^{**}$

Таблица 3

Концентрация токоферола в крови экспериментальных животных при охлаждении организма и применении фитокомбинации из ЗП и РР ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Витамин Е, мкг/мл			
Сроки эксперимента	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Интактная группа	$26,3 \pm 1,7$	$28,4 \pm 1,6$	$27,8 \pm 1,3$	$29,5 \pm 1,8$
Контрольная группа	$20,3 \pm 0,9^*$	$21,4 \pm 1,0^*$	$22,6 \pm 1,1^*$	$25,5 \pm 0,8^*$
Подопытные группы: холод+30 мг/кг комплекса БА	$22,1 \pm 1,0$	$22,2 \pm 0,9$	$23,9 \pm 0,7$	$25,6 \pm 1,2$
холод+150 мг/кг комплекса БАВ	$28,1 \pm 1,3^{**}$	$26,0 \pm 1,4^{**}$	$27,1 \pm 1,2^{**}$	$30,1 \pm 1,0^{**}$
холод+300 мг/кг комплекса БАВ	$27,4 \pm 1,7^{**}$	$27,3 \pm 1,3^{**}$	$30,1 \pm 1,8^{**}$	$32,8 \pm 1,0^{**}$

Таблица 4

Уровень каталазы в крови экспериментальных животных при охлаждении организма и применении фитокомбинации из ЗП и РР ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатель	Каталаза, мкмоль $\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{мг}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$			
Сроки эксперимента	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Интактная группа	$84,6 \pm 1,9$	$82,5 \pm 2,0$	$83,5 \pm 2,6$	$82,7 \pm 2,4$
Контрольная группа	$69,4 \pm 3,0^*$	$66,9 \pm 2,8^*$	$72,3 \pm 2,1^*$	$73,1 \pm 2,6^*$
Подопытные группы: холод+30 мг/кг комплекса БАВ	$70,2 \pm 2,3$	$69,6 \pm 2,1$	$73,8 \pm 2,0$	$76,5 \pm 2,7$
холод+150 мг/кг комплекса БАВ	$77,3 \pm 2,4^{**}$	$79,2 \pm 3,0^{**}$	$79,6 \pm 2,7^{**}$	$82,5 \pm 2,3^{**}$
холод+300 мг/кг комплекса БАВ	$78,6 \pm 2,8^{**}$	$83,3 \pm 2,9^{**}$	$90,9 \pm 3,2^{**}$	$89,6 \pm 2,8^{**}$

Таким образом, скормливание экспериментальным животным комплекса БАВ из ЗП и РР в дозе 150-300 мг/кг оказывало регулирующее влияние на содержание церулоплазмينا, каталазы, Г-6-ФДГ и токоферола в крови крыс в период длительного холодового воздействия. Основываясь на приведенных выше данных, возможно предположить наличие в механизме действия изучаемого комплекса БАВ из ЗП и РР антиоксидательного эффекта, который реализуется на различных уровнях организации теплокровного организма.

Выводы

1. Уровень компонентов АОС в крови экспериментальных животных снижается при холодовом воздей-

ствии на теплокровный организм.

2. Фитокомбинация из ЗП и РР при ежедневном поступлении в дозах 150-300 мг/кг достоверно эффективна и увеличивает активность Г-6-ФДГ, церулоплазмينا, каталазы, токоферола в крови животных при общем охлаждении организма.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы // Киев: Фитосоцицентр, 2006. 424 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
3. Коршунова Н.В. Токсиколого-гигиеническое обоснование использования продуктов переработки пантов для повышения резистентности организма к холоду: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. СПб., 2001. 39 с.
4. Литовченко Е.А. Фармакологическая и токсиколого-гигиеническая оценка фитоадаптогенов с целью коррекции компенсаторных реакций организма к условиям высоких и низких температур: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2018. 23 с.
5. Слободенюк Е.В., Литовченко Е.А., Коршунова Н.В. Экспериментальное изучение комбинации фитоадаптогенных веществ при тепловом стрессе // Дальневосточный медицинский журнал. 2018. №3. С.40–44.
6. Слободенюк Е.В., Литовченко Е.А., Коршунова Н.В., Штарберг М.А. Использование фитоадаптогенов для коррекции холодового воздействия на организм // Якутский медицинский журнал. 2018. №2(62). С.21–22.
7. Gaid M., Haas P., Beuerle T., Scholl S., Beerhues L. Hyperforin production in *Hypericum perforatum* root cultures // J. Biotechnol. 2016. Vol.222. P.47–55.
8. Litovchenko E.A., Korshunova N.V. Application phytoadaptogens for the correction of physical loads on the body under temperature stress // Amurskiy meditsinskiy zhurnal. 2017. №3(19). P.135–137.
9. Noreen E.E., Buckley J.G., Lewis S.L., Brandauer J., Stuempfle K.J. The effects of an acute dose of *Rhodiola Rosea* on endurance exercise performance // J. Strength Cond. Res. 2013. Vol.27, №3. P.839–847. doi: 10.1519/JSC.0b013e31825d9799
10. Sun C., Wang Z., Zheng Q., Zhang H. Salidroside inhibits migration and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells // Phytomedicine. 2012. Vol.19, №3-4. P.355–363. doi: 10.1016/j.phymed.2011.09.070

REFERENCES

1. Baraboy V.A. Stress: nature, biological role, mechanisms, outcomes. Kiev: Phytosociocenter; 2006 (in Russian).
2. Glanz S. Primer of Biostatistics. Moscow: Praktika; 1998 (in Russian).
3. Korshunova N.V. Toxicological and hygienic justification for the use of antler processing products to increase the organism's resistance to cold: abstract of PhD (DSc) thesis. St.Petersburg; 2001 (in Russian).
4. Litovchenko E.A. Pharmacological and toxicological-hygienic assessment of phytoadaptogens for correction of compensatory reactions of the organism to conditions of high and low temperatures: abstract of PhD thesis. Vladivostok; 2018 (in Russian).
5. Slobodenyuk E.V., Litovchenko E.A., Korshunova N.V. Experimental study of a combination of herbal adaptogenic substances during thermal stress. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2018;3:40–44 (in Russian).
6. Slobodenyuk E.V., Litovchenko E.A., Korshunova N.V., Shtarberg M.A. Use of phyto-adaptogens to correct cold effects on the body. *Yakut Medical Journal* 2018; 2:21–22 (in Russian).
7. Gaid M., Haas P., Beuerle T., Scholl S., Beerhues L. Hyperforin production in *Hypericum perforatum* root cultures. *J. Biotechnol.* 2016; 222:47–55.
8. Litovchenko E.A., Korshunova N.V. Application phytoadaptogens for the correction of physical loads on the body under temperature stress. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 3:135–137.
9. Noreen E.E., Buckley J.G., Lewis S.L., Brandauer J., Stuempfle K.J. The effects of an acute dose of *Rhodiola Rosea* on endurance exercise performance. *J. Strength Cond. Res.* 2013; 27(3):839–847. doi: 10.1519/JSC.0b013e31825d9799

10. Sun C., Wang Z., Zheng Q., Zhang H. Salidroside inhibits migration and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells. *Phytomedicine* 2012;19(3-4):355–363. doi: 10.1016/j.phymed.2011.09.070

Информация об авторах:

Наталья Владимировна Коршунова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей гигиены, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: korshunova1957@yandex.ru

Екатерина Андреевна Литовченко, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей гигиены, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ekaterinalitovchenko-89@mail.ru

Евгения Юрьевна Недоступова, заместитель начальника центра – врач по общей гигиене Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Амурской области».

Ольга Валентиновна Юречко, канд. пед. наук, доцент кафедры теории методики физической культуры, безопасности жизнедеятельности и здоровья, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Благовещенский государственный педагогический университет»; e-mail: tmfkbzg@mail.ru

Ольга Андреевна Гнитюк, старший врач-эпидемиолог, Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть №28 Федеральной службы исполнения наказаний»; e-mail: ufsin@28.fsin.su

Author information:

Natalia V. Korshunova, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of General Hygiene, Amur State Medical Academy; e-mail: korshunova1957@yandex.ru

Ekaterina A. Litovchenko, MD, PhD (Med.), Assistant of the Department of General Hygiene, Amur State Medical Academy; e-mail: ekaterinalitovchenko-89@mail.ru

Evgenia Yu. Nedostupova, MD, Deputy Head of the Center of State Sanitary and Epidemiological Surveillance, Medical Care Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Amur Region.

Olga V. Yurechko, PhD (Pedagogy), Associate Professor of the Department of Theory of Methods of Physical Culture, Life Safety and Health, Blagoveshchensk State Pedagogical University; e-mail: tmfkbzg@mail.ru

Olga A. Gnitjuk, MD, Senior Epidemiologist, Medical and Sanitary Unit number 28 of the Federal Penitentiary Service; e-mail: ufsin@28.fsin.su

Поступила 20.09.2019
Принята к печати 30.10.2019

Received September 20, 2019
Accepted October 30, 2019

УДК 616-053.2/-071:616.853]612.314.51:577.125.33

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-104-110

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ ДЕТЕЙ

Л.А.Носаль^{1,2}, Н.В.Симонова¹, В.А.Доровских¹, Р.А.Анохина¹, М.А.Штарберг¹, Т.В.Заболотских¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская
клиническая больница», 675005, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 108

РЕЗЮМЕ. Введение. Применение противоэpileптических препаратов вызывает увеличение образования свободных радикалов и изменение антиоксидантного статуса. В результате снижается эффективность или развивается функциональная толерантность к противосудорожным средствам, наблюдается формирование побочных эффектов. **Цель.** Изучение параметров про- и антиоксидантной системы при монотерапии эpileпсии у детей. **Материалы и методы.** На базе Амурской областной детской клинической больницы проведено контролируемое открытое рандомизированное исследование по изучению параметров про- и антиоксидантной системы у больных эpileпсией детей. Пациенты были рандомизированы на 2 группы, в каждой по 15 детей: группа 1, где пациенты ежедневно перорально получали карбамазепин в средней терапевтической дозе 500 мг; группа 2, в которой пациенты ежедневно перорально принимали препарат вальпроевой кислоты в дозе 25 мг/кг. Контрольная группа – 15 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту. Антиоксидантный статус оценивали по содержанию гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и активности основных компонентов антиоксидантной системы (церулоплазмина, витамина Е, каталазы) в крови пациентов. **Результаты.** Введение пациентам карбамазефина способствовало достоверному увеличению в плазме крови гидроперекисей липидов на 22%, диеновых конъюгатов на 23%, малонового диальдегида на 33% по сравнению с детьми контрольной группы. При анализе влияния карбамазефина на активность компонентов антиоксидантной системы установлено, что содержание церулоплазмина в крови ниже аналогичного показателя у детей контрольной группы на 33%, витамина Е – на 26%, каталазы – на 16%. Введение пациентам вальпроевой кислоты способствовало достоверному увеличению в плазме крови гидроперекисей липидов на 21%, диеновых конъюгатов на 28%, малонового диальдегида на 33% по сравнению с детьми контрольной группы. При анализе влияния вальпроевой кислоты на активность компонентов антиоксидантной системы установлено, что содержание церулоплазмина в крови ниже аналогичного показателя у детей контрольной группы на 35%, витамина Е – на 18%, каталазы – на 17%. **Заключение.** Включение антиоксидантов в схему лечения больных эpileпсией детей следует считать патогенетически обоснованным, клинически оправданным и перспективным.

Ключевые слова: эpileпсия, карбамазепин, вальпроевая кислота, перекисное окисление липидов, продукты перекисидации (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), антиоксидантная система, дети.

RESULTS OF STUDY OF PRO- AND ANTIOXIDANT SYSTEM PARAMETERS IN CHILDREN WITH EPILEPSY

L.A.Nosal^{1,2}, N.V.Simonova¹, V.A.Dorovskikh¹, R.A.Anokhina¹, M.A. Shtarberg¹, T.V.Zabolotskikh¹

Контактная информация

Наталья Владимировна Симонова, д-р биол. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: simonova.agma@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia V. Simonova, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: simonova.agma@yandex.ru

Для цитирования:

Носаль Л.А., Симонова Н.В., Доровских В.А., Анохина Р.А., Штарберг М.А., Заболотских Т.В. Результаты исследования параметров про- и антиоксидантной системы у больных эpileпсией детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.74. С.104–110. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-104-110

For citation:

Nosal' L.A., Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Anokhina R.A., Shtarberg M.A., Zabolotskikh T.V. Results of study of pro- and antioxidant system parameters in children with epilepsy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:104–110 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-104-110

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor/kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur Regional Children's Clinical Hospital, 108 Oktyabr/skaya Str., 675005, Blagoveshchensk, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The use of antiepileptic drugs causes an increase in the formation of free radicals and a change in antioxidant status. As a result, effectiveness decreases or functional tolerance to anticonvulsants develops, and side effects are observed. **Aim.** To study the parameters of pro- and antioxidant system in epilepsy monotherapy in children. **Materials and methods.** On the basis of the Amur Regional Children's Clinical Hospital there conducted a controlled randomized open study of parameters of pro- and antioxidant system in children with epilepsy. The patients were randomized into 2 groups and each of them had 15 children: the group 1 where patients daily orally took carbamazepine at a average therapeutic dose of 500 mg; the group 2, patients daily orally took valproic acid at a dose of 25 mg/kg. The control group consisted of 15 healthy children, comparable by sex and age. Antioxidant status was evaluated by the levels of lipid hydroperoxides, conjugated dienes, and malondialdehyde and by the activity of the main components of the antioxidant system (ceruloplasmin, vitamin E, catalase) in the blood of patients. **Results.** The administration of carbamazepine to patients significantly increased the plasma levels of lipid hydroperoxides by 22%, conjugated dienes by 23%, and malondialdehyde by 33% compared with the children in the control group. The analysis of the effect of carbamazepine on the activity of the antioxidant system components revealed that the blood concentrations of ceruloplasmin, vitamin E and catalase were 33%, 26% and 16%, respectively, lower than those in the control group. The administration of valproic acid to patients significantly increased the plasma levels of lipid hydroperoxides by 21%, conjugated dienes by 28%, and malondialdehyde by 33% compared with the children in the control group. The analysis of the effect of valproic acid on the activity of the antioxidant system components established that the blood concentrations of ceruloplasmin, vitamin E and catalase were 35%, 18% and 17%, respectively, lower than those in the control group. **Conclusion.** The incorporation of antioxidants into the treatment of children with epilepsy should be considered pathogenetically justified, clinically reasonable, and promising.

Key words: *epilepsy, carbamazepine, valproic acid, lipid peroxidation, peroxidation products (lipid hydroperoxides, conjugated dienes, malondialdehyde), antioxidant system, children.*

В настоящее время существует большое количество данных, свидетельствующих о вовлеченности окислительного стресса в процессы генерации эпилептических приступов [3, 14, 15]. Это связано с усиленным образованием активных форм кислорода в ткани мозга, обусловленным присутствием металлов переменной валентности (железо) в «активной форме», интенсивным метаболизмом биогенных аминов, высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот и низкой активностью отдельных компонентов антиоксидантной системы (АОС) [1, 7, 10]. Кроме того, доклиническими и клиническими исследованиями последних лет показан прооксидантный эффект базовых противоэпилептических препаратов (ПЭП), связанный с увеличением образования свободных радикалов и снижением активности ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты, что, в совокупности со сдвигом в системе ПОЛ/АОС при эпилепсии в сторону активации процессов пероксидации, предопределяет необходимость включения в комплексную терапию данного заболевания антиоксидантных препаратов [4, 7]. Учитывая практически полное отсутствие исследований антиоксидантного статуса при эпилепсии в педиатрии (чаще ввиду определенных сложностей с получением добровольного информированного согласия родителей на проведение исследований у детей [6, 9]), представленная нам возможность изучения параметров про- и антиоксидантной системы при монотерапии эпилепсии у детей с дальнейшей публикацией результатов исследования и соответствующих выводов с определением фармакокорректоров в составе болезнью-модифицирующей терапии, на наш взгляд, имеет

достаточную актуальность и несомненную ценность для педиатров-эпилептологов.

Цель исследования – изучение параметров про- и антиоксидантной системы при монотерапии эпилепсии у детей.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование в соответствии с Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP) (ОСТ №42-511-99 от 29.12.98) с положениями Хельсинкской декларации и руководства по надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) и с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол №4 от 22.11.17).

В исследование включено 30 детей (14 мальчиков и 16 девочек) в возрасте 11 (6; 16) лет, находящихся в период исследования на стационарном лечении в детском психоневрологическом отделении ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» г. Благовещенска (ДПНО ГАУЗ АО АОДКБ). Критерии включения в исследование: дети старше 1 года; верифицированный диагноз эпилепсии (G40 по международной классификации болезней МКБ-10); монотерапия ПЭП (карбамазепин или вальпроовая кислота); адекватные показатели деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем; пись-

менное добровольное информированное согласие одного из родителей/усыновителей. Критерии исключения: отказ от подписания информированного согласия, возраст пациентов менее 1 года, сопутствующая терапия эпилепсии (применение других ПЭП); острые инфекции, в том числе гепатит В и С, ВИЧ; тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов; гиперчувствительность к карбамазепину или вальпроевой кислоте.

Дети, включенные в исследование, были рандомизированы на две группы: пациенты 1-й группы (15 человек) получали карбамазепин, пациенты 2-й группы (15 человек) – вальпроевую кислоту. Контрольную группу составили 15 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Назначение карбамазепина детям проводили в соответствии с инструкцией по применению. Стартовая доза составляла 100 мг/сут, темп титрации – по 100 мг 1 раз в неделю, средняя терапевтическая доза – 500 мг/сут. При отсутствии адекватного ответа доза могла быть увеличена до 1000 мг/сут под тщательным контролем состояния пациента. Индивидуальная эффективная доза определялась врачом. Карбамазепин применяли в режиме монотерапии 2 раза в день внутрь, вне зависимости от приема пищи с небольшим количеством жидкости.

Назначение вальпроевой кислоты (депакин) проводили в соответствии с инструкцией по применению. Стартовая доза составляла 5 – 10 мг/кг, темп титрации – по 5 мг/кг 1 раз в неделю, средняя терапевтическая доза – 25 мг/кг в сутки. Индивидуальная эффективная доза определялась врачом на основе клинического ответа и определения концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови (как правило, эффективными являются дозы, обеспечивающие сывороточные концентрации вальпроевой кислоты, составляющие 40–100 мг/л). При отсутствии адекватного ответа доза могла быть увеличена (максимальная суточная доза в нашем эксперименте – 36 мг/кг) под тщательным контролем состояния пациента. Вальпроевую кислоту применяли в режиме монотерапии 1–2 раза в день внутрь, во время или сразу после приема пищи с небольшим количеством жидкости.

Забор венозной крови осуществляли дважды: в 1-й день (I этап) и на 6-е сутки лечения (II этап). Кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин, полученную плазму крови хранили при температуре – 18°C до момента исследования. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали, исследуя содержание гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и компонентов АОС (церулоплазмينا, витамина Е, каталазы) в плазме крови пациентов по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [2, 5, 8, 11]. В работе использовали приборы: спектрофотометр КФК-2мп, спектрофотометр UNICO,

фотоэлектроколориметр Solar PV 1251 С. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что при эпилепсии у детей наблюдаются изменения антиоксидантного статуса со сдвигом баланса окислительно-антиокислительных процессов в сторону повышенной активности процессов перекисаации (табл. 1): в сравнении с контрольной группой (здоровые дети) в плазме крови пациентов с диагнозом эпилепсии содержание гидроперекисей липидов на I этапе исследований (1-е сутки) было достоверно выше на 16,7% при монотерапии карбамазепином, на 16,8% – при монотерапии вальпроевой кислотой, на 6-е сутки исследований – на 22,1 и 20,7%, соответственно. Уровень диеновых конъюгатов превысил аналогичный в контроле на 6,2% (1-е сутки) и 23,3% (6-е сутки) в плазме крови детей, получающих карбамазепин, и на 19,3 и 28,4%, соответственно, в плазме крови детей, получающих вальпроевую кислоту. Анализируя содержание вторичного продукта перекисаации, важно отметить достоверное увеличение концентрации малонового диальдегида на II этапе исследований относительно здоровых детей в обеих группах пациентов, получающих ПЭП, на 33,3%. Оценивая динамику накопления продуктов липоперекисаации в группах детей, получающих антиконвульсанты, было констатировано увеличение содержания гидроперекисей липидов на 6-е сутки исследования (II этап) на 12,1% относительно аналогичного показателя на I этапе исследования, диеновых конъюгатов – на 12,6%, малонового диальдегида – на 14,3% при лечении карбамазепином; на 10,5, 4,4 и 14,3%, соответственно, при монотерапии вальпроевой кислотой.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Д.А.Суткового и соавт. [13], свидетельствующими о повышении свободнорадикального окисления липидов и накоплении вторичного продукта перекисаации малонового диальдегида на фоне торможения общей антиоксидантной активности при монотерапии эпилепсии у детей и подростков, что нашло подтверждение в настоящем исследовании при изучении параметров АОС в плазме крови детей (табл. 2).

Анализ содержания церулоплазмينا в плазме крови отразил достоверное снижение данного показателя относительно контрольной группы на 19,0% (1-е сутки) и 32,5% (6-е сутки) при лечении больных эпилепсией детей карбамазепином, и на 17,0 и 35,0%, соответственно, при использовании вальпроевой кислоты. Уровень витамина Е был ниже аналогичного в контроле на I этапе исследования на 20,5% (карбамазепин) и 17,5% (вальпроевая кислота), на II этапе – на 25,5 и 17,8%, соответственно. Оценка каталазной активности свидетельствовала о достоверном уменьшении кон-

центрации фермента в крови больных эпилепсией детей в сравнении с контрольной группой на 15-16% (карбамазепин) и 9-17% (вальпроевая кислота). Анализируя динамику состояния АОС при монотерапии эпилепсии от I ко II этапу исследования, было зарегистрировано достоверное снижение содержания церулоплазмينا на 15,0% на фоне отсутствия значимых изменений витамина Е и каталазы в группе детей,

получающих карбамазепин; на фоне монотерапии эпилепсии вальпроевой кислотой уровень церулоплазмينا был достоверно ниже аналогичного показателя на 18%, каталазы – на 12%. Полученные результаты согласуются с литературными данными, указывающими на истощение ферментативных параметров АОС и активацию прооксидантных систем у больных эпилепсией [7].

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови детей (M±m)

Показатели	Сроки эксперимента	Дети контрольной группы	Введение карбамазепина	Введение вальпроевой кислоты
Гидроперекиси липидов, нмоль/мл	1-й день (I этап)	26,2±0,9	30,5±0,7*	30,6±0,7*
	6-й день (II этап)	28,0±0,8	34,2±1,0*#	33,8±0,8*#
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	1-й день (I этап)	30,5±1,2	32,4±0,9	36,4±1,1*
	6-й день (II этап)	29,6±1,0	36,5±1,1*#	38,0±1,2*
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	1-й день (I этап)	5,0±0,2	5,7±0,2	5,6±0,2
	6-й день (II этап)	4,8±0,3	6,4±0,3*	6,4±0,2*#

Примечание: здесь и далее * – достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой (p<0,05); # – достоверность различия показателей по сравнению с пациентами в 1-й день исследования (p<0,05).

Таблица 2

Содержание компонентов АОС в плазме крови детей (M±m)

Показатели	Сроки эксперимента	Дети контрольной группы	Введение карбамазепина	Введение вальпроевой кислоты
Церулоплазмин, мкг/мл	1-й день (I этап)	30,6±1,2	24,8±1,0*	25,4±0,9*
	6-й день (II этап)	32,0±1,6	21,6±0,8*#	20,8±0,7*#
Витамин Е, мкг/мл	1-й день (I этап)	50,4±2,0	40,1±1,5*	41,6±0,6*
	6-й день (II этап)	52,3±2,2	39,0±0,8*	43,0±1,0*
Каталаза, ммоль H ₂ O ₂ л ⁻¹ с ⁻¹	1-й день (I этап)	124±4,5	104±2,8*	113±3,0
	6-й день (II этап)	120±4,8	102±4,0*	100±3,0*#

Таким образом, монотерапия эпилепсии у детей с применением базовых антиконвульсантов (карбамазепин, вальпроевая кислота) сопровождается повышением интенсивности процессов ПОЛ на фоне накопления продуктов липопероксидации и снижением активности основных компонентов АОС. На наш взгляд, одним из возможных механизмов прооксидантного действия ПЭП является способность антиконвульсантов влиять на синтазную активность окиси азота (NOS) и, следовательно, на содержание оксида азота (NO). В серии экспериментов на белых беспородных крысах показано, что под влиянием вальпроевой кислоты и карбамазепина снижается концентрация NO, связанная со снижением активности NOS [4]. Известно, что NO проявляет антиоксидантные свойства, реализуемые, как минимум, в четырех направлениях: во-первых, монооксид азота эффективно перехватывает такие опасные радикалы, как O₂[•], OH[•], ROO[•]; во-вторых, NO ингибирует опосредуемые Fe³⁺

оксидативные реакции; в-третьих, мишенями прямого действия NO являются Cu и Zn, входящие в состав СОД, и высокоэнергетические свободные радикалы (радикалы с углеродным центром, липидные, диоксида азота); в-четвертых, NO увеличивает активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих их генов. Согласно выводам А.Г.Соловьевой, оксид азота может замедлять ПОЛ, действуя как скавенджер кислородных радикалов, а взаимодействие между супероксид-анионом и NO может быть биологически важным путем детоксикации потенциально опасных активных форм кислорода [12]. Учитывая вышеперечисленные механизмы антиоксидантной активности оксида азота, предположение о ключевой роли снижения уровня данного метаболита под воздействием противоэпилептических препаратов, и, следовательно, уменьшения эндогенной антиоксидантной защиты организма, имеет определенную обоснованность и предопределяет дальнейшее изучение эффективности

фармакокоррекции с целью проведения патогенетически оправданной антиоксидантной терапии при эпилепсии.

Выводы

1. При лечении эпилепсии у детей базовыми антиконвульсантами наблюдаются изменения антиоксидантного статуса со сдвигом в системе ПОЛ/АОС в сторону окислительных процессов и накопления продуктов липопероксидации.

2. Монотерапия эпилепсии у детей с применением карбамазепина сопровождается достоверным увеличением содержания первичных продуктов ПОЛ в динамике на фоне снижения концентрации церулоплазмينا в плазме крови.

3. Лечение вальпроевой кислотой эпилепсии у детей способствует повышению интенсивности процессов ПОЛ, базируемых на накоплении гидроперексидов, малонового диальдегида в плазме крови и достоверном снижении уровня церулоплазмينا и каталазы.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Авакян Г.Г. Новые возможности лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых - Депакин Хроносфера (опыт применения в России) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. Т.5, №3. С.41–48.
2. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А., Штарберг М.А. Эффективность реамберина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных раком яичников // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018. Т.7, №6. С.40–44. doi: 10.17116/onkolog2018706140
3. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., Миронов М.Б., Красильщикова Т.М. Существует ли универсальный препарат для лечения эпилепсии? // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2018. Т.10, №2. С.95–104. doi: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.095-103
4. Громов Л.А., Беленичев И.Ф., Гончар-Чердакли Л.Г., Жерновая Г.А. Действие антиконвульсантов на систему оксида азота // Український біохімічний журнал. 2013. Т.85, №1. С.79–83.
5. Доровских В.А., Симонова Н.В., Переверзев Д.И., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2017. Т.80, №4. С.18–22.
6. Доровских В.А., Симонова Н.В., Симонова И.В., Володин Н.Н. Неспецифическая профилактика респираторных заболеваний у детей // Вопросы практической педиатрии. 2015. Т.10, №4. С.20–25.
7. Липатова Л.В., Дубинина Е.Е., Алексеева Д.В., Капустина Т.В., Лысенко И.С., Егорова Д.А., Леонова Н.В. Исследование состояния про- и антиоксидантной системы у больных эпилепсией и оценка возможностей болезнью-модифицирующей терапии // Сибирское медицинское обозрение. 2017. №1(103). С.38–43. doi: 10.20333/2500136-2017-1-38-43
8. Переверзев Д.И., Доровских В.А., Симонова Н.В., Штарберг М.А. Эффективность цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016. Т.9, №5. С.42–45. doi: 10.17116/kardio20169542-45
9. Симонова И.В., Доровских В.А., Симонова Н.В. Фитопрепараты в профилактике заболеваний органов дыхания у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып. 55. С.54–58.
10. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Благовещенск, 2012. 46 с.
11. Симонова Н.В., Доровских В.А., Бондаренко Д.А., Носаль Л.А., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность ремакса и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т.81, №7. С.29–33. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33.
12. Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П., Диденко Н.В., Дударь А.И. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2016. №1(53). С.228–233.
13. Сутковой Д.А., Лапоногов О.О., Кеворков Г.А., Дмитренко А.Б., Морозов А.М., Сутковой А.Д. Нарушение свободнорадикальной активности у детей и подростков, больных эпилепсией, и влияние реабилитационной нормобарической гипокситерапии на антиоксидантный статус // Український нейрохірургічний журнал. 2005. №2. С. 34–39.
14. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kälviäinen R., Mattson R., French J.A., Perucca E., Tomson T.; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes // Epilepsia. 2013. Vol.54 (3). P.

551–563. doi: 10.1111/epi.12074

15. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer, 2010. 654 p. doi: 10.1007/978-1-84628-644-5

REFERENCES

1. Avakyan G.N., Belousova E.D., Ermakov A.Yu., Avakyan G.G. New opportunities in treatment of epilepsy in children, adolescents, adults and elderly - Depakine Chronosphere (experience in Russia). *Epileptsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* 2013; 5(3):41–48 (in Russian).
2. Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. Efficacy of reamberin in the correction of lipid peroxidation processes in the plasma of patients with ovarian cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* 2018; 7(6):40–44 (in Russian). doi: 10.17116/onkolog2018706140.
3. Burd S.G., Lebedeva A.V., Rubleva Yu.V., Mironov M.B., Krasilshikova T.M. Is there a universal drug for epilepsy? *Epileptsiya i paroksizmal'nyye sostoyaniya* 2018; 10(2):95–104 (in Russian). doi: 10.17749/2077-8333.2018.10.2.095-103
4. Gromov L.A., Belenichev I.F., Gonchar-Cherdakli L.G., Zhernovaja G.A. Effect of anticonvulsants on the nitric oxide system. *Ukrains'kiy biokhimichnyi zhurnal* 2013; 85(1):79–83 (in Russian).
5. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Pereverzev D.I., Shtarberg M.A. Comparative effectiveness of cytoflavin and its constituent components in experimental oxidative stress. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2017; 80(4):18–22 (in Russian).
6. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Simonova I.V., Volodin N.N. Non-specific prevention of diseases of the respiratory organs in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2015; 10(4):20–25 (in Russian).
7. Lipatova L.V., Dubinina E.E., Alexeeva D.V., Kapustina T.V., Lysenko I.S., Egorova D.A., Leonova N.V. The study of the state of the proand antioxidant system in patients with epilepsy and evaluation of possibility disease-modifying therapy. *Sibirskoye medicinskoye obozreniye* 2017; 1:38–43 (in Russian). doi: 10.20333/2500136-2017-1-38-43.
8. Pereverzev D.I., Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Shtarberg M.A. Effectiveness of Cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2016; 9(5):42–45 (in Russian). doi: 10.17116/kardio20169542-45.
9. Simonova I.V., Dorovskikh V.A., Simonova N.V. Phytopreparations in prophylaxis of respiratory diseases in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 55:54–58 (in Russian).
10. Simonova N.V. Phytopreparations in the correction of processes of lipid peroxidation induced by ultraviolet irradiation: abstract of PhD thesis. Blagoveshchensk; 2012 (in Russian).
11. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Bondarenko D.A., Nosal' L.A., Shtarberg M.A. Comparative effectiveness of remaxol and reamberin for carbon tetrachloride-induced hepatic injury treatment in experiment. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* 2018; 7:29–33 (in Russian). doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33.
12. Solovieva A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P., Didenko N.V., Dudar A.I. A.G. The role of nitric oxide in the processes of free radical oxidation. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* 2016; 1 (53):228–233 (in Russian).
13. Sutkovoy D.A., Laponogov O.O., Kevorkov G.A., Dmytrenko A.B., Morozov A.M., Sutkovoy A.D. The changes of free-radical activity in children and teenagers suffering from epilepsy and the rehabilitation normobaric hypoxotherapy influence on pro- and antioxidative status. *Ukrains'kiy neyrokhirurgichnyi zhurnal* 2005; 2:34–39 (in Ukrainian).
14. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kälviäinen R., Mattson R., French J.A., Perucca E., Tomson T.; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54(3):551–563. doi: 10.1111/epi.12074
15. Panayiotopoulos C.P. A Clinical Guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer; 2010. doi: 10.1007/978-1-84628-644-5

Информация об авторах:

Людмила Андреевна Носаль, аспирант (заочная форма обучения) кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-невролог детского психоневрологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница»; e-mail: kaf_gospit_terapii@amursma.su

Author information:

Lyudmila A. Nosal', MD, Postgraduate Student of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; Neurologist of the Children's Neuropsychiatric Department, Amur Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: kaf_gospit_terapii@amursma.su

Наталья Владимировна Симонова, д-р биол. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

Natalia V. Simonova, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

Владимир Анатольевич Доровских, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dorovskikh@mail.ru

Vladimir A. Dorovskikh, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: dorovskikh@mail.ru

Раиса Афанасьевна Анохина, канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_gospit_terapii@amursma.su

Raisa A. Anokhina, MD, PhD (Med.), Senior Lecturer of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: kaf_gospit_terapii@amursma.su

Михаил Анатольевич Штарберг, канд. мед. наук, старший лаборант кафедры химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_khimii@amursma.su

Mikhail M. Shtarberg, MD, PhD (Med.), Senior Laboratory Assistant of Department of Chemistry, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: kaf_khimii@amursma.su

Татьяна Владимировна Заболотских, д-р мед. наук, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tanzab60@mail.ru

Tat'yana V. Zabolotskikh, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Rector of the Amur State Medical Academy; e-mail: tanzab60@mail.ru

*Поступила 04.09.2019
Принята к печати 14.10.2019*

*Received September 04, 2019
Accepted October 14, 2019*

УДК 618.36-06(616.993.1:611.018.15.2)611-018.74:611.13).14

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-111-118

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В ИНВАЗИИ ТРОФОБЛАСТА И ИХ АССОЦИАЦИЯ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.Г.Приходько

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. В статье представлен краткий обзор литературы о роли факторов роста в процессах инвазии трофобласта и их ассоциации с патологическим течением беременности. Показано значение фактора роста эндотелия сосудов, плацентарного фактора роста и их рецепторов, трансформирующего фактора роста, инсулиноподобного фактора роста в развитии и дифференцировке плаценты при физиологической беременности. Описаны нарушения, позволяющие утверждать о вовлечении сосудистых факторов роста и их рецепторов в патогенез развития плацентарной недостаточности, преэклампсии, самопроизвольного выкидыша, задержки внутриутробного роста плода. Анализ данных литературы, касающихся роли факторов роста в процессах инвазии трофобласта и различных осложнениях гестационного периода, позволил сделать заключение о недостаточном изучении данного вопроса.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, плацентарный фактор роста, трансформирующий фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, инвазия трофобласта, беременность.

THE ROLE OF GROWTH FACTORS IN TROPHOBLAST INVASION AND THEIR ASSOCIATION WITH THE PATHOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY

N.G.Prikhodko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. The article presents a brief review of the literature on the role of growth factors in the processes of trophoblast invasion and their association with the pathological course of pregnancy. The importance of vascular endothelial growth factor, placental growth factor and vessels receptors, transforming growth factor, insulin-like growth factor in the development and differentiation of the placenta during physiological pregnancy are shown. There has been described violations that allow to assert the involvement of vascular growth factors and their receptors in the pathogenesis of placental insufficiency, preeclampsia, spontaneous miscarriage, fetal growth retardation. The analysis of the literature data concerning the role of growth factors in the processes of trophoblast invasion and various complications of the gestational period allowed to draw a conclusion about the insufficient study of this issue.

Keywords: vascular endothelial growth factor, placental growth factor, transforming growth factor, insulin-like growth factor, trophoblast invasion, pregnancy.

Гармоничное развитие плаценты зависит от содружественного взаимодействия сосудистых факторов роста и их рецепторов. Данные белковые соединения представлены фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарным фактором роста (PlGF) и их рецепторами (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) [3, 6, 21, 46]. В условиях физиологической беременности VEGF, PlGF и их рецепторы контролируют выработку боль-

шого количества белков и гормонов в трофобласте [8], активацию ангиогенеза в репродуктивной системе женщины [16], стимулируют пролиферацию трофобласта и повышают его устойчивость к цитотоксичности NK-клеток [2, 4]. Однако в норме плацента продуцирует большее количество PlGF, чем VEGF [6]. Наличие данных двух аналогичных молекулярных форм предполагает различную физиологическую роль в развитии

Контактная информация

Николай Геннадьевич Приходько, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: nikprih@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Nikolai G. Prikhodko, MD, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: nikprih@mail.ru

Для цитирования:

Приходько Н.Г. Роль факторов роста в инвазии трофобласта и их ассоциация с патологическим течением беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.74. С.111–118. DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-111-118

For citation:

Prikhodko N.G. The role of growth factors in trophoblast invasion and their association with the pathological course of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:111–118 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-111-118

и дифференцировке плаценты. Растворимые изоформы VEGFR-1, VEGFR-2 осуществляют регуляцию активности PlGF и VEGF, что подтверждает факт вовлечения сосудистых факторов роста и их рецепторов в патогенез развития патологии прикрепления плаценты [6], угрозы выкидыша [24, 37], кардиоваскулярной патологии [10].

По данным Chau K. et al. [31] активность рецепторов к PlGF и VEGFR-1 возрастает под воздействием аутокринной регуляции в ишемизированных участках плаценты, тогда как активность рецепторов VEGFR-1, VEGFR-2 в сосудах ворсинчатого трофобласта повышается под контролем паракринной регуляции [31].

PlGF является проангиогенным, так как усиливает активность VEGF путем конкурентного связывания с рецептором VEGFR-1, позволяя VEGF связываться затем с VEGFR-2, который обладает более выраженной тирозиназной активностью. Тем не менее, PlGF также оказывает свое влияние через механизм межмолекулярного трансфосфорилирования VEGFR-2 после активации VEGFR-1, что усиливает ответ VEGFR-2 на связывание VEGF. Помимо этого PlGF способен образовывать гетеродимер с VEGF, который оказывает как про-, так и антиангиогенное действие [31].

PlGF способствует развитию и созреванию плацентарной сосудистой системы, влияет на дифференцировку естественных клеток-киллеров матки, которые, в свою очередь, опосредуют инвазию трофобласта в децидуальные клетки [31]. Кроме этого PlGF повышает пролиферацию клеток трофобласта и уменьшает апоптотическую гибель ядер клеток [30]. Секретция трофобластом PlGF является сигналом, который инициирует васкуляризацию в децидуальной оболочке [29].

Концентрация PlGF низкая в первом триместре неосложненной беременности и возрастает, начиная с 11-12 недель, при этом пик подъема наблюдается к концу 30 недели, далее концентрация данного фактора уменьшается [26, 31]. Отмечено, что уровень PlGF снижается в сыворотке крови у женщин с преждевременными родами, плацентарной недостаточностью [1, 9, 19], а также в крови и моче у женщин с преэклампсией, что вероятно, обусловлено сочетанием сниженной экспрессией PlGF и низкого уровня свободного PlGF из-за связывания с растворимой fms-подобной тирозиназой (sFLT-1), уровень которой повышен у женщин с данной патологией. По мнению исследователей, низкий уровень циркулирующего PlGF является показателем аномальной плацентации [12, 25, 32, 33, 36, 45].

Исследования, проведенные у женщин на сроке гестации 18-22 недели показали высокий уровень в сыворотке крови VEGF и VEGFR-1, низкий уровень PlGF ассоциирован с плацентарными нарушениями во втором и третьем триместрах, задержкой роста плода, интранатальной асфиксией при нормальном весе плода, гипоксически-ишемической энцефалопатией новорожденных [23].

В ряде работ установлено, что экспрессия VEGF и

рецептора VEGFR-1 повышена в тканях хориона и в периферической крови женщин со спонтанным выкидышем и привычным невынашиванием в анамнезе [28], с врожденными пороками развития сердца [17], с железодефицитной анемией [51], а также у женщин с осложнениями беременности, обусловленными дисфункцией эндотелия фетоплацентарного комплекса, включая гипертензию [42], задержку внутриутробного развития плода, преэклампсию [27, 38, 49], вращение плаценты [6, 7, 34, 48, 49, 52]. Проведено большое количество исследований, в которых установлена связь между различными осложнениями беременности (преэклампсия, HELLP-синдром, привычное невынашивание беременности, преждевременные роды) и некоторыми аллельными вариантами генов VEGF и VEGFR-1, обуславливающих снижение уровня продукта гена в крови [6, 50].

Обнаружено несколько вариантов однонуклеотидных замен гена VEGF-A: rs699947 (-2578C/A), rs3025039 (936C/T), rs2010963 (405G/C), rs833061 (C460T), rs15703060 (-1154G/A), rs2010963 (634G/C), rs10434 (A/G), rs3025010 (C/T), rs3025000 (C/T), ассоциированных с акушерскими осложнениями. Наиболее изученным является полиморфизм VEGF-A 936C/T. Аллель 936T ассоциирована со снижением экспрессии гена в крови и плацентарной ткани [7].

Данные относительно экспрессии PlGF в ткани плаценты противоречивы. Показано, что экспрессия снижается из-за постоянной плацентарной гипоксии, вызванной недоразвитым маточно-плацентарным кровообращением. Тем не менее, отмечено увеличение [35] или отсутствие изменений экспрессии PlGF в ткани плаценты женщин с преэклампсией [31].

Следовательно, VEGF и PlGF являются стимуляторами ангиогенеза и увеличивают проницаемость стенки сосудов внутри плацентарного русла, за счет аутокринного механизма регулируют дифференцировку, метаболическую активность и инвазию трофобласта при плацентации [15, 18].

По данным И.А.Газиевой и соавт. [5] у женщин с задержкой роста плода содержание PlGF и фактора роста фибробластов бета (FGF-β) в сыворотке крови снижено на фоне повышенного уровня трансформирующего ростового фактора бета (TGF-β). При этом повышение концентрации TGF-β ассоциировано со значительным увеличением содержания эндотелина-1, что свидетельствует о нарушениях формирования и функционирования системы плодово-плацентарного кровообращения, как в результате нарушенного синтеза стимуляторов ангиогенеза и усиленной выработки ингибиторов роста сосудов, так и в результате недостаточного вазодилатирующего эффекта, определяющего проницаемость сосудов для кислорода и питательных веществ [5].

TGF-β вовлечен в инвазию, пролиферацию и дифференцировку клеток трофобласта, способствует процессам репарации ран и стимулирует рост новых

сосудов [47]. TGF- β секретируется клетками бластоцисты и действует через транскрипционные факторы Smad для регуляции пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток. Smad экспрессируется в цитотрофобласте и ворсинчатом хорионе синцитиотрофобласта и противодействует передаче сигналов TGF- β /Smad, в которой он является нижестоящим геном-мишенью, и его экспрессия указывает на активацию пути передачи сигналов TGF- β /Smad [40, 41, 43]. Smad ингибирует инвазию и метастазирование клеток путем апоптоза и уменьшает активность и экспрессию матричных металлопротеиназ-2 и 9 [53].

При нормальном течении беременности TGF- β способствует децидуализации эндометрия, ингибирует пролиферацию, миграцию и инвазию клеток трофобласта, стимулирует клетки к образованию многоядерных клеток и регулируют образование и функцию плаценты [44]. На ранних сроках беременности низкая экспрессия TGF- β способствует недостаточной иммунной толерантности у матери и нарушениям эмбриональной имплантации, тогда как высокая экспрессия TGF- β способствует нормальной инвазии клеток трофобласта в ткань эндометрия, что также инициирует нарушения эмбриональной имплантации [39]. Пик экспрессии TGF- β достигает максимума на 17 и 34 неделях беременности, что совпадает с завершением инвазии цитотрофобласта в децидуальную и плацентарную сферы через 18 недель и завершением роста плода на 35 недели беременности [40].

Уже на стадии четырех бластомеров показано присутствие трансформирующего фактора роста альфа (TGF- α) и внутриклеточного домена к рецептору эпидермального фактора роста (EGF). Определенную роль в подготовке эмбриона и эндометрия к имплантации путем прямого контакта трансмембранной формы TGF- α на клетках эндометрия и рецептором эпидермального фактора роста эмбриона или эндотелиальных клеток играет эндометриальный TGF- α [13].

В процессе имплантации, модуляции сосудистых реакций, регулировании роста миометрия ведущую

роль играют протеины инсулиноподобных факторов роста. Плацента продуцирует инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF1), который регулирует трансплацентарный перенос питательных субстратов к плоду и тем самым обеспечивает рост и развитие плода [20], в эпителиальной ткани матки экспрессируются IGF1 и инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2). IGF1 в плаценте обладает двойственной активностью: рост-стимулирующей и инсулиноподобной, ускоряет процессы синтеза белков и замедляет их разрушение [11, 22]. Колонистимулирующий фактор 1 (CSF1) и TGF- β , необходимые для роста и развития трофобласта, пролиферации и дифференцировки, продуцируют децидуальные стромальные клетки и NK-клетки [20].

В работах ряда исследователей установлено возрастание содержания IGF1 при нормальном течении беременности с увеличением срока гестации, тогда как при плацентарной недостаточности и преэклампсии содержание данного показателя было сниженным [14]. Также отмечена положительная корреляция IGF1 с размерами плода при рождении [11]. Авторы указывают, что низкое содержание IGF1 сопряжено с прогрессированием степени задержки внутриутробного роста плода, отмечают особую роль данного фактора в формировании размеров плода.

Таким образом, анализ современных исследований убеждает, что нарушение экспрессии проангиогенных факторов играет важную роль в осложнениях беременности. Тем не менее, несмотря на множество изученных факторов ангиогенеза, патогенез различных осложнений гестационного периода, ассоциированных с нарушениями факторов роста, остается до конца не выясненным.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боташева Т.Л., Линде В.А., Саргсян О.Д., Ермолова Н.В., Гимбут В.С., Железнякова Е.В., Михельсон А.А. Течение беременности и исходы родов в зависимости от особенностей системы ангиогенных факторов и цитокинов у женщин с альтернативным полом плода // Современные проблемы науки и образования. 2014. №6. С.1057.
2. Бурлев В.А. Роль сосудов эндометрия в формировании трофобласта и плаценты // Проблемы репродукции. 2016. Т.22, №6. С.8-17. doi:10.17116/gerpro20162268-17
3. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Гужевская И.В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности // Здоровье женщины. 2013. №1(77). С.126–129.
4. Воронцова З.А., Жияева О.Д., Гурев А.С. Морфофункциональные особенности плаценты при акушерской соматической патологии // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т.25, №3. С.34–43. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16147
5. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Данькова И.В., Селиванов О.Л. Иммунные механизмы регуляции формирования фетоплацентарного комплекса // Уральский медицинский журнал. 2008. №12(52). С.80–85.
6. Давыдов А.И. Агрба И.Б., Волощук И.Н. Патогенез патологии прикрепления плаценты: роль факторов роста и других иммуногистохимических маркеров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т.11, №1. С.48–54.

7. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) // Уральский медицинский журнал. 2012. №11(103). С.6.
8. Иванец Т.Ю., Кан Н.Е., Тютюнник В.Г., Беззубенко Ю.В., Ибрагимов Р.Р. Роль соотношения растворимых FMS-подобной тирозиназы-1 и плацентарного фактора роста в диагностике преэклампсии при физиологической беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. 2018. №3. С.37–42. doi:10.18565/aig.2018.3.37-42
9. Игитова М.Б., Дмитриенко К.В. Прогнозирование неблагоприятных перинатальных исходов на основе определения фактора роста плаценты // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. №4(59). С.38–41.
10. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воробьев И.В., Паширова Н.В. Структурные особенности плацентарного ангиогенеза у женщин с кардиоваскулярной патологией: гистологическая и иммуногистохимическая характеристика плаценты // Уральский медицинский журнал. 2016. №3(136). С.101–106.
11. Магомедова Ш.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза плацентарной недостаточности и преэклампсии (обзор) // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. 2013. №4(9). С.60–64.
12. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю. В. Джохадзе Л.С. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2014. №12. С.64–70.
13. Мараховская Т.А. Роль факторов роста в патологии беременности // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2018. Т.4(70), №2. С.91–111.
14. Мурашко А.В., Магомедова Ш.М. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности и преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015. Т.2, №3. С.25–28.
15. Орлов А.В., Кудинова Е.И. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. №4. С.4–10.
16. Пицхелаури Е.Г., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко Е.В., Белоусова В.С. Проблемы имплантации и риски осложненной беременности после вспомогательных репродуктивных технологий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т.16, №2. С.34–39. doi: 10.20953/1726-1678-2017-2-34-39
17. Рудюк Л.А., Решетникова О.С. Факторы ангиогенеза в плаценте беременных с врожденными пороками сердца // Архив патологии. 2019. Т.81, № 4. С.33-38. doi:10.17116/patol20198104133
18. Рудько А.С., Эфендиева М.Х., Будзинская М.В., Карпилова М.А. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ангиогенез и гейрогенез // Вестник офтальмологии. 2017. Т.133, №3. С.75–81. doi: 10.17116/oftalma2017133375-80
19. Рябова С.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Жернакова Е.В., Табельская Т.В. Возможности прогнозирования патологии при плацентарной недостаточности с первого триместра беременности // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. С.44.
20. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 536 с.
21. Софват Х., Бекетова Г.В. Физиология и регулирование развития плода (часть 1) // Педиатрия. Восточная Европа. 2016. Т.4, №3. С.504–521.
22. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Тарабрина Т.В. Клиническое значение инсулинподобного фактора роста при синдроме задержки развития плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т.8, №5. С. 5–9.
23. Фомина М.П., Дивакова Т.С., Ржеуская Л.Д. Эндотелиальная дисфункция и баланс ангиогенных факторов у беременных с плацентарными нарушениями // Медицинские новости. 2014. №3. С.63-67.
24. Эльжорукаева Ж.А., Михельсон А.А., Саргсян О.Д., Григорянц А.А., Арутюнян Т.Г., Коган О.М. Роль факторов роста в невынашивании беременности // Таврический медико-биологический вестник. 2016. Т.19, №2. С. 158-161.
25. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенных факторов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. 2016. Т.22, №5. С.488–494. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494
26. Яковлева Н.Ю., Васильева Е.Ю., Шелепова Е.С., Рябоконь Н.Р., Хазова Е.Л., Буравлева К.Р., Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е. Изучение динамики концентраций факторов ангиогенеза на протяжении физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 2016. №8. С.49–53. doi: 10.18565/aig.2016.8.49-53
27. Ali L.E., Salih M.M., Elhassan E.M., Mohammed A.A., Adam I. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2019. Vol.32, №16. P.2628-2632. doi: 10.1080/14767058.2018.1443066
28. Amirchaghmaghi E, Rezaei A, Moini A, Roghaei MA, Hafezi M, Aflatoonian R. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion // Cell J. 2015. Vol.16, №4. P. 538-545. doi: 10.22074/cellj.2015.498
29. Andrievskaya I.A., Lutchenko M.T., Babenko O.P. Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers

for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection // International Journal of Biomedicine. 2015. Vol.5, №4. P.184–187. doi: 10.21103/Article5(4)_OA2

30. Arroyo J., Price M., Straszewski-Chaves S., Torry R.J., Mor G., Torry D.S. XIAP protein is induced by placenta growth factor (PIGF) and decreased during preeclampsia in trophoblast cell // Syst. Biol. Reprod. Med. 2014. Vol.60, №5. P.263–273. doi: 10.3109/19396368.2014.927540.

31. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and preeclampsia // J. Hum. Hypertens. 2017. Vol.31, №12. P.782–786. doi: 10.1038/jhh.2017.61.

32. Chang Y.S., Chen C.N., Jeng S.F., Su Y.N., Chen C.Y., Chju H.C., Tsao P.N., Hsieh W.S. The sFlt-1/PIGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes // Pediatr. Neonatal. 2017. Vol.58, №6. P.529–533. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.10.005

33. Guimaraes G.C., Alves L.A., Betarelli R.P., Guimarães C.S-O., Helmo F.R., Pereira Júnior C.D., Corrêa R.R.-M., Zangeronimo M.G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and factor VIII in the gilt placenta and its relation to fetal development // Theriogenology. 2017. Vol.92. P.63–68. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.01.002

34. Hastie R., Brownfoot F.C., Pritchard N., Hannan N.J., Cannon P., Nguyen V., Palmer K., Beard S., Tong S., Kaitu'u-Lino T.J. EGFR (epidermal growth factor receptor) signaling and the mitochondria regulate sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1) secretion // Hypertension. 2019. Vol.73, №3. P.659–670. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12300

35. Hoeller A., Ehrlich L., Golic M., Herse F., Perschel F.H., Siwetz M., Henrich W., Dechend R., Huppertz B., Verlohren S. Placental expression of sFlt-1 and PIGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies // Hypertens. Pregnancy. 2017. Vol.36, №2. P.151–160. doi: 10.1080/10641955.2016.1273363

36. Hoffman J., Ossada V., Weber M., Stepan H. An intermediate sFlt-1/PIGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome // Pregnancy Hypertens. 2017. Vol.10. P.165–170. doi: 10.1016/j.preghy.2017.08.003

37. Keskin U., Ulubay M., Dede M., Ozgurtas T., Koçyiğit Y.K., Aydın F.N., Ergün A. The relationship between the VEGF/sVEGFR-1 ratio and threatened abortion // Arch. Gynecol. Obstet. 2015. Vol.291, №3. P.557–561. doi: 10.1007/s00404-014-3452-9

38. Keshavarzi F., Shahrakipoor M., Teimoori B., Yaghmaei M., Narooei-Nejad M., Rasooli A., Salimi S. Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia // Clin. Exp. Hypertens. 2019. Vol.41, №3. P.274–279. doi: 10.1080/10641963.2018.1469644

39. Kopp H.G., Placke T., Salih Y.R. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity // Cancer Res. 2009. Vol.69, №19. P.7775–7783. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2123

40. Liu T., Zheng X., Li Q., Chen J., Yin Z., Xiao J., Zhang D., Li W., Qiao Y., Chen S. Role of human cytomegalovirus in the proliferation and invasion of extravillous cytotrophoblast isolated from early placenta // Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol.8, №10. P.17248–17260.

41. Magdoud K., Granados Herbepin V., Messaoudi S., Hizem S., Bouafia N., Almawi W.Y., Mahjoub T., Touraine R. Genetic variation in TGFB1 gene and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss // Mol. Hum. Reprod. 2013. Vol.19, №7. P.438–443. doi: 10.1093/molehr/gat012

42. Makris A., Thornton C., Thompson J., Thomson S., Martin R., Ogle R., Waugh R., McKenzie P., Kirwan P., Hennessy A. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1 // Kidney Int. 2007. Vol.71, №10. P.977–984. doi:10.1038/sj.ki.5002175

43. Meoli E.M., Oh U., Grant C.W., Jacobson S. TGF-beta signaling is altered in the peripheral blood of subjects with multiple sclerosis // J. Neuroimmunol. 2011. Vol.230, №1–2 P.164–168. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.10.028

44. Nadeem L., Munir S., Fu G., Baczyk D., Caniggia I., Lye S., Peng C. Nodal signals through activin receptor-like kinase 7 to inhibit trophoblast migration and invasion: implication in the pathogenesis of preeclampsia // Am. J. Pathol. 2011. Vol.178, №3. P.1177–1189. doi:10.1016/j.ajpath.2010.11.066

45. Nejabati H.R., Latifi Z., Ghasemnejad T., Fattahi A., Nouri M. Placental growth factor (PIGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses // Gynecol. Endocrinol. 2017. Vol.33, №9. P.668–674. doi: 10.1080/09513590.2017.1318375

46. Plaisier M., Dennert I., Rost E., Koolwijk P., van Hinsbergh V.W., Helmerhorst F.M. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions // Hum. Reprod. 2009. Vol.24, №1. P.185–197. doi: 10.1093/humrep/den296

47. Prosler J., Chen Q., Chamley L., James J.L. The relationship between TGFbeta, low oxygen and the outgrowth of extravillous trophoblasts from anchoring villi during the first trimester of pregnancy // Cytokine. 2014. Vol.68, №1. P.9–15. doi:10.1016/j.cyto.2014.03.001

48. Sahu M.B., Deepak V., Gonzales S.K., Rimawi B., Watkins K.K., Smith A.K., Badell M.L., Sidell N., Rajakumar A. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression // Pregnancy Hypertens. 2019. Vol.15. P.64–71. doi: 10.1016/j.preghy.2018.11.003

49. Shchyogolev A.L., Dubova E.A., Pavlova K.A., Lyapin V.M., Sukhikh G.T. Expression of antiangiogenic factors in the placental structures in pre-eclampsia // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. Vol.154, №2. P.287–291. doi:10.1007/s10517-012-1932-0
50. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C. Genetic association studies of angiogenesis and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2011. Vol.17, №6. P.803–812. doi:10.1093/humupd/dmr027
51. Venkata Surekha M., Singh S., Sarada K., Sailaja G., Balakrishna N., Srinivas M., Uday Kumar P. Study on the effect of severity of maternal iron deficiency anemia on regulators of angiogenesis in placenta // Fetal Pediatr. Pathol. 2019. Vol.38, №5. P.361–375. doi:10.1080/15513815.2019.1587120
52. Visan V., Scripcariu I.S., Socolov D., Costescu A., Rusu D.3, Socolov R., Avasiloaiei A., Boiculese L., Dimitriu C. Better prediction for FGR (fetal growth restriction) with the sFlt-1/PIGF ratio: A case-control study // Medicine (Baltimore). 2019. Vol.98, №26: P.e16069. doi:10.1097/MD.00000000000016069
53. Wang P., Fan J., Chen Z., Meng Z.Q., Meng Z.Q., Luo J.M., Lin J.H., Zhou Z.H., Chen H., Wang K., Xu Z.D., Liu L.M. Low-level expression of Smad7 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with pancreatic cancer // Ann. Surg. Oncol. 2009. Vol.16, №4. P.826–835. doi:10.1245/s10434-008-0284-5

REFERENCES

1. Botasheva T.L., Linde V.A., Sargsyan O.D., Ermolova N.V., Gimbut V.S., Zheleznyakova E.V., Mikhelson A.A. Angiogenic factors and cytokines levels in maternal blood may predict birth outcomes and its connection to the fetal gender. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; 6:1057 (in Russian).
2. Burlev V.A. The role of endometrial blood vessels in the formation of the trophoblast and placenta. *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2016; 22(6):8–17 (in Russian). doi:10.17116/repro20162268-17
3. Veropotvelyan P.N., Veropotvelyan N.P., Guzhevskaya I.V. Cytokines in the mother-placenta-fetus system in physiological and pathological advancement of pregnancy. *Zdorov'e zhenshchiny* 2013; 1 (77):126–129 (in Russian).
4. Vorontsova Z.A., Zhilyaeva O.D., Gureev A.S. Morphofunctional peculiarities of placentes in accuracy and somatic pathology (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2018; 25(3):34–43 (in Russian). doi:10.24411/1609-2163-2018-16147
5. Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Dankova I.V., Selivanov O.L. Immune mechanisms of the regulation of fetoplacental complex development. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 12(52):80–85 (in Russian).
6. Davydov A.I., Agrba I.B., Voloschuk I.N. The pathogenesis of placenta attachment pathology: the role of growth factors and other immunohistochemical markers. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2012; 11(1):48–54 (in Russian).
7. Demchenko N.S., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B. Pathogenesis of the pregnancy loss: role of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A). *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 11(103):6 (in Russian).
8. Ivanets T.Yu., Kan N.E., Tyutyunyuk V.G., Bezzubenko Yu.V., Ibragimov R.R. The role of the soluble fms-like tyrosin kinase-1/the placental growth factor ratio in the diagnostics of preeclampsia in physiological pregnancy and pregnancy after IVF. *Akusherstvo i ginekologiya* 2018; 3:37–42 (in Russian). doi:10.18565/aig.2018.3.37-42
9. Igitova M.B., Dmitrienko K.V. Prediction unfavorable perinatal outcomes with the help of maternal serum placental growth factor concentration. *Mat' i ditya v Kuzbasse* 2014; (59):38–41 (in Russian).
10. Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Vorobyov I.V., Pashirova N.V. Structural features angiogenesis of placenta in women with cardiovascular disease: histological and immunohistochemical characteristics of placenta. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal* 2016; 3(136):101–106 (in Russian).
11. Magomedova Sh. M. Modern aspects of etiology and pathogenesis of placental insufficiency and preeclampsia (review). *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* 2013; 4(9):60–64 (in Russian).
12. Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V., Dzhokhadze L.S. Role of angiogenic growth factors in the pathogenesis of preeclampsia and placental insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya* 2014; 12:64–70 (in Russian).
13. Marakhovskaya T.A. Role of growth factors in miscarriage. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo. Biologiya. Khimiya* 2018; 4(2):91–111 (in Russian).
14. Murashko A.V., Magomedova Sh.M. Role of growth factors in the development of placental failure and pre-eclampsia. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva* 2015; 2(3):25–28 (in Russian).
15. Orlov A.V., Kudina E.I. Aspects etiopathogenesis of the development to insufficiency of placenta and fetal growth retardation. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii* 2016; 4:4–10 (in Russian).
16. Pitshelauri E.G., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ignatko E.V., Belousova B.S. Implantation problems and risks of pregnancy complications after assisted reproductive technologies. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2017; 16(2): 34–39 (in Russian). doi: 10.20953/1726-1678-2017-2-34-39
17. Rudyuk L.A., Reshetnikova O.S. Angiogenesis-related factors in the placenta of pregnant women with congenital heart diseases. *Arkhiv patologii* 2019; 81(4):33–38 (in Russian). doi:10.17116/patol20198104133

18. Rud'ko A.S., Efendieva M.Kh., Budzinskaya M.V., Karpilova M.A. Influence of vascular endothelial growth factor on angiogenesis and neurogenesis. *Vestnik oftal'mologii* 2017; 133(3):75–81 (in Russian). doi: 10.17116/of-talma2017133375-80
19. Ryabova S.A., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Zhernakova E.V., Tabelskaya T.V. Opportunities of forecasting fetal pathology at placental insufficiency since the first trimester of pregnancy. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya* 2016; 5:44 (in Russian).
20. Sidelnikova V.M., Sukhih G.T. Miscarriage: A Guide for Practitioners. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010 (in Russian).
21. Sofwat Kh., Beketova G.B. The physiology and regulation of human fetal growth (part I). *Pediatrics. Vostochnaya Evropa*. 2016; 4(3):504–521 (in Russian).
22. Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Tarabrina T.V. Clinical significance of insulin-like growth factor in the development of fetal growth retardation syndrome. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2009; 8(5): 5–9 (in Russian).
23. Famina M.P., Divakova T.S., Rzhesskaya L.D. Effect of otilonium bromide on intensity of chronic abdominal pain. *Meditsinskiye novosti* 2014; 3:63–67. (in Russian)
24. El'zhorukaeva Zh.A., Mikhel'son A.A., Sargsyan O.D., Grigoryants A.A., Arutyunyan T.G., Kogan O.M. The role of growth factors in miscarriage. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* 2016; 19(2):158–161 (in Russian).
25. Yakovleva N.Yu., Khazova E.L., Vasil'eva E.Yu., Zazerskaya E.I. Ratio of angiogenic and anti-angiogenic factors in preeclampsia. *Arterial'naya gipertenziya* 2016; 22(5):488–494 (in Russian). doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-488-494
26. Yakovleva N.Yu., Vasilyeva E.Yu., Shelepova E.S., Ryabokon' N.R., Khazova E.L., Buravleva K., Kuznetsova L.V., Zazerskaya E.I. Investigation of time course of changes in the concentrations of angiogenic factors on the length of physiological pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 8:49–53 (in Russian). doi: 10.18565/aig.2016.8.49-53
27. Ali L.E., Salih M.M., Elhassan E.M., Mohammed A.A., Adam I. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(16):2628–2632. doi: 10.1080/14767058.2018.1443066
28. Amirchaghmaghi E, Rezaei A, Moini A, Roghaei MA, Hafezi M, Aflatoonian R. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Cell J.* 2015; 16(4):538–545. doi: 10.22074/cellj.2015.498
29. Andrievskaya I.A., Lutchenko M.T., Babenko O.P. Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection. *International Journal of Biomedicine.* 2015; 5(4):184–187. doi: 10.21103/Article5(4)_OA2
30. Arroyo J., Price M., Straszewski-Chaves S., Torry R.J., Mor G., Torry D.S. XIAP protein is induced by placenta growth factor (PlGF) and decreased during preeclampsia in trophoblast cell. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2014; 60(5):263–273. doi: 10.3109/19396368.2014.927540.
31. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and preeclampsia. *J. Hum. Hypertens.* 2017; 31(12):782–786. doi: 10.1038/jhh.2017.61.
32. Chang Y.S., Chen C.N., Jeng S.F., Su Y.N., Chen C.Y., Chju H.C., Tsao P.N., Hsieh W.S. The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr. Neonatal.* 2017; 58(6):529–533. doi: 10.1016/j.ped-neo.2016.10.005
33. Guimaraes G.C., Alves L.A., Betarelli R.P., Guimarães C.S.-O., Helmo F.R., Pereira Júnior C.D., Corrêa R.R.-M., Zangeronimo M.G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and factor VIII in the gilt placenta and its relation to fetal development. *Theriogenology* 2017; 92:63–68. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.01.002
34. Hastie R., Brownfoot F.C., Pritchard N., Hannan N.J., Cannon P., Nguyen V., Palmer K., Beard S., Tong S., Kaitu'u-Lino T.J. EGFR (epidermal growth factor receptor) signaling and the mitochondria regulate sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1) secretion. *Hypertension.* 2019; 73(3):659–670. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12300
35. Hoeller A., Ehrlich L., Golic M., Herse F., Perschel F.H., Siwetz M., Henrich W., Dechend R., Huppertz B., Verlohren S. Placental expression of sFlt-1 and PlGF in early preeclampsia vs. early IUGR vs. age-matched healthy pregnancies. *Hypertens. Pregnancy* 2017; 36(2):151–160. doi: 10.1080/10641955.2016.1273363
36. Hoffman J., Ossada V., Weber M., Stepan H. An intermediate sFlt-1/PlGF ratio indicates an increased risk for adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens.* 2017; 10:165–170. doi: 10.1016/j.preghy.2017.08.003
37. Keskin U., Ulubay M., Dede M., Ozgurtas T., Koçyiğit Y.K., Aydın F.N., Ergün A. The relationship between the VEGF/sVEGFR-1 ratio and threatened abortion. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 291(3):557–561. doi: 10.1007/s00404-014-3452-9
38. Keshavarzi F., Shahrakipoor M., Teimoori B., Yaghmaei M., Narooei-Nejad M., Rasooli A., Salimi S. Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia. *Clin. Exp. Hypertens.* 2019; 41(3):274–279. doi: 10.1080/10641963.2018.1469644
39. Kopp H.G., Placke T., Salih Y.R. Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby

inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res.* 2009; 69(19):7775–7783. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2123

40. Liu T., Zheng X., Li Q., Chen J., Yin Z., Xiao J., Zhang D., Li W., Qiao Y., Chen S. Role of human cytomegalovirus in the proliferation and invasion of extravillous cytotrophoblast isolated from early placenta. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(10):17248–17260.

41. Magdoud K., Granados Herbepin V., Messaoudi S., Hizem S., Bouafia N., Almawi W.Y., Mahjoub T., Touraine R. Genetic variation in TGFB1 gene and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss. *Mol. Hum. Reprod.* 2013; 19(7):438–443. doi: 10.1093/molehr/gat012

42. Makris A., Thornton C., Thompson J., Thomson S., Martin R., Ogle R., Waugh R., McKenzie P., Kirwan P., Hennessey A. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 2007; 71(10):977–984. doi:10.1038/sj.ki.5002175

43. Meoli E.M., Oh U., Grant C.W., Jacobson S. TGF-beta signaling is altered in the peripheral blood of subjects with multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 2011; 230(1-2):164–168. doi:10.1016/j.jneuroim.2010.10.028

44. Nadeem L., Munir S., Fu G., Baczyk D., Caniggia I., Lye S., Peng C. Nodal signals through activin receptor-like kinase 7 to inhibit trophoblast migration and invasion: implication in the pathogenesis of preeclampsia. *Am. J. Pathol.* 2011; 178(3):1177–1189. doi:10.1016/j.ajpath.2010.11.066

45. Nejabati H.R., Latifi Z., Ghasemnejad T., Fattahi A., Nouri M. Placental growth factor (PlGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33(9):668–674. doi:10.1080/09513590.2017.1318375

46. Plaisier M., Dennert I., Rost E., Koolwijk P., van Hinsbergh V.W., Helmerhorst F.M. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions. *Hum. Reprod.* 2009; 24(1):185–197. doi:10.1093/humrep/den296

47. Prosler J., Chen Q., Chamley L., James J.L. The relationship between TGFbeta, low oxygen and the outgrowth of extravillous trophoblasts from anchoring villi during the first trimester of pregnancy. *Cytokine* 2014; 68(1):9–15. doi:10.1016/j.cyto.2014.03.001

48. Sahu M.B., Deepak V., Gonzales S.K., Rimawi B., Watkins K.K., Smith A.K., Badell M.L., Sidell N., Rajakumar A. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens.* 2019; 15:64–71. doi:10.1016/j.preghy.2018.11.003

49. Shchyogolev A.L., Dubova E.A., Pavlova K.A., Lyapin V.M., Sukhikh G.T. Expression of antiangiogenic factors in the placental structures in pre-eclampsia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154(2):287–291. doi:10.1007/s10517-012-1932-0

50. Su M.T., Lin S.H., Chen Y.C. Genetic association studies of angiogenesis and vasoconstriction-related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2011; 17(6):803–812. doi:10.1093/humupd/dmr027

51. Venkata Surekha M., Singh S., Sarada K., Sailaja G., Balakrishna N., Srinivas M., Uday Kumar P. Study on the effect of severity of maternal iron deficiency anemia on regulators of angiogenesis in placenta. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2019; 38(5):361–375. doi:10.1080/15513815.2019.1587120

52. Visan V., Scripcariu I.S., Socolov D., Costescu A., Rusu D., Socolov R., Avasiloei A., Boiculese L., Dimitriu C. Better prediction for FGR (fetal growth restriction) with the sFlt-1/PlGF ratio: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(26):e16069. doi:10.1097/MD.00000000000016069

53. Wang P., Fan J., Chen Z., Meng Z.Q., Meng Z.Q., Luo J.M., Lin J.H., Zhou Z.H., Chen H., Wang K., Xu Z.D., Liu L.M. Low-level expression of Smad7 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2009; 16(4):826–835. doi:10.1245/s10434-008-0284-5

Информация об авторах:

Николай Геннадьевич Приходько, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: nikprih@mail.ru

Author information:

Nikolai G. Prikhodko, MD, Postgraduate Student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: nikprih@mail.ru

Поступила 18.11.2019
Принята к печати 21.11.2019

Received November 18, 2019
Accepted November 21, 2019

УДК 616.24-036.12:616-092

DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-119-130

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ КАНАЛОВ С ТРАНЗИТОРНЫМ РЕЦЕПТОРНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. В статье проанализированы результаты исследований последних лет, формирующие современную концепцию патогенеза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) как заболевания с аутоиммунным компонентом, с акцентом на особую роль бронхиального эпителия и макрофагов в организации первичного иммунного ответа. Большой интерес представляют данные, свидетельствующие о рецепторной функции некоторых каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP) по отношению к сигаретному дыму и пылевым частицам – основным этиологическим факторам ХОБЛ. Установлено, что эти каналы могут быть экспрессированы на эпителии и клетках врожденного иммунитета, а также могут оказывать модулирующее влияние на течение воспалительной реакции. В настоящее время изучению возможной роли каналов TRP при ХОБЛ уделяется относительно мало внимания, несмотря на то, что имеющиеся факты указывают на их ключевую роль при данном заболевании, в особенности на его начальных этапах. Настоящий обзор направлен на систематизацию результатов исследований, выполненных в данной области.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, макрофаги, воспаление, каналы с транзитным рецепторным потенциалом, TRP.

MODERN CONCEPTS OF THE ROLE OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL CHANNELS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATHOGENESIS (REVIEW)

I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. The article analyzes the results of recent studies, forming the modern concept of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a disease with an autoimmune component, with an emphasis on the special role of bronchial epithelium and macrophages in the organization of the primary immune response. Of great interest is the evidence of the receptor function of some transient receptor potential (TRP) channels in relation to cigarette smoke and particulate matter – the main etiological factors of COPD. It was found that these channels can be expressed on epithelium and cells of innate immunity, and can also exert a modulating effect on the course of the inflammatory reaction. At present, relatively little attention is paid to the study of the possible role of TRP channels in COPD, despite the available facts indicate their key role in this disease, especially at its initial stages. This review is aimed at systematizing the results of the studies conducted in this field.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, macrophages, inflammation, transient receptor potential channels, TRP.

К настоящему времени хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается распространенным за-

болеванием и занимает одно из ведущих мест по показателю «потерянные годы потенциальной жизни». Не-

Контактная информация

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, MD, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denn1985@bk.ru

Для цитирования:

Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е. Современные представления о роли каналов с транзитным рецепторным потенциалом в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 74. С. 119–130 DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-119-130

For citation:

Sugaylo I. Yu., Naumov D. E. Modern concepts of the role of transient receptor potential channels in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:119–130 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2019-74-119-130

маловажно и то, что по данному показателю ХОБЛ переместилась с 11 на 7 место за период с 2007 по 2017 годы [24]. Распространенность заболевания варьирует в достаточно широких пределах по данным разных источников, что может быть обусловлено использованием различных диагностических критериев. Тем не менее, наиболее авторитетные популяционные исследования сообщают о распространенности на уровне 19,6% в Соединенных Штатах Америки (США), 17,4% в Канаде и 19,2% в Австралии [15]. В европейских странах распространенность ХОБЛ также высока и находится в диапазоне от 3% в Нидерландах до 26,1% в Австрии [6,52]. Сопоставимые данные были получены в Китае: там наиболее низкая распространенность (10,2%) зафиксирована в центральных районах, а наиболее высокая (20,2%) – в юго-западных, в среднем по стране составляя 13,6% [21]. Российская Федерация (РФ) также входит в число стран с высокой распространенностью ХОБЛ (15,3% в общей популяции). В нашей стране важной особенностью больных ХОБЛ является преобладание среднетяжелого и тяжелого течения заболевания с высокой частотой госпитализации, связанной с обострением [1]. В структуре болезней органов дыхания в РФ ХОБЛ занимает первое место (55%), существенно опережая бронхиальную астму (19%) и пневмонию (14%) [2]. На 2007 год прямые затраты государства, связанные с ХОБЛ (без учета затрат на медикаментозную терапию) составили 54,6 млрд рублей [4], что сопоставимо с годовыми бюджетами некоторых субъектов РФ.

Особенности формирования хронического воспаления при ХОБЛ

ХОБЛ – патогенетически гетерогенное заболевание, механизмы формирования которого остаются до конца не изученными. Отчасти, данная гетерогенность прослеживается на уровне фенотипов – клинических характеристик заболевания, влияющих на прогноз. Наиболее известны два традиционных фенотипа: «синие отечники» и «розовые пыхельщики», выделенные еще в 1968 году по признаку преобладания у больных явлений бронхита либо эмфиземы. К настоящему времени перечень идентифицированных фенотипов увеличился и претерпел уточнения, связанные с учетом дополнительных характеристик, прежде всего частоты обострений. В качестве примера можно привести следующую классификацию: фенотип ХОБЛ без частых обострений (вне зависимости от наличия бронхита или эмфиземы), синдром перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ, фенотип с частыми обострениями и эмфиземой, и фенотип с частыми обострениями и хроническим бронхитом. При этом, по данным одного из исследований, наиболее благоприятный долгосрочный прогноз имеют больные с синдромом перекреста бронхиальной астмы и ХОБЛ, а наибольшая смертность отмечается среди больных с фенотипом, характеризующимся частыми обострениями и эмфизе-

мой [26]. Таким образом, выделение отдельных фенотипов важно и позволяет индивидуализировать подход к диагностике и лечению пациентов с ХОБЛ. Исходя из этого, также важно понимать различия на уровне патогенетических процессов при том или ином фенотипе, поскольку это необходимо для разработки новых подходов к терапии и более эффективному использованию уже имеющихся лекарственных препаратов.

Среди основных факторов риска ХОБЛ отмечаются курение табака, а также контакт с продуктами от сжигания биотоплива и другими аэрополлютантами [19,50]. Кроме активного курения, пассивное вдыхание сигаретного дыма также вносит вклад в развитие респираторных симптомов и ХОБЛ [60]. Интересно, что, несмотря на то, что курение в настоящее время признается основной причиной ХОБЛ, заболевание формируется лишь у половины курильщиков [47]. С другой стороны, по результатам анализа нескольких эпидемиологических исследований было установлено, что 25–45% больных ХОБЛ никогда не курили [50]. Вдыхание атмосферных аэрополлютантов, включая органические и неорганические пыли и химические аэрозоли также является важным фактором развития ХОБЛ, но, несмотря на это, часто его роль остается недооцененной [44]. В США по приблизительным оценкам контакт с производственными аэрополлютантами вызывает появление симптомов ХОБЛ или нарушений функции внешнего дыхания в 10–20% случаев [10], однако в менее развитых странах этот эффект может быть гораздо выше.

Наряду с экзогенными, существуют и эндогенные факторы ХОБЛ, важнейшие из которых – генетическая предрасположенность, нарушения нормального формирования дыхательной системы и старение [19]. Нарушения нормальной вентиляционной функции при ХОБЛ происходят как за счет патологического процесса на уровне мелких бронхов (например, обструктивный бронхит), так и деструкции паренхимы (эмфизема), причем соотношение этих двух компонентов индивидуально в каждом конкретном случае. Оба процесса сопровождаются хроническим воспалением. Еще одним характерным признаком ХОБЛ является наличие мукоцилиарной дисфункции [22].

Наиболее удачно схема патогенеза ХОБЛ представлена в работе M.G. Cosio et al. [17], где авторы рассматривают ХОБЛ как аутоиммунное заболевание, развивающееся под действием сигаретного дыма и аэрополлютантов. Весь патологический процесс при этом подразделяют на три этапа. Первый этап заключается в первичной реакции клеток на раздражитель. В норме за счет мукоцилиарного клиренса из дыхательных путей удаляется большая часть попавших частиц, хотя с возрастом эта способность к очищению снижается [53]. Установлено, что у больных ХОБЛ при воздействии сигаретного дыма происходит нарушение мукоцилиарной функции эпителия, повышается его проницаемость, происходят нарушения работы цили-

арного аппарата [23], что обуславливает более продолжительную экспозицию клеток с пылевыми частицами. Достоверно неизвестно, каким образом дым или пылевые частицы активируют клетки врожденного иммунитета. Популярная гипотеза, получившая определенные экспериментальные подтверждения, свидетельствует о возможности как прямой активации клеток липополисахаридами, содержащимися в сигаретном дыме [30], так и опосредованной активации продуктами клеточного повреждения. Последние образуются при гибели клеток респираторного эпителия вследствие активации процессов оксидативного стресса и перекисного окисления, с одновременным повышением проницаемости эпителиального барьера [9]. Продукты клеточного распада, также называемые DAMP (damage associated molecular pattern – ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны) – HMGB1, АТФ, гиалуроновая и мочевая кислота, ДНК, РНК, белки теплового шока – активируют паттерн-распознающие рецепторы (преимущественно Toll-подобные рецепторы) на эпителиальных клетках и макрофагах, чем провоцируют воспалительный ответ с активацией NFκB и секрецией медиаторов воспаления, факторов хемотаксиса, адгезии и клеточной дифференцировки (классические представители – IL-1b, IL-6, IL-8, TNFα, MCP-1, TGFβ, ICAM-1) [48]. Это активирует и привлекает клетки, прежде всего, макрофаги и нейтрофилы, которые продуцируют протеолитические ферменты и активные формы кислорода, чем способствуют еще большему повреждению эпителия и соединительной ткани. Наиболее важным моментом данного этапа является то, что у предрасположенных к ХОБЛ лиц воспаление не самоограничивается – по неизвестным причинам происходит его дальнейшее нарастание, приводящее к презентации аутоантигенов Т-клеткам, и, таким образом, вовлечению в процесс системы адаптивного иммунитета. Возможно, это связано с функциональной неполноценностью макрофагов – имеются многочисленные данные о снижении их фагоцитарной активности при ХОБЛ [31]. Таким образом, можно сказать, что в патогенезе ХОБЛ начинает проследиваться аутоиммунный компонент. В случае же, если воспаление «угаснет», презентации аутоантигенов и Т-клеточной активации не произойдет, заболевание не разовьется, либо будет протекать субклинически, возможно в форме необструктивного хронического бронхита.

Второй этап начинается с презентации антигенов дендритными клетками и макрофагами CD4⁺ Т-лимфоцитам. Одновременно с этим, антигенпрезентирующие клетки секретируют IL-12, которые, активируя STAT1, STAT4 и транскрипционный фактор T-bet, способствуют дифференцировке Th0 в Th1-лимфоциты. Активированные Th1-клетки начинают продуцировать IFNγ и спектр хемокинов, поддерживая дальнейшую дифференцировку и обновление пула как макрофагов, так и лимфоцитов. По всей вероятности, дебрис, обра-

зующийся при гибели клеток в результате некроза или апоптоза, фагоцитируется дендритными клетками и также презентруется в виде антигенов в составе молекул МНС класса I цитотоксическим CD8⁺ лимфоцитам (так называемая кросс-презентация) [20]. Активированные лимфоциты, в отличие от покоящихся, способны проникать в легкие за счет экспрессии тканеспецифических хемокиновых рецепторов CXCR3, CCR5 и CXCR6 [28]. Все это согласуется с наблюдениями, свидетельствующими о преобладании в дыхательных путях больных ХОБЛ CD4⁺ Th1- и CD8⁺ Тс-лимфоцитов, при этом количество последних коррелирует со степенью апоптоза альвеолярного эпителия и выраженностью эмфиземы [12]. Эффективность презентации антигенов Т-клеткам и их активация на данном этапе детерминирует дальнейшее прогрессирование болезни и обуславливает тяжесть формирующейся бронхиальной обструкции. Возможное патологическое значение при этом может играть либо избыточная презентация антигенов макрофагами и дендритными клетками, либо неспособность Т-регуляторных клеток затормозить активацию адаптивного иммунитета, что подтверждается данными о сниженном количестве Т-регуляторных клеток и экспрессии ими FOXP3 у больных ХОБЛ. Кроме этого, как число Т-регуляторных лимфоцитов, так и экспрессия FOXP3 были достоверно взаимосвязаны с функцией легких [25].

Наконец, последний, третий этап заключается в дальнейшем нарастании воспалительной клеточной инфильтрации, усугубляющемся повреждении эпителия и внеклеточного матрикса, прогрессированию процессов бронхиальной обструкции и ремоделирования дыхательных путей. В частности, увеличивается число CD8⁺ Тс-лимфоцитов, индуцирующих апоптоз респираторного эпителия с помощью перфорина и гранзимов. Происходит рекрутинг и активация макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, в стенке дыхательных путей также появляются лимфоидные фолликулы, где обнаруживаются пролиферирующие олигоклональные В-клетки. Отсутствие бактериальных и вирусных антигенов в данных фолликулах свидетельствует, что пролиферация В-клеток происходит в ответ на собственные антигены легочной ткани. Аутоантитела, продуцируемые этими В-клетками, могут вносить вклад в повреждение паренхимы легких за счет формирования иммунных комплексов и последующей активации компонентов системы комплемента. В подтверждение этому интересно отметить, что высокие количества В-клеток в лаважной жидкости в наибольшей степени ассоциированы с эмфизематозными изменениями легких и соответствующим фенотипом заболевания [45].

Таким образом, воспаление в респираторном тракте больных ХОБЛ протекает с участием большого числа разнообразных типов клеток, и характеризуется аутоиммунным компонентом, за счет чего достигается его

персистенция на протяжении длительного времени, даже после прекращения курения или контакта с профессиональными либо бытовыми аэрополлютантами. Комплекс причин, включая нарушенную эвакуацию пылевых частиц из дыхательных путей, повышенную чувствительность к ним эпителиальной выстилки, несовершенство системы фагоцитоза и функциональную несостоятельность Т-регуляторных клеток, делает возможным включение в патологический процесс системы адаптивного иммунитета. Гиперсекреция, нарушение мукоцилиарного транспорта, общая дисрегуляция иммунной защиты на фоне хронического воспаления делают больных особенно восприимчивыми к бактериальным и вирусным патогенам, что сопровождается частыми обострениями заболевания, требующими антибактериальной терапии, и необратимо истощающими функциональные резервы дыхательной системы.

Возможное место TRP-каналов в патогенезе ХОБЛ

Очевидно, что истоки патогенеза ХОБЛ следует искать, прежде всего, в начальных этапах взаимодействия патогенных факторов (сигаретный дым, аэрополлютанты) с клетками, обеспечивающими первичную защиту респираторного тракта. Традиционно это взаимодействие рассматривается как неспецифическое, с активацией процессов свободнорадикального перекисного окисления и фагоцитоза. Однако данные последних лет показали, что существует возможность прямой специфической модуляции функции клеток частицами дыма и пыли, опосредуемой каналами TRP (transient receptor potential – транзитный рецепторный потенциал). Данный класс белков представляет собой рецепторы, расположенные на плазматической мембране клеток либо внутриклеточно, на эндоплазматическом ретикулуме, чувствительные к широкому спектру физических (фото-, осмо-, термо-, механорецепция) и химических стимулов экзогенной и эндогенной природы. Семейство TRP подразделяется на 7 подсемейств: TRPC, TRPV, TRPM, TRPML, TRPA, TRPP и TRPN (не встречается у млекопитающих) [42]. Учитывая мультимодальность TRP-рецепторов как в отношении воспринимаемых стимулов, так и опосредуемых эффектов, неудивительно, что в последние годы существенно возрос интерес к их роли в респираторной патологии. В отношении некоторых представителей были получены обнадеживающие данные, как о потенциальных диагностических биомаркерах, либо новых мишенях для фармакотерапии [5, 11, 27]. В ответ на раздражение внешними триггерами TRP рецепторы реализуют ряд защитных функций респираторного тракта, включая кашель, изменение частоты дыхания, иммунный ответ, а некоторые представители способны инициировать нейрогенное воспаление и отек через высвобождение субстанции Р и нейрокина А [27].

С позиций рецепторной чувствительности к поллютантам можно выделить четыре представителя TRP,

которые могут иметь важное значение при ХОБЛ – это TRPA1, TRPV1, TRPV4 и TRPM8.

TRPA1 экспрессирован преимущественно в чувствительных ноцицептивных нейронах, иннервирующих респираторный тракт [40], а также в фибробластах и альвеолярном эпителии [38], CD4+, CD8+ лимфоцитах, В-клетках [11], тучных клетках [46], макрофагах [61]. Канал способен активироваться под действием ирритантов (акролеин), сигаретного дыма, дыма от сжигания биотоплива, активных форм кислорода и азота, липополисахаридов, выхлопных газов дизельных двигателей, а также пылевыми частицами класса PM2.5 [14, 59]. Несмотря на это, исследований полиморфизмов, особенности экспрессии и функциональной активности TRPA1 при ХОБЛ не проводилось. Тем не менее, установлено, что полиморфизмы *TRPA1* могут быть ассоциированы с бронхиальной астмой [3]. Кроме этого, сигаретный дым – типичный триггер ХОБЛ, способен увеличивать экспрессию TRPA1 *in vitro* клетками альвеолярного эпителия A549 [41]. По-видимому, функциональная роль TRPA1, экспрессированных в нервных окончаниях, заключается в стимуляции нейрогенного воспаления, в то время как TRPA1, локализованные вне нервных окончаний, при активации способны опосредовать продукцию клетками IL-8 – известного фактора хемотаксиса нейтрофилов [39]. Вместе с тем, эффекты активации TRPA1 на моноцитах и макрофагах скорее противовоспалительные. Так, транс-циннамальдегид – агонист TRPA1 – способен ингибировать индуцибельную синтазу оксида азота и саму продукцию оксида азота (основные маркеры M1 клеток) путем подавления активации ERK, JNK и p38 MAPK в макрофагах. Более того, циннамальдегид снижал индуцированную липополисахаридами секрецию IL-1 β , IL-6 и TNF α [33], а также угнетал фагоцитоз [16]. Таким образом, в отношении функции TRPA1 можно сделать предварительные выводы, что, в целом, его активация способствует инфильтрации лейкоцитами, однако снижает функциональную активность макрофагов, что, в целом, характерно для ХОБЛ.

TRPV1, наряду с TRPA1, также можно обнаружить на чувствительных нервных окончаниях блуждающего нерва, а также на бронхиальном эпителии, гладкой мускулатуре, фибробластах, макрофагах, Т-клетках [18]. Для данного канала также была установлена важная роль в повреждении бронхиального и альвеолярного эпителия под действием сигаретного дыма [56]. Блокирование TRPV1 селективным антагонистом в эксперименте с воздействием частиц PM2.5 на дыхательные пути достоверно снижало гиперреактивность бронхов, воспалительную клеточную инфильтрацию, секрецию цитокинов и фосфорилирование NF κ B [59]. Аналогичный результат был получен на макрофагах в условиях стимуляции липополисахаридами – антагонист TRPV1 AMG9810 эффективно снижал продукцию IL1 β , IL-6, IL-18 и экспрессию циклооксигеназы-2 [43]. Экспрессия TRPV1 оказалась увеличена у больных тя-

желой бронхиальной астмой и у пациентов с ХОБЛ [13,37]. TRPV1, экспрессированные на CD4+ лимфоцитах, способствовали их активации и провоспалительному ответу [18]. При этом эффект активации TRPV1 на дендритных клетках, полученных из моноцитов, проявлялся в подавлении их созревания, нарушении способности к фагоцитозу, секреции цитокинов IL-6 и IL-12, экспрессии HLA-DR, CD40, CD80 и CD86 [54]. Можно заметить, что, как и TRPA1, TRPV1 опосредует воспалительный ответ с клеточной инфильтрацией, при этом снижая функциональную активность антигенпрезентирующих клеток.

Профиль экспрессии TRPV4 схож с уже описанными выше TRP-каналами. Данный катионный канал также был найден в афферентных окончаниях блуждающего нерва, бронхиальном и альвеолярном эпителии, сосудистом эндотелии, гладкомышечных клетках, фибробластах, макрофагах, нейтрофилах, тучных клетках, Т-лимфоцитах [27]. Было показано, что TRPV4 чувствителен к сигаретному дыму и компонентам выхлопа дизельных двигателей [13, 35]. В отличие от других TRP-каналов, чувствительных к сигаретному дыму, TRPV4 необходим для фагоцитоза опсонизированных и не опсонизированных частиц макрофагами в условиях дополнительной стимуляции липополисахаридами *in vitro* и *in vivo* у мышей [51], а его активация также увеличивает продукцию активных форм кислорода и азота [29]. Кроме этого, TRPV4 участвует в поддержании активности цилиарного аппарата клеток бронхиального эпителия, при этом избыточная активация, по-видимому, приводит к серьезным нарушениям двигательной функции ресничек и гибели клеток [7]. Среди возможных негативных эффектов также можно отметить увеличение проницаемости эндотелия и альвеолярного эпителия при активации TRPV4 [8], что может способствовать развитию отека и инфильтрации паренхимы легких клеточными элементами. Для некоторых полиморфизмов TRPV4 была установлена взаимосвязь с ХОБЛ [62], а экспрессия самого катионного канала была найдена увеличенной при данном заболевании [13].

Экспрессия TRPM8 была зафиксирована в нервных окончаниях блуждающего нерва, бронхиальном эпителии и макрофагах [32, 36, 57]. Сигаретный дым, угольная зола и наноразмерные частицы, богатые кальцием, могут выступать в качестве активаторов катионного канала [34, 55]. Было установлено, что экспрессия TRPM8 увеличена в дыхательных путях больных ХОБЛ, а его активация на эпителиальных клетках сопровождается гиперсекрецией муцинов [36], продукцией многих цитокинов, включая IL-1 α , IL-1 β , TNF α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-13, и фосфорилированием ERK, p38 MAPK и NFkB [49, 55]. У мышей, нокаутных по гену *TRPM8*, отмечался нарушенный фагоцитоз и повышенная подвижность макрофагов, в то время как у мышей «дикого» типа данные явления отсутствовали. Кроме этого, нокаут *TRPM8* сопровождался угнетением инду-

цированного липополисахаридами синтеза противовоспалительного цитокина IL-10, но нарастанием секреции TNF α . В тоже время ментол (агонист TRPM8) снижал фосфорилирование p38 MAPK, чем подавлял выброс TNF α в присутствии липополисахаридов, но стимулировал образование IL-10 [32]. В ассоциативном исследовании, выполненном на китайской популяции, была обнаружена взаимосвязь полиморфизмов *TRPM8* с ХОБЛ и риском формирования легочной гипертензии, что также подтверждает вовлеченность TRPM8 в патогенез заболевания [58]. Приведенные данные позволяют заключить, что функциональная роль TRPM8, экспрессированных на эпителии дыхательных путей, во многом сходна с другими TRP-каналами, и заключается в стимуляции воспалительной реакции клеток с привлечением лейкоцитов в место, где произошел контакт с раздражителем. При этом, эффект активации TRPM8, локализованных на макрофагах, в определенной степени уникален, поскольку, вероятно, способствует M2 поляризации клеток, ингибируя воспалительный ответ, но поддерживая фагоцитарную функцию.

Результаты проведенных исследований не оставляют сомнений, что TRP-каналы являются ключевыми рецепторными белками, опосредующими многие патогенетические феномены ХОБЛ, в том числе – нарушение мукоцилиарного клиренса, усиленный апоптоз респиаторного эпителия, инфильтрацию дыхательных путей и паренхимы легких лейкоцитами, а также нарушение фагоцитоза. TRPA1 и TRPV1 являются наиболее близкими по своим функциональным характеристикам, в особенности, в аспекте ингибирующего эффекта, оказываемого на фагоцитоз. Характерной особенностью TRPV4 можно считать влияние на цилиарную активность и проницаемость эпителиального барьера, при этом канал способствует поддержанию фагоцитирующей способности макрофагов и продукции оксида азота, который, как известно, является маркером провоспалительного типа макрофагов M1. Напротив, активация TRPM8 способствует дифференцировки макрофагов в противовоспалительный фенотип M2, основными функциями которого являются эффероцитоз и репарация повреждений, за счет секреции TGF- β 1, EGF и IL-10.

К сожалению, текущий уровень знаний остается недостаточным для целостного представления о физиологической и патологической роли TRP-каналов в организме человека, и в респиаторном тракте, в частности. К примеру, не вполне понятен смысл экспрессии на клетках нескольких TRP-каналов, чувствительных к дыму и пылевым частицам, учитывая антагонистические эффекты их активации, отмечаемые в ряде случаев. Многие результаты получены на клеточных линиях либо *in vivo* на лабораторных животных, что ограничивает возможность экстраполировать их на случаи реальной клинической патологии. По этой причине представляется целесообразным прове-

дение комплексных исследований на стыке молекулярной биологии и фундаментальной медицины. Работа в этом направлении откроет возможность создания новых лекарственных препаратов для терапии и профилактики ХОБЛ, что может обеспечить существенный прогресс в борьбе с данным заболеванием.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению // Практическая пульмонология. 2016. №3. С.20–25.
2. Ефименко Е.В., Ефремова О.А., Ходош Э.М. Диагностические признаки для оценки риска обострений хронической обструктивной болезни легких // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016. Т. 5(226). С.15–20.
3. Котова О.О., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Шелудько Е.Г. Влияние полиморфизмов гена TRPA1 на предрасположенность к формированию бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.27–33. doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-27-33
4. Крысанов К.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. 2014. №2. С.51–57.
5. Abbott-Banner K., Poll C., Verkuyt J.M. Targeting TRP channels in airway disorders // Curr. Top. Med. Chem. 2013. Vol.13, №3. P.310–321. doi: 10.2174/1568026611313030008
6. Afonso A.S., Verhamme K.M., Sturkenboom M.C., Brusselle G.G. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival // Respir. Med. 2011. Vol.105, №12. P.1872–1884. doi: 10.1016/j.rmed.2011.06.012.
7. Alenmyr L., Uller L., Greiff L., Högestätt E.D., Zygmunt P.M. TRPV4-mediated calcium influx and ciliary activity in human native airway epithelial cells // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2014. Vol.114, №2. P.210–216. doi: 10.1111/bcpt.12135
8. Alvarez D.F., King J.A., Weber D., Addison E., Liedtke W., Townsley M.I. Transient receptor potential vanilloid 4-mediated disruption of the alveolar septal barrier: a novel mechanism of acute lung injury // Circ. Res. 2006. Vol.99, №9. P.988–995. doi: 10.1161/01.RES.0000247065.11756.19
9. Aoshiba K., Nagai A. Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke // Tob. Induc. Dis. 2003. Vol.1, №3. P.219–226. doi: 10.1186/1617-9625-1-3-219
10. Balmes J., Becklake M., Blanc P., Henneberger P., Kreiss K., Mapp C., Milton D., Schwartz D., Toren K., Viegi G., Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol.167, №5. P.787–797. doi: 10.1164/rccm.167.5.787
11. Banner K.H., Igney F., Poll C. TRP channels: emerging targets for respiratory disease // Pharmacol. Ther. 2011. Vol.130, №3. P.371–384. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.005
12. Barnes P.J., Cosio M.G. Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease // PLoS Med. 2004. Vol.1, №1. P.e20. doi: 10.1371/journal.pmed.0010020
13. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung // Thorax. 2014. Vol.9, №12. P.1080–1089. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205467
14. Belvisi M.G., Birrell M.A. The emerging role of transient receptor potential channels in chronic lung disease // Eur. Respir. J. 2017. Vol.50, №2. P.1601357. doi: 10.1183/13993003.01357-2016
15. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., Menezes A.M., Sullivan S.D., Lee T.A., Weiss K.B., Jensen R.L., Marks G.B., Gulsvik A., Nizankowska-Mogilnicka E., BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study // Lancet. 2007. Vol.370, №9589. P.741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4
16. Clapp P.W., Pawlak E.A., Lackey J.T., Keating J.E., Reeber S.L., Glish G.L., Jaspers I. Flavored e-cigarette liquids and cinnamaldehyde impair respiratory innate immune cell function // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2017. Vol.313, №2. P.L278–L292. doi: 10.1152/ajplung.00452.2016
17. Cosio M.G., Sassetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2009. Vol.360, №23. P.2445–2454. doi: 10.1056/NEJMra0804752
18. Du Q., Liao Q., Chen C., Yang X., Xie R., Xu J. The role of transient receptor potential vanilloid 1 in common diseases of the digestive tract and the cardiovascular and respiratory system // Front. Physiol. 2019. Vol.10. P.1064. doi:

10.3389/fphys.2019.01064

19. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman E.K., Balmes J.R., Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.182, №5. P.693–718. doi: 10.1164/rccm.200811-1757ST

20. Embgenbroich M., Burgdorf S. Current concepts of antigen cross-presentation // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. P.1643. doi: 10.3389/fimmu.2018.01643

21. Fang L., Gao P., Bao H., Tang X., Wang B., Feng Y., Cong S., Juan J., Fan J., Lu K., Wang N., Hu Y., Wang L. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study // *Lancet. Respir. Med.* 2018. Vol. 6, №6. P.421–430. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30103-6

22. Fleming J.S., Conway J., Bennett M.J., Tossici-Bolt L., Guy M., Blé F.X., McCrae C., Carlsson M., Bondesson E. Quantitative assessment of mucociliary clearance in smokers with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis from planar radionuclide imaging using the change in penetration index // *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2019. Vol.32, №4. P.175–188. doi: 10.1089/jamp.2017.1441

23. Foster W.M. Mucociliary transport and cough in humans // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol.15, №3. P.277–282. doi: 10.1006/pupt.2002.0351

24. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* 2018. Vol.392, №10159. P.1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7

25. Ghany M.F., Makhlouf H.A., Gaber N. Downregulation of regulatory T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relation to disease severity // *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2018. Vol.67, Is.4. P.351–355. doi: 10.4103/ejcdt.ejcdt_63_18

26. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E., Castro-Añón O., Pérez de Llano L.A. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. №13. P.1433–1439. doi: 10.2147/COPD.S159834

27. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.171, №10. P.2593–2607. doi: 10.1111/bph.12538

28. Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z., Song L., Green L., Huh J., Hacken J., Espada R., Bag R., Lewis D.E., Kheradmand F. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema // *PLoS Med.* 2004. Vol.1, №1. P.e8. doi: 10.1371/journal.pmed.0010008

29. Hamanaka K., Jian M.Y., Townsley M.I., King J.A., Liedtke W., Weber D.S., Eyal F.G., Clapp M.M., Parker J.C. TRPV4 channels augment macrophage activation and ventilator-induced lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010. Vol.299, №3. P.L353–362. doi: 10.1152/ajplung.00315.2009

30. Hasday J.D., Bascom R., Costa J.J., Fitzgerald T., Dubin W. Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke // *Chest.* 1999. Vol.115, №3. P.829–835. doi: 10.1378/chest.115.3.829

31. Jubrail J., Kurian N., Niedergang F. Macrophage phagocytosis cracking the defect code in COPD // *Biomed. J.* 2017. Vol.40, №6. P.305–312. doi: 10.1016/j.bj.2017.09.004

32. Khalil M., Babes A., Lakra R., Försch S., Reeh P.W., Wirtz S., Becker C., Neurath M.F., Engel M.A. Transient receptor potential melastatin 8 ion channel in macrophages modulates colitis through a balance-shift in TNF-alpha and interleukin-10 production // *Mucosal Immunol.* 2016. Vol.9, №6. P.1500–1513. doi: 10.1038/mi.2016.16

33. Kim M.E., Na J.Y., Lee J.S. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2018. Vol.40, №3. P.219–224. doi: 10.1080/08923973.2018.1424902

34. Lamb J.G., Romero E.G., Lu Z., Marcus S.K., Peterson H.C., Veranth J.M., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Activation of human transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) by calcium-rich particulate materials and effects on human lung cells // *Mol. Pharmacol.* 2017. Vol.92, №6. P.653–664. doi: 10.1124/mol.117.109959

35. Li J., Kanju P., Patterson M., Chew W.L., Cho S.H., Gilmour I., Oliver T., Yasuda R., Ghio A., Simon S.A., Liedtke W. TRPV4-mediated calcium influx into human bronchial epithelia upon exposure to diesel exhaust particles // *Environ. Health Perspect.* 2011. Vol.119, №6. P.784–793. doi: 10.1289/ehp.1002807

36. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011. Vol.128, №3. P.626–634. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032

37. McGarvey L.P., Butler C.A., Stokesberry S., Polley L., McQuaid S., Abdullah H., Ashraf S., McGahon M.K., Curtis T.M., Arron J., Choy D., Warke T.J., Bradding P., Ennis M., Zholos A., Costello R.W., Heaney L.G. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol.133, №3. P.704–712. P. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.016

38. Mukhopadhyay I., Gomes P., Aranake S., Shetty M., Karnik P., Damle M., Kuruganti S., Thorat S., Khairatkar-

- Joshi N. Expression of functional TRPA1 receptor on human lung fibroblast and epithelial cells // *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2011. Vol.31, №5. P.350–358. doi: 10.3109/10799893.2011.602413
39. Mukhopadhyay I., Kulkarni A., Khairatkar-Joshi N. Blocking TRPA1 in respiratory disorders: does it hold a promise? // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016. Vol.9, №4. P.E70. doi: 10.3390/ph9040070
40. Nassenstein C., Kwong K., Taylor-Clark T., Kollarik M., Macglashan D.M., Braun A., Undem B.J. Expression and function of the ion channel TRPA1 in vagal afferent nerves innervating mouse lungs // *J. Physiol.* 2008. Vol.586, №6. P.1595–1604. doi: 10.1113/jphysiol.2007.148379
41. Nie Y., Huang C., Zhong S., Wortley M.A., Luo Y., Luo W., Xie Y., Lai K., Zhong N. Cigarette smoke extract (CSE) induces transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) expression via activation of HIF1 α in A549 cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2016. Vol.99. P.498–507. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.028
42. Nilius B., Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels // *Genome Biol.* 2011. Vol.12, №3. P.218. doi: 10.1186/gb-2011-12-3-218.
43. Ninomiya Y., Tanuma S.I., Tsukimoto M. Differences in the effects of four TRPV1 channel antagonists on lipopolysaccharide-induced cytokine production and COX-2 expression in murine macrophages // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. Vol.484, №3. P.668–674. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.173
44. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D., Putcha N., Eisner M.D., Kanner R.E., Belli A.J., Christenson S., Tashkin D.P., Han M., Barr R.G., Hansel N.N., SPIROMICS Research Group. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol.191, №5. P.557–565. doi: 10.1164/rccm.201408-1407OC
45. Polverino F., Seys L.J., Bracke K.R., Owen C.A. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016. Vol.311, №4. P.L687–L695. doi: 10.1152/ajplung.00304.2016
46. Prasad P., Yanagihara A.A., Small-Howard A.L., Turner H., Stokes A.J. Secretogranin III directs secretory vesicle biogenesis in mast cells in a manner dependent upon interaction with chromogranin A // *J. Immunol.* 2008. Vol.181, №7. P.5024–5034. doi: 10.4049/jimmunol.181.7.5024
47. Rennard S.I., Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15% // *Lancet.* 2006. Vol.367, №9518. P.1216–1219. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68516-4
48. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases // *Immune Netw.* 2018. Vol.18, №4. P.e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27
49. Sabnis A.S., Reilly C.A., Veranth J.M., Yost G.S. Increased transcription of cytokine genes in human lung epithelial cells through activation of a TRPM8 variant by cold temperatures // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008. Vol.295, №1. P.L194–200. doi: 10.1152/ajplung.00072.2008
50. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // *Lancet.* 2009. Vol.374, №9691. P.733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9
51. Scheraga R.G., Abraham S., Niese K.A., Southern B.D., Grove L.M., Hite R.D., McDonald C., Hamilton T.A., Olman M.A. TRPV4 mechanosensitive ion channel regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage phagocytosis // *J. Immunol.* 2016. Vol.196, №1. P.428–436. doi: 10.4049/jimmunol.1501688
52. Schirmer L., Lamprecht B., Vollmer W.M., Allison M.J., Studnicka M., Jensen R.L., Buist A.S. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the burden of obstructive lung disease (BOLD) study // *Chest.* 2007. Vol.131, №1. P.29–36. doi: 10.1378/chest.06-0365
53. Svartengren M., Falk R., Philipson K. Long-term clearance from small airways decreases with age // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №4. P.609–615. doi: 10.1183/09031936.05.00002105
54. Tóth B.I., Benko S., Szöllosi A.G., Kovács L., Rajnavölgyi E., Bíró T. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling inhibits differentiation and activation of human dendritic cells // *FEBS Lett.* 2009. Vol.583, №10. P.1619–1624. doi: 10.1016/j.febslet.2009.04.031
55. Wang J., Yang G., Li M., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-based mechanisms underlie both the cold temperature-induced inflammatory reactions and the synergistic effect of cigarette smoke in human bronchial epithelial (16HBE) cells // *Front. Physiol.* 2019. Vol.10. P.285. doi: 10.3389/fphys.2019.00285
56. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol.134. P.229–238. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004
57. Xing H., Ling J.X., Chen M., Johnson R.D., Tominaga M., Wang C.Y., Gu J. TRPM8 mechanism of autonomic nerve response to cold in respiratory airway // *Mol. Pain.* 2008. Vol.4. P.22. doi: 10.1186/1744-8069-4-22
58. Xiong M., Wang J., Guo M., Zhou Q., Lu W. TRPM8 genetic variations associated with COPD risk in the Chinese Han population // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.11. P.2563–2571. doi: 10.2147/COPD.S109026
59. Xu M., Zhang Y., Wang M., Zhang H., Chen Y., Adcock I.M., Chung K.F., Mo J., Zhang Y., Li F. TRPV1 and TRPA1 in lung inflammation and airway hyperresponsiveness induced by fine particulate matter (PM_{2.5}) // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. Vol.2019. P.7450151. doi: 10.1155/2019/7450151

60. Yin P., Jiang C.Q., Cheng K.K., Lam T.H., Lam K.H., Miller M.R., Zhang W.S., Thomas G.N., Adab P. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study // *Lancet*. 2007. Vol.370, №9589. P.751–757. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61378-6
61. Zhao J.F., Shyue S.K., Kou Y.R., Lu T.M., Lee T.S. Transient receptor potential ankyrin 1 channel involved in atherosclerosis and macrophage-foam cell formation // *Int. J. Biol. Sci.* 2016. Vol.12, №7. P.812–823. doi: 10.7150/ijbs.15229
62. Zhu G., ICGN Investigators, Gulsvik A., Bakke P., Ghatta S., Anderson W., Lomas D.A., Silverman E.K., Pillai S.G. Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease // *Hum. Mol. Genet.* 2009. Vol.18, №11. P.2053–2062. doi: 10.1093/hmg/ddp111

REFERENCES

1. Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Stukalina E.Yu., Lazarev A.A. COPD phenotypes in Russia: characteristics and treatment. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2016; 3:20–25 (in Russian).
2. Efimenko E.V., Efremova O.A., Khodosh E.M. Diagnostic symptoms for a probabilistic risk assessment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* 2016; 5(226):15–20 (in Russian).
3. Kotova O.O., Gassan D.A., Naumov D.E., Sheludko E.G. Effect of TRPA1 gene polymorphisms on predisposition to the formation of bronchial asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2019; 73:27–33(in Russian). doi: 10.36604/1998-5029-2019-73-27-33
4. Krysanov K.S. Analysis the cost of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2014; 2:51–57 (in Russian).
5. Abbott-Banner K., Poll C., Verkuyl J.M. Targeting TRP channels in airway disorders. *Curr. Top. Med. Chem.* 2013; 13(3):310–321. doi: 10.2174/1568026611313030008
6. Afonso A.S., Verhamme K.M., Sturkenboom M.C., Brusselle G.G. COPD in the general population: prevalence, incidence and survival. *Respir. Med.* 2011; 105(12):1872–1884. doi: 10.1016/j.rmed.2011.06.012
7. Alenmyr L., Uller L., Greiff L., Högestätt E.D., Zygmunt P.M. TRPV4-mediated calcium influx and ciliary activity in human native airway epithelial cells. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2014; 114(2):210–216. doi: 10.1111/bcpt.12135
8. Alvarez D.F., King J.A., Weber D., Addison E., Liedtke W., Townsley M.I. Transient receptor potential vanilloid 4-mediated disruption of the alveolar septal barrier: a novel mechanism of acute lung injury. *Circ. Res.* 2006; 99(9):988–995. doi: 10.1161/01.RES.0000247065.11756.19
9. Aoshiba K., Nagai A. Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke. *Tob. Induc. Dis.* 2003; 1(3):219–226. doi: 10.1186/1617-9625-1-3-219
10. Balmes J., Becklake M., Blanc P., Henneberger P., Kreiss K., Mapp C., Milton D., Schwartz D., Toren K., Viegi G., Environmental and Occupational Health Assembly, American Thoracic Society. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167(5):787–797. doi: 10.1164/rccm.167.5.787
11. Banner K.H., Igney F., Poll C. TRP channels: emerging targets for respiratory disease. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130(3):371–384. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.005
12. Barnes P.J., Cosio M.G. Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS Med.* 2004; 1(1):e20. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.03.005
13. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung. *Thorax* 2014; 69(12):1080–1089. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205467
14. Belvisi M.G., Birrell M.A. The emerging role of transient receptor potential channels in chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(2):1601357. doi: 10.1183/13993003.01357-2016
15. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M., Gillespie S., Burney P., Mannino D.M., Menezes A.M., Sullivan S.D., Lee T.A., Weiss K.B., Jensen R.L., Marks G.B., Gulsvik A., Nizankowska-Mogilnicka E., BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589):741–750. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4
16. Clapp P.W., Pawlak E.A., Lackey J.T., Keating J.E., Reeber S.L., Glish G.L., Jaspers I. Flavored e-cigarette liquids and cinnamaldehyde impair respiratory innate immune cell function. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017; 313(2):L278–L292. doi: 10.1152/ajplung.00452.2016
17. Cosio M.G., Saetta M., Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(23):2445–2454. doi: 10.1056/NEJMra0804752.
18. Du Q., Liao Q., Chen C., Yang X., Xie R., Xu J. The role of transient receptor potential vanilloid 1 in common diseases of the digestive tract and the cardiovascular and respiratory system. *Front. Physiol.* 2019; 10:1064. doi: 10.3389/fphys.2019.01064
19. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman E.K.,

Balmes J.R., Committee on Nonsmoking COPD, Environmental and Occupational Health Assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(5):693–718. doi: 10.1164/rccm.200811-1757ST

20. Embgenbroich M., Burgdorf S. Current concepts of antigen cross-presentation. *Front. Immunol.* 2018; 9:1643. doi: 10.3389/fimmu.2018.01643

21. Fang L., Gao P., Bao H., Tang X., Wang B., Feng Y., Cong S., Juan J., Fan J., Lu K., Wang N., Hu Y., Wang L. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study. *Lancet. Respir. Med.* 2018; 6(6):421–430. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30103-6

22. Fleming J.S., Conway J., Bennett M.J., Tossici-Bolt L., Guy M., Blé F.X., McCrae C., Carlsson M., Bondesson E. Quantitative assessment of mucociliary clearance in smokers with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis from planar radionuclide imaging using the change in penetration index. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2019; 32(4):175–188. doi: 10.1089/jamp.2017.1441

23. Foster W.M. Mucociliary transport and cough in humans. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2002; 15(3):277–282. doi: 10.1006/pupt.2002.0351

24. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159):1736–1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7

25. Ghany M.F., Makhoul H.A., Gaber N. Downregulation of regulatory T cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease: relation to disease severity. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2018; 67(4):351–355. doi: 10.4103/ejcdt.ejcdt_63_18

26. Golpe R., Suárez-Valor M., Martín-Robles I., Sanjuán-López P., Cano-Jiménez E., Castro-Añón O., Pérez de Llano L.A. Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13:1433–1439. doi: 10.2147/COPD.S159834

27. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171(10):2593–2607. doi: 10.1111/bph.12538

28. Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z., Song L., Green L., Huh J., Hacken J., Espada R., Bag R., Lewis D.E., Kheradmand F. An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. *PLoS Med.* 2004; 1(1):e8. doi: 10.1371/journal.pmed.0010008

29. Hamanaka K., Jian M.Y., Townsley M.I., King J.A., Liedtke W., Weber D.S., Eyal F.G., Clapp M.M., Parker J.C. TRPV4 channels augment macrophage activation and ventilator-induced lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 299(3):L353–362. doi: 10.1152/ajplung.00315.2009

30. Hasday J.D., Bascom R., Costa J.J., Fitzgerald T., Dubin W. Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke. *Chest* 1999; 115(3):829–835. doi: 10.1378/chest.115.3.829

31. Jubrail J., Kurian N., Niedergang F. Macrophage phagocytosis cracking the defect code in COPD. *Biomed. J.* 2017; 40(6):305–312. doi: 10.1016/j.bj.2017.09.004

32. Khalil M., Babes A., Lakra R., Försch S., Reeh P.W., Wirtz S., Becker C., Neurath M.F., Engel M.A. Transient receptor potential melastatin 8 ion channel in macrophages modulates colitis through a balance-shift in TNF- α and interleukin-10 production. *Mucosal Immunol.* 2016; 9(6):1500–1513. doi: 10.1038/mi.2016.16

33. Kim M.E., Na J.Y., Lee J.S. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2018; 40(3):219–224. doi: 10.1080/08923973.2018.1424902

34. Lamb J.G., Romero E.G., Lu Z., Marcus S.K., Peterson H.C., Veranth J.M., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Activation of human transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) by calcium-rich particulate materials and effects on human lung cells. *Mol. Pharmacol.* 2017; 92(6):653–664. doi: 10.1124/mol.117.109959

35. Li J., Kanju P., Patterson M., Chew W.L., Cho S.H., Gilmour I., Oliver T., Yasuda R., Ghio A., Simon S.A., Liedtke W. TRPV4-mediated calcium influx into human bronchial epithelia upon exposure to diesel exhaust particles. *Environ. Health Perspect.* 2011; 119(6):784–793. doi: 10.1289/ehp.1002807

36. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011; 128(3):626–634. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032

37. McGarvey L.P., Butler C.A., Stokesberry S., Polley L., McQuaid S., Abdullah H., Ashraf S., McGahon M.K., Curtis T.M., Arron J., Choy D., Warke T.J., Bradding P., Ennis M., Zholos A., Costello R.W., Heaney L.G. Increased expression of bronchial epithelial transient receptor potential vanilloid 1 channels in patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(3):704–712.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.016

38. Mukhopadhyay I., Gomes P., Aranake S., Shetty M., Karnik P., Damle M., Kuruganti S., Thorat S., Khairatkar-Joshi N. Expression of functional TRPA1 receptor on human lung fibroblast and epithelial cells. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2011; 31(5):350–358. doi: 10.3109/10799893.2011.602413

39. Mukhopadhyay I., Kulkarni A., Khairatkar-Joshi N. Blocking TRPA1 in respiratory disorders: does it hold a promise? *Pharmaceuticals (Basel)* 2016; 9(4):E70. doi: 10.3390/ph9040070
40. Nassenstein C., Kwong K., Taylor-Clark T., Kollarik M., Macglashan D.M., Braun A., Undem B.J. Expression and function of the ion channel TRPA1 in vagal afferent nerves innervating mouse lungs. *J. Physiol.* 2008; 586(6):1595–1604. doi: 10.1113/jphysiol.2007.148379
41. Nie Y., Huang C., Zhong S., Wortley M.A., Luo Y., Luo W., Xie Y., Lai K., Zhong N. Cigarette smoke extract (CSE) induces transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) expression via activation of HIF1 α in A549 cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2016; 99:498–507. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.028
42. Nilius B., Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol.* 2011; 12(3):218. doi: 10.1186/gb-2011-12-3-218
43. Ninomiya Y., Tanuma S.I., Tsukimoto M. Differences in the effects of four TRPV1 channel antagonists on lipopolysaccharide-induced cytokine production and COX-2 expression in murine macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 484(3):668–674. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.173
44. Paulin L.M., Diette G.B., Blanc P.D., Putcha N., Eisner M.D., Kanner R.E., Belli A.J., Christenson S., Tashkin D.P., Han M., Barr R.G., Hansel N.N., SPIROMICS Research Group. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191(5):557–565. doi: 10.1164/rccm.201408-1407OC
45. Polverino F., Seys L.J., Bracke K.R., Owen C.A. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311(4):L687–L695. doi: 10.1152/ajplung.00304.2016
46. Prasad P., Yanagihara A.A., Small-Howard A.L., Turner H., Stokes A.J. Secretogranin III directs secretory vesicle biogenesis in mast cells in a manner dependent upon interaction with chromogranin A. *J. Immunol.* 2008; 181(7):5024–5034. doi: 10.4049/jimmunol.181.7.5024
47. Rennard S.I., Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367(9518):1216–1219. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68516-4
48. Roh J.S., Sohn D.H. Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. *Immune Netw.* 2018; 18(4):e27. doi: 10.4110/in.2018.18.e27.
49. Sabnis A.S., Reilly C.A., Veranth J.M., Yost G.S. Increased transcription of cytokine genes in human lung epithelial cells through activation of a TRPM8 variant by cold temperatures. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 295(1):L194–200. doi: 10.1152/ajplung.00072.2008
50. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9
51. Scheraga R.G., Abraham S., Niese K.A., Southern B.D., Grove L.M., Hite R.D., McDonald C., Hamilton T.A., Olman M.A. TRPV4 mechanosensitive ion channel regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage phagocytosis. *J. Immunol.* 2016; 196(1):428–436. doi: 10.4049/jimmunol.1501688
52. Schirmer L., Lamprecht B., Vollmer W.M., Allison M.J., Studnicka M., Jensen R.L., Buist A.S. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the burden of obstructive lung disease (BOLD) study. *Chest* 2007; 131(1):29–36. doi: 10.1378/chest.06-0365
53. Svartengren M., Falk R., Philipson K. Long-term clearance from small airways decreases with age. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(4):609–615. doi: 10.1183/09031936.05.00002105
54. Tóth B.I., Benko S., Szöllosi A.G., Kovács L., Rajnavölgyi E., Biró T. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling inhibits differentiation and activation of human dendritic cells. *FEBS Lett.* 2009; 583(10):1619–1624. doi: 10.1016/j.febslet.2009.04.031
55. Wang J., Yang G., Li M., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-based mechanisms underlie both the cold temperature-induced inflammatory reactions and the synergistic effect of cigarette smoke in human bronchial epithelial (16HBE) cells. *Front. Physiol.* 2019; 10:285. doi: 10.3389/fphys.2019.00285
56. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004
57. Xing H., Ling J.X., Chen M., Johnson R.D., Tominaga M., Wang C.Y., Gu J. TRPM8 mechanism of autonomic nerve response to cold in respiratory airway. *Mol. Pain* 2008; 4:22. doi: 10.1186/1744-8069-4-22
58. Xiong M., Wang J., Guo M., Zhou Q., Lu W. TRPM8 genetic variations associated with COPD risk in the Chinese Han population. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11:2563–2571. doi: 10.2147/COPD.S109026
59. Xu M., Zhang Y., Wang M., Zhang H., Chen Y., Adcock I.M., Chung K.F., Mo J., Zhang Y., Li F. TRPV1 and TRPA1 in lung inflammation and airway hyperresponsiveness induced by fine particulate matter (PM2.5). *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019:7450151. doi: 10.1155/2019/7450151
60. Yin P., Jiang C.Q., Cheng K.K., Lam T.H., Lam K.H., Miller M.R., Zhang W.S., Thomas G.N., Adab P. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007;

370(9589):751–757. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61378-6

61. Zhao J.F., Shyue S.K., Kou Y.R., Lu T.M., Lee T.S. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Channel Involved in Atherosclerosis and Macrophage-Foam Cell Formation. *Int. J. Biol. Sci.* 2016; 12(7):812–823. doi: 10.7150/ijbs.15229

62. Zhu G., ICGN Investigators, Gulsvik A., Bakke P., Ghatta S., Anderson W., Lomas D.A., Silverman E.K., Pillai S.G. Association of TRPV4 gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18(11):2053–2062. doi: 10.1093/hmg/ddp111

Информация об авторах:

Ивана Юрьевна Сугайло, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук., зав. лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

Author information:

Ivana Yu. Sugaylo, PhD Postgraduate student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Denis E. Naumov, MD, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Поступила 11.11.2019
Принята к печати 9.12.2019

Received November 11, 2019
Accepted December 9, 2019

Подписано к печати 16.12.2019. Дата выхода из печати 30.12.2019. Дата выхода в свет: 30.12.2019. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 15,1. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н. Одириев. Свободная цена.