

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

# **БЮЛЛЕТЕНЬ**

## **ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ**

*Выпуск 76*

**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 2020

## 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](mailto:bulleten.fpd@mail.ru); [dncfpd@dncfpd.ru](mailto: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 76*

**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 2020

## 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](mailto:bulleten.fpd@mail.ru); [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

<http://cfpd.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Ю.М.Перельман, В.П.Самсонов.* Хронические респираторные заболевания: эпидемиологический мониторинг и профилактика..... 8
- Е.Ю.Афанасьева, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман.* Влияние влажности окружающей среды на клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы..... 19
- И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр, Ю.В.Квасникова, Н.В.Лоскутова.* Влияние комплексной терапии на показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких..... 27
- А.В.Тетенева, К.Ф.Тетенев, Т.Н.Бодрова, И.Д.Беспалова, В.В.Ларченко, Н.А.Сердюков, К.В.Потапов.* Диагностическое значение эластического сопротивления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких..... 34
- О.А.Абулдинова, О.Б.Приходько, В.В.Войцеховский, Н.Д.Гоборов.* Оценка контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых лиц молодого возраста..... 41
- А.А.Синюк, В.В.Войцеховский.* Особенности пневмоний у пациентов с гемобластомами в Амурской области..... 46
- О.В.Кожарская, О.В.Островская, М.А.Власова, Е.Б.Наговицына.* Внутриутробная инфекция в структуре причин перинатальной смертности..... 54
- И.Н.Гориков, И.А.Андриевская.* Системный воспалительный ответ при обострении цитомегаловирусной инфекции у женщин во втором триместре беременности..... 62

## CONTENTS

### ORIGINAL RESEARCH

- V.P.Kolosov, L.G.Manakov, J.M.Perelman, V.P.Samsonov.* Chronic respiratory diseases: epidemiological monitoring and prevention
- E.Yu.Afanas'eva, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman.* Influence of environmental humidity on clinical and functional features of the course of asthma
- I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar, Yu.V.Kvasnikova, N.V.Loskutova.* Effect of complex therapy on indicators of intracardiac hemodynamics in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease
- A.V.Teteneva, K.F.Tetenev, T.N.Bodrova, I.D.Bespalova, V.V.Larchenko, N.A.Serdyukov, K.V.Potapov.* Diagnostic value of elastic resistance of the lungs in asthma and COPD
- O.A.Abuldinova, O.B.Prikhodko, V.V.Voytsekhovskiy, N.D.Goborov.* Assessment of the contour analysis of the photoplethysmogram in healthy individuals of young age
- A.A.Sinyuk, V.V.Voytsekhovskiy.* Features of pneumonia in patients with hemoblastosis in the Amur Region
- O.V.Kozharskaya, O.V.Ostrovskaya, M.A.Vlasova, E.B.Nagovitsyna.* Intrauterine infection within the causes of perinatal mortality
- I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya.* Systemic inflammatory response in exacerbation of cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy

*Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская.* Роль продуктов перекисного окисления липидов в развитии железодефицитной анемии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра..... 68

*И.А.Андриевская, И.Н.Гориков, Л.М.Сомова, Н.А.Ишутина, А.Н.Одиреев, И.В.Довжикова, Л.Г.Нахамчен, Н.Н.Дорофиевко, Е.И.Карапетян.* Ультразвуковая и биохимическая характеристика гепатобилирной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших доношенных новорожденных.. 74

*Н.В.Симонова, В.А.Доровских, М.А.Котельникова, М.А.Штарберг, А.В.Моталыгина, К.А.Шевчук, И.С.Игнатова, М.А.Кабар.* Сравнительная эффективность реамберина и цитофлавина в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных ультрафиолетовым облучением..... 80

#### НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

*Ю.В.Вахненко, О.Н.Бруева, И.Е.Доровских, Д.С.Поляков, А.В.Олексик, В.А.Шабуров.* Случай диагностики позднего постперикардотомного синдрома после аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования..... 87

#### ОБЗОРЫ

*Е.Г.Шелудько, Д.Е.Наумов.* ГАМК и ее роль в регуляции тонуса дыхательных путей. 97

*С.С.Целуйко, В.О.Деревянная.* Роль экзосом в патогенезе легочных заболеваний (обзор литературы)..... 107

*С.В.Зиновьев, Н.Г.Плехова, И.В.Радков, В.Б.Шуматов.* Нейрогенная дисфункция дыхательной системы при черепно-мозговой травме..... 118

*N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya.* The role of lipid peroxidation products in the development of iron deficiency anemia in cytomegalovirus infection in pregnant women of the first trimester

*I.A.Andrievskaya, I.N.Gorikov, L.M.Somova, N.A.Ishutina, A.N.Odireev, I.V.Dovzhikova, L.G.Nakhmchen, N.N.Dorofienko, E.I.Karapetyan.* Ultrasonic and biochemical characteristics of the hepatobiliary system in congenital cytomegalovirus infection in dead full-term infants

*N.V.Simonova, V.A.Dorovskikh, M.A.Kotelnikova, M.A.Shtarberg, A.V.Motalygina, K.A.Shevchuk, I.S.Ignatova, M.A.Kabar.* Comparative effectiveness of reamberin and cytoflavin in correction of lipid peroxidation processes induced by ultraviolet radiation

#### SELECTED REPORTS

*Yu.V.Vakhnenko, O.N.Bruyeva, I.E.Dorovskikh, D.S.Polyakov, A.V.Oleksik, V.A.Shaburov.* Case of diagnosis of late postpericardiotomy syndrome after aortocoronary and mammary coronary bypass

#### REVIEWS

*E.G.Sheludko, D.E.Naumov.* GABA and its role in the regulation of the airway tone

*S.S.Tseluyko, V.O.Derevyannaya.* Role of exosomes in pathogenesis of pulmonary diseases (review)

*S.V.Zinoviev, N.G.Plekhova, I.V.Radkov, V.B.Shumatov.* Neurogenic dysfunction of the respiratory system in traumatic brain injury

*К.В.Берёза, И.В.Жуковец, И.А.Андриевская.*  
Осложнения беременности, родов и со-  
стояние новорожденных у женщин с  
пневмониями (обзор литературы)..... 126

*K.V.Bereza, I.V.Zhukovets, I.A.Andrievskaya.*  
Complications of pregnancy, childbirth and  
condition of newborns in women with  
pneumonia (review)

#### ***ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ***

Михаил Тимофеевич Луценко. К 90-летию  
со дня рождения..... 133

#### ***MEMORIES***

Mikhail T. Lutsenko. To the 90<sup>th</sup> birthday

УДК 616.21/.22-036.12:616-036.22-084

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-8-18

## ХРОНИЧЕСКИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ПРОФИЛАКТИКА

В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Ю.М.Перельман, В.П.Самсонов

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Провести анализ эпидемиологического мониторинга заболеваемости хроническими респираторными заболеваниями на территории Российской Федерации, Дальневосточного федерального округа и Амурской области, позволяющий оценить уровни и региональные особенности распространения патологии среди населения и территориальных образований, динамику заболеваемости и эффективность профилактических мероприятий. **Материалы и методы.** Для организации исследования использованы методы структурного, сравнительного и корреляционного анализа, статистические и информационно-аналитические методы, базы данных Министерства здравоохранения РФ и Федеральной службы государственной статистики, и результаты собственных эпидемиологических исследований, проведенных с использованием методов социологического и клинично-функционального скрининга. **Результаты.** Эпидемиологический анализ показывает, что хронические респираторные заболевания широко распространены в популяции взрослого населения и оказывают влияние на состояние трудоспособности и качество жизни человека. Однако уровень их регистрации в системе государственного статистического мониторинга имеет значительные различия в субъектах Российской Федерации, что определяется не только зависимостью от степени влияния их факторов риска, но и уровнем доступности и качества медицинской помощи, детерминированных социально-экономическими условиями среды обитания. Вместе с тем, в последние годы на территории Российской Федерации в целом и Амурской области в частности, достигнуты определенные положительные изменения в сфере повышения эффективности медицинской помощи больным хроническими респираторными заболеваниями, проявляющихся повышением уровня их диагностики и выявления патологии на ранних стадиях развития. За период с 2005 года показатели первичной и общей заболеваемости взрослого населения хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей увеличились на 29,9%, а на территории Амурской области – на 31,2%. Уровень смертности населения на территории региона по причине хронических заболеваний нижних дыхательных путей за период с 2005 по 2017 годы снизился на 25,3%.

**Ключевые слова:** заболеваемость и смертность населения, хронические респираторные заболевания, факторы риска заболеваний, эпидемиологический мониторинг и скрининг заболеваний, профилактика заболеваний, регионы Российской Федерации, Дальневосточный федеральный округ, Амурская область.

## CHRONIC RESPIRATORY DISEASES: EPIDEMIOLOGICAL MONITORING AND PREVENTION

V.P.Kolosov, L.G.Manakov, J.M.Perelman, V.P.Samsonov

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

**SUMMARY. Aim.** An analysis of the epidemiological monitoring of the incidence of chronic respiratory diseases in the Russian Federation, the Far Eastern Federal District and the Amur Region is carried out, allowing to assess the levels and regional characteristics of the spread of pathology among the population and territorial entities, the dynamics of morbidity and the effectiveness of preventive measures. **Materials and methods.** In order to organize the study, the methods

### Контактная информация

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел.: 8-914-589-00-66; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Leonid G. Manakov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation; phone: 8-914-589-00-66; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

### Для цитирования:

Колосов В.П., Манаков Л.Г., Перельман Ю.М., Самсонов В.П. Хронические респираторные заболевания: эпидемиологический мониторинг и профилактика // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С. 8–18. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-8-18

### For citation:

Kolosov V.P., Manakov L.G., Perelman J.M., Samsonov V.P. Chronic respiratory diseases: epidemiological monitoring and prevention. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):8–18 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-8-18

of structural, comparative and correlation analysis, statistical and informational-analytical methods, databases of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal State Statistics Service and the results of their own epidemiological studies conducted using sociological and clinical-functional screening methods were used. **Results.** Epidemiological analysis shows that chronic respiratory diseases are widespread among the adult population and affect the ability to work and the quality of life of a person. However, the level of their registration in the state statistical monitoring system has significant differences in the constituent entities of the Russian Federation, which is determined not only by the degree of influence of their risk factors, but also by the level of accessibility and quality of medical care determined by the socio-economic conditions of the environment. At the same time, in recent years, in the Russian Federation as a whole, and in the Amur Region in particular, certain positive changes have been achieved in increasing the efficiency of medical care for patients with chronic respiratory diseases, manifested by an increased level of their diagnosis and detection of pathology in the early stages of development. Since 2005, the rates of primary and general adult morbidity in chronic lower respiratory diseases have increased by 29.9%, and in the Amur Region – by 31.2%. The mortality rate in the region due to chronic lower respiratory tract diseases decreased by 25.3% between 2005 and 2017..

*Key words: morbidity and mortality, chronic respiratory diseases, risk factors for disease, epidemiological monitoring and screening of diseases, disease prevention, regions of the Russian Federation, Far Eastern Federal District, Amur region.*

Социальной направленностью проводимых в Российской Федерации (РФ) структурных преобразований в здравоохранении является разработка эффективно действующей системы контроля и мониторинга социальных индикаторов, измерение и анализ которых дают возможность: оценивать медицинские, экономические и социальные проблемы общества; анализировать медико-социальное состояние субъектов территориальной системы здравоохранения; принимать научно обоснованные управленческие решения в системе охраны здоровья населения [1]. В этой связи, управление здоровьем населения требует учета факторов различной природы (медико-биологической, социально-экономической и др.).

Несомненно, что большая часть этих вопросов вполне может быть решена при использовании информационной базы, которую предоставляет государственная система мониторинга. Эти данные являются важнейшими в процессе управления здоровьем населения и широко используются в качестве основных критериев в принятии управленческих решений. При этом одними из важнейших показателей в системе социально-гигиенического мониторинга, характеризующих состояние здоровья, а также уровень организации и качество лечебно-профилактической деятельности учреждений здравоохранения, являются показатели заболеваемости населения.

Вместе с тем, дополнительным источником информации для характеристики эпидемиологических процессов в пульмонологии служат результаты исследований с использованием методов социологического и клинко-функционального скрининга, позволяющие выявить скрытые, либо недиагностированные случаи хронических заболеваний и, следовательно, уточнить истинные параметры распространенности тех или иных заболеваний. В этой связи, результаты комплексной оценки заболеваемости населения хроническими респираторными заболеваниями, изучение их региональных особенностей во взаимосвязи с реальными факторами риска и динамики во времени, будут представлять значительный научный и практический

интерес.

### Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач и организации исследования проведен комплекс эпидемиологических, социологических, клинко-функциональных и статистических исследований. Использованы методы: эпидемиологического анализа и мониторинга; клинко-функционального и социологического скрининга, математические; информационно-аналитические; структурного, сравнительного и корреляционного анализа. Для оценки связи между отдельными явлениями и признаками использованы коэффициенты ассоциации Д.Юла (Ка) и коэффициенты контингенции К.Пирсона (Кк), коэффициенты ранговой корреляции Спирмена, характеризующие тесноту их связи [2].

В рамках формирования информационной системы мониторинга респираторного здоровья населения и в целях изучения истинной распространенности заболеваний среди различных профессиональных и демографических групп населения, в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания выполняется программа клинко-эпидемиологических исследований респираторного здоровья населения Амурской области (АО) на 2009-2020 годы. А в период с 2010 по 2013 годы на его базе был реализован исследовательский проект по участию в программе ВОЗ-GARD по протоколу «Эпидемиология хронических заболеваний органов дыхания и факторов риска их развития во взрослой популяции с оценкой эффективности образовательных программ на ведение пациентов с респираторной патологией в первичном звене здравоохранения» [3, 4].

В этой связи, эпидемиологическая оценка хронических респираторных заболеваний проведена по данным государственного статистического мониторинга заболеваемости населения РФ за 2005-2017 годы. Для этого были использованы базы данных Министерства здравоохранения РФ, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, Федеральной службы государственной статистики РФ (Росстат) [5].

Исследования по оценке эпидемиологических особенностей распространения хронических респираторных заболеваний и факторов их риска на территории АО проведены в рамках реализации международного исследовательского проекта BO3-GARD на базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания по данным анкеты GARD [4]. Основными методами, используемыми при реализации данного фрагмента исследования, являлись интервьюирование и исследование функции внешнего дыхания (спирометрия). Метод включения респондентов в исследование – кластерная географическая рандомизация, предусматривающий репрезентативную выборку.

Анализ полученной информации осуществлялся с использованием относительных и средних величин, коэффициентов соотношения. При анализе результатов эпидемиологических исследований использованы следующие показатели и единицы их измерения [2]: заболеваемость, первичная заболеваемость (совокупность вновь возникших заболеваний за календарный год), на 100 000 населения; общая заболеваемость (распространенность зарегистрированных заболеваний как вновь возникших, так и ранее существовавших при первичном обращении в календарном году), на 100 000 населения; структура заболеваемости, в процентах. Для анализа и обработки статистической информации использованы современные информационные системы и компьютерные программы. На основе программного пакета Microsoft Excel (2016) создана база данных и

произведены необходимые расчеты. Для расчета средних стандартных ошибок показателей использован доверительный 95% интервал (достоверность различий между значениями сравниваемых параметров принималась во внимание при уровне значимости  $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа показывают, что структура хронических форм болезней респираторной системы является разнообразной в зависимости от вида заболеваемости, возрастных контингентов населения и региональных особенностей (табл. 1). В частности, если на территории РФ и Дальневосточного федерального округа (ДФО) доля хронических заболеваний верхних дыхательных путей (хронический фарингит, синусит, аллергический ринит) в структуре первичной заболеваемости совокупного населения составляет 66-67%, то на территории АО увеличивается до 73,5%. А в структуре общей заболеваемости, особенно взрослых контингентов населения, снижается доля хронических заболеваний верхних дыхательных путей (ХЗВДП) и увеличивается удельный вес хронических заболеваний нижних дыхательных путей (ХЗНДП), составляющий от 56 до 62%. Среди них: хронический бронхит, бронхиальная астма и ХОБЛ, соотношение которых также является различным в зависимости от вида регистрируемой заболеваемости, возраста и региона проживания (табл. 2).

Таблица 1

### Структура хронических респираторных заболеваний (%)

ХРЗ	Первичная заболеваемость						Общая заболеваемость					
	Совокупное население			Взрослое население			Совокупное население			Взрослое население		
	РФ	ДФО	АО	РФ	ДФО	АО	РФ	ДФО	АО	РФ	ДФО	АО
ХЗВДП	66,9	66,2	73,5	53,1	46,4	51,4	46,8	48,7	52,4	38,2	37,5	43,8
ХЗНДП	33,1	33,8	26,5	46,9	53,6	48,6	53,2	51,3	47,6	61,8	62,5	56,2
Сумма	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 2

### Структура хронических заболеваний нижних дыхательных путей (%)

Нозологические формы БОД	Социально-экономические и социально-демографические факторы		
	Плотность населения	Уровень бедности населения	Валовой региональный продукт
Пневмония	$r=0,5421$	$r=-0,5818$	$r=0,1305$
Бронхит хронический	$r=-0,0517$	$r=-0,6161$	$r=0,7217$
Бронхиальная астма	$r=0,0245$	$r=0,3857$	$r=-0,0104$
ХОБЛ	$r=-0,1578$	$r=-0,4483$	$r=0,3422$
Болезни органов дыхания	$r=-0,3801$	$r=-0,3680$	$r=0,5345$

Симптомы хронических респираторных заболеваний являются одной из основных причин обращений населения за медицинской помощью, которые, как показали результаты исследований, имеются у 33,6% жителей АО. При этом в популяции взрослого населения жалобы на кашель, постоянно или периодически, отмечают  $30,3 \pm 1,6\%$ , выделение мокроты –  $22,0 \pm 1,4\%$ , свистящее дыхание (хрипы в груди) –  $30,0 \pm 1,6\%$ , одышку –  $34,5 \pm 1,6\%$  респондентов.

Выявлено, что частота распространения симптомов хронических респираторных заболеваний тесно коррелирует с увеличением возраста респондентов (рис. 1). Например, если кашель в возрастной группе респондентов 20-29 лет наблюдается в 17,1% случаев, то в возрастной группе 70 лет и старше – в 2,6 раза чаще ( $45,0\%$ ,  $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ), выделение мокроты, соответственно, в 3,7 раза чаще ( $10,8$  и  $40,0\%$ ,  $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ),

свистящее дыхание – в 2,0 раза чаще ( $21,2$  и  $42,5\%$ , соответственно), одышка – в 5,5 раза чаще ( $11,7$  и  $65,0\%$ , соответственно,  $p<0,05$ ).

Кашель, являясь наиболее частым признаком хронических респираторных заболеваний, имеет характерные особенности и большинстве случаев сочетается с другими респираторными симптомами. Например, в 72,0% кашель является продуктивным и сопровождается выделением мокроты; у 61,6% респондентов, предъявляющих жалобы на кашель, наблюдается свистящее дыхание (хрипы в груди) и у 56,2% – одышка. При этом коэффициенты ассоциации Д.Юла (Ка) и коэффициенты контингенции К.Пирсона (Кк), характеризующие тесноту связи между признаками, наиболее значимы при характеристике связи между кашлем и одышкой ( $Ka=0,585$ ,  $Kk=0,300$ ), между кашлем и свистящим дыханием ( $Ka=0,785$ ,  $Kk=0,456$ ).

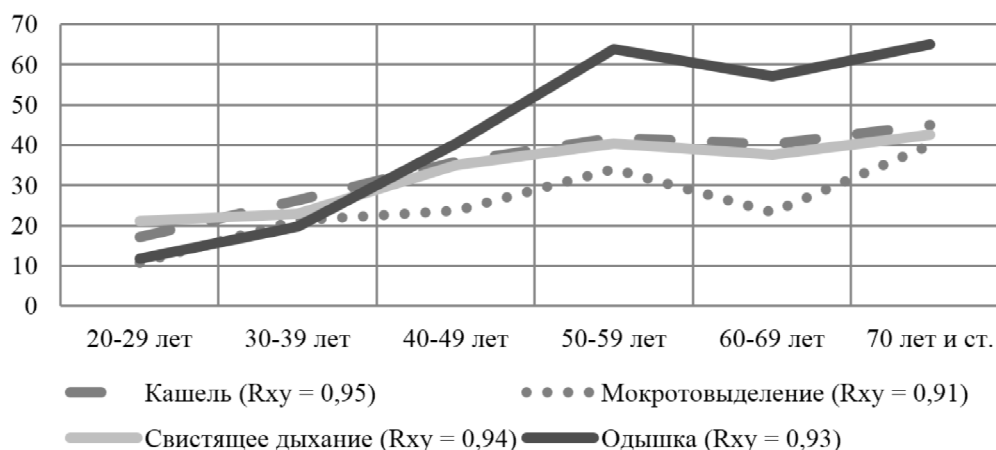


Рис. 1. Зависимость частоты распространения основных симптомов хронических респираторных заболеваний от возраста пациентов (исследовательский проект BO3-GARD, Амурская область, %).

Анализ распространения основных признаков респираторных заболеваний, обуславливающих жалобы пациентов и мотивацию их обращения за медицинской помощью, как и уровень регистрируемой заболеваемости в системе государственного статистического мониторинга, свидетельствуют о сопряженности с природно-климатическими, социально-демографическими и социально-экономическими факторами внешней среды, определяющими уровень и параметры их различий [6]. В частности, гендерные различия показателей распространенности симптомов респираторных заболеваний наиболее значимы при оценке уровня распространенности кашля ( $25,2\%$  среди мужчин и  $34,3\%$  среди женщин,  $p<0,05$ ), одышки ( $18,4\%$  среди мужчин и  $47,3\%$  среди женщин,  $p<0,05$ ), так же, как и распространенность кашля среди жителей города более существенная, по сравнению с жителями села, который среди жителей города наблюдается на 25,0% чаще, чем среди жителей сельской местности. Различия частоты распространения всех основных признаков респираторных заболеваний (кашель, выделение мокроты, свистящее дыхание и одышка) обусловлены и миграционным статусом респондентов, в частности,

их доля среди мигрантов на 30-40% больше, чем среди коренных жителей региона. При этом коэффициенты корреляции более значимы при оценке степени влияния социально-экономических факторов (уровень бедности и валовой региональный продукт) на уровень распространенности хронических респираторных заболеваний (табл. 3).

Дополнительным аргументом влияния факторов внешней среды на уровень распространенности хронических респираторных заболеваний является диапазон показателей между минимальными и максимальными значениями показателей заболеваемости хроническими бронхолегочными заболеваниями в различных субъектах ДФО, который достигает еще более значимых величин, значительно превышающих уровень территориальных диспропорций заболеваемости БОД в целом – в 5,5 раза [7]. При этом уровень хронических заболеваний нижних дыхательных путей на территории АО (рис. 2) как в целом, так и по отдельным нозологическим формам находится значительно ниже федеральных значений показателей заболеваемости (в 1,8 раза), особенно хроническим бронхитом (в 2 раза) и ХОБЛ (на 43%).

Таблица 3

**Коэффициенты корреляции зависимости регистрируемой первичной заболеваемости болезнями органов дыхания (БОД) и социально-экономических факторов на территории ДФО**

Нозологические формы БОД	Социально-экономические и социально-демографические факторы		
	Плотность населения	Уровень бедности населения	Валовой региональный продукт
Пневмония	$r=0,5421$	$r=-0,5818$	$r=0,1305$
Бронхит хронический	$r=-0,0517$	$r=-0,6161$	$r=0,7217$
Бронхиальная астма	$r=0,0245$	$r=0,3857$	$r=-0,0104$
ХОБЛ	$r=-0,1578$	$r=-0,4483$	$r=0,3422$
Болезни органов дыхания	$r=-0,3801$	$r=-0,3680$	$r=0,5345$



Рис. 2. Сравнительная оценка показателей первичной заболеваемости населения хроническим бронхитом, бронхиальной астмой и ХОБЛ на территориях АО, ДФО и РФ (2017 г., на 100 000 жителей).

В настоящее время методы профилактики и контроля над многими хроническими заболеваниями достаточно хорошо разработаны. Это, прежде всего, своевременная диагностика заболеваний и устранение факторов их риска. Так же, как и факторы риска хронических респираторных заболеваний, определены и предложены эффективные меры по их предотвращению. Причинами возникновения предупреждаемых заболеваний респираторной системы являются: табакокурение, воздушные поллютанты в помещениях и загрязнение атмосферного воздуха, аллергены, профессиональные агенты (сенситизаторы).

В результате эпидемиологической оценки факторов риска респираторной патологии среди взрослого населения АО установлено, что они широко распространены (39%) и могут оказывать существенное влияние на формирование уровней заболеваемости населения. Так, например, на вопрос: «Работали ли Вы в условиях пылевого загрязнения более одного года?» положительный ответ дали 22,3% опрошенных. При этом, рас-

пространенность профессиональных вредностей значительно выше среди лиц мужского пола (29,1%), чем женского – 16,8% ( $p<0,05$ ) и среди жителей города (22,9%) по сравнению с жителями села – 19,4% ( $p<0,05$ ). Профессиональная работа в условиях пылевого загрязнения оказывает наиболее значимое влияние на формирование многих симптомов хронических респираторных заболеваний, которые при отсутствии данного фактора наблюдаются в 2 раза реже (рис. 3).

Однако одним из самых распространенных факторов риска патологии органов дыхания является курение табака. В популяции взрослого населения доля курящих табак составляет 40,2%, в том числе 58,5% – среди мужчин и 25,8% – среди женщин (табл. 4). При этом наибольшая распространенность табакокурения наблюдается в возрастной группе населения 30-39 лет, удельный вес курящих в которой достигает 50,8% и среди жителей города, по сравнению с сельскими жителями.

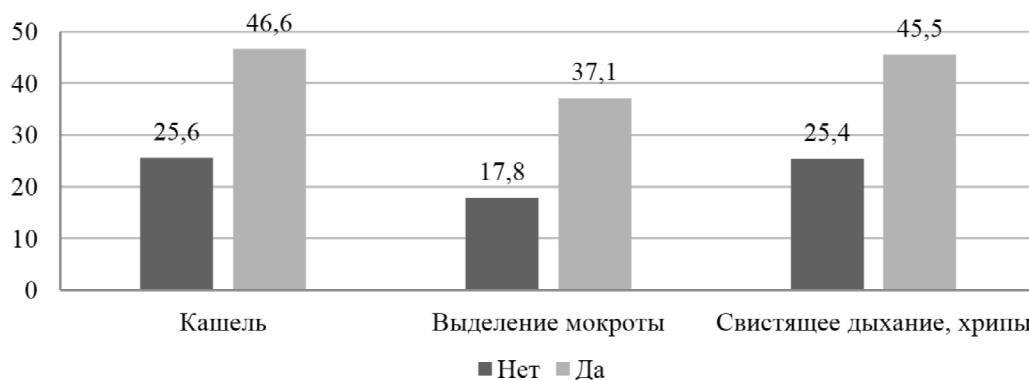


Рис. 3. Зависимость распространения симптомов хронических респираторных заболеваний от профессиональной деятельности в условиях пылевого загрязнения воздушной среды (исследовательский проект BO3-GARD, Амурская область, %).

Таблица 4

Распространенность табакокурения в различных гендерных и возрастных группах населения (исследовательский проект BO3-GARD, социологический опрос, Амурская область, %)

Возраст	Пол					
	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Курили	Курят сейчас	Курили	Курят сейчас	Курили	Курят сейчас
20-29 лет	52,2	38,9	33,0	23,9	42,8	31,5
30-39 лет	62,1	44,2	38,6	26,1	50,8	35,5
40-49 лет	61,4	38,6	27,0	17,6	42,0	26,7
50-59 лет	68,3	26,8	20,0	13,0	34,0	17,0
60-69 лет	54,2	16,7	16,7	9,4	23,4	10,4
70 лет и ≥	55,0	10,0	-	-	27,5	5,0
Всего	58,5	35,9	25,8	17,7	40,2	25,8

Табакокурение, являясь агрессивным фактором риска формирования хронических респираторных заболеваний, наиболее весомое значение оказывает на такие их проявления, как кашель и выделение мокроты при кашле, хрипы в груди, увеличивая долю лиц,

предъявляющих эти жалобы, в 2-3 раза, по сравнению с не курившими никогда, за исключением одышки, проявления которой могут быть обусловлены не только заболеваниями дыхательной системы (рис. 4).

Вопрос: курили ли Вы когда-нибудь (не менее, чем 20 пачек сигарет за всю жизнь или не менее 1 сигареты в день в течение года?)

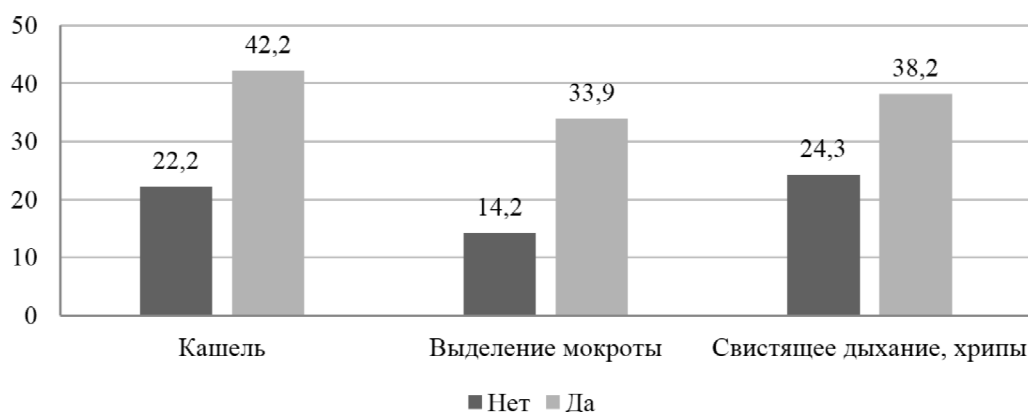


Рис. 4. Зависимость распространения симптомов хронических респираторных заболеваний от курения табака (исследовательский проект BO3-GARD, Амурская область, %).

Одним из распространенных, но недостаточно изученных факторов риска хронических респираторных заболеваний является использование открытого огня для отопления помещений и приготовления пищи. В АО открытый огонь для отопления используют 13,6% населения, при этом в сельской местности эта доля населения возрастает до 44,5%, что в 7,2 раза выше удельного веса городских жителей, использующих открытый огонь для отопления – 6,2% ( $p<0,05$ ). И 9,2% населения (в сельской местности – 14,8%) используют открытый огонь для приготовления пищи. При этом использование открытого огня при отоплении помещений и приготовлении пищи оказывают существенное влияние на различные проявления хронических респираторных заболеваний, значительно повышая риск их появления (рис. 5).

**Вопрос: используете ли Вы открытый огонь для отопления жилых помещений?**



Рис. 5. Зависимость распространения симптомов хронических респираторных заболеваний от использования открытого огня при отоплении помещений (исследовательский проект BO3-GARD, Амурская область, %).

Корреляционный анализ показателей распространенности БОД (по анамнестическим данным) и факторов их риска позволил выявить степень их влияния на частоту развития патологических состояний в популяции взрослого населения АО. В частности, профессиональные вредности (работа в условиях пылевого загрязнения более 1 года) увеличивает риск развития эмфиземы легких более чем в 3 раза, бронхиальной астмы – на 73,8%, хронического бронхита – на 30,3%. Использование открытого огня при отоплении помещений и приготовлении пищи увеличивает риск развития и прогрессирования БОД, в частности бронхиальной астмы – на 62,2%, хронического бронхита – на 53,8%, ( $p<0,05$ ). При этом коэффициенты ассоциации Д.Юла и контингентности К.Пирсона являются наиболее значимыми при характеристике взаимосвязей: бронхиальная астма и пыль ( $K_a=0,287$ ), бронхиальная астма и использование открытого огня для отопления помещений ( $K_a=0,278$ ), хронический бронхит и использование открытого огня при приготовлении пищи ( $K_a=0,324$ ,  $K_k=0,136$ ).

Таким образом, установлена зависимость уровня распространенности симптомов хронических респираторных заболеваний (кашель, выделение мокроты, свистящее дыхание, одышка) от факторов их риска, которые оказывают прямое влияние на их формирование и прогрессирование. При этом наиболее высокие коэффициенты ассоциации ( $K_a$ ) и коэффициенты контингентности ( $K_k$ ), характеризующие силу их взаимосвязи, наблюдаются при оценке влияния табакокурения на кашель ( $K_a=0,439$ ,  $K_k=0,208$ ) и продуцирование мокроты при кашле ( $K_a=0,510$ ,  $K_k=0,231$ ); пылевого загрязнения на возникновение кашля ( $K_a=0,435$ ) и свистящего дыхания, хрипов в груди ( $K_a=0,420$ ); использование открытого огня при отоплении помещений на кашель ( $K_a=0,356$ ), выделение мокроты ( $K_a=0,338$ ) и одышки ( $K_a=0,423$ ). АО

Результаты социологического скрининга показывают, что 4,9% респондентов дают положительный ответ на вопрос: «Говорил ли Вам когда-нибудь доктор, что у Вас бронхиальная астма?». А 21,1% респондентов дают положительный ответ на вопрос: «Говорил ли Вам когда-нибудь доктор, что у Вас хронический бронхит?», из них 13,3% свидетельствуют, что это заболевание беспокоит их и в настоящее время. Среди жителей, проживающих в сельской местности, первые признаки заболевания хроническим бронхитом возникают в молодом возрасте (в 71,4% случаев диагноз впервые установлен в возрасте до 40 лет). При этом результаты клинико-функционального эпидемиологического скрининга свидетельствуют, что уровень распространения бронхиальной астмы и ХОБЛ на территории АО составляет, соответственно, 32,5% и 50,0%, а в РФ – 41,0% и 48,0%.

На фоне роста показателей заболеваемости БОД и их удельного веса в структуре общей заболеваемости населения, обусловленного в основном острыми респираторными заболеваниями, на территории АО и РФ

в целом до 2005 года наблюдалась стабилизация показателей хронических заболеваний бронхов и легких, а по некоторым нозологическим формам даже тенденция их снижения, темп которого за период с 1990 года по уровню показателей регистрируемой заболеваемости хроническим бронхитом составил на территории РФ 2,5%, а на территории АО – 20,1%. Данное соотношение уровней заболеваемости хроническими респираторными заболеваниями и их динамика могут быть обусловлены не истинным снижением уровня этой патологии в популяции жителей региона, а снижением уровня обращаемости населения за медицинской помощью по причине различных мотивационных механизмов и условий доступности в ее предоставлении, в результате которых значительная доля пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания не попадает в зону внимания общепрофильных и специализированных медицинских служб [8].

Следовательно, показатели государственного статистического мониторинга в области респираторного здоровья населения, основанные на данных регистрации обращаемости за медицинской помощью, не отражают объективной картины эпидемиологической ситуации, что доказано в ходе реализации проекта мно-

гоцентрового эпидемиологического исследования, проводимого в рамках проекта WHO-GARD на территории АО. В частности, градиент показателей распространенности ХОБЛ по данным Росстата и эпидемиологического скрининга в популяции РФ составляет 8,5 раза, а среди населения АО – 10,4 раза, а распространенности бронхиальной астмы, соответственно, 4,3 и 4,4 раза ( $p < 0,05$ ). При этом истинные значения показателей распространенности ХОБЛ на территории области на 4,0% выше, чем в целом в РФ, а бронхиальной астмы – на 20,8% ниже по сравнению с федеральным уровнем [3, 4].

И только в последние годы (2005-2017) уровень хронических заболеваний бронхолегочной системы в целом начинает возрастать и не только за счет бронхиальной астмы, что свидетельствует о повышении качества диагностики заболеваний и улучшении их выявления в условиях реальной клинической практики (рис. 6, 7). При этом уровень регистрируемой заболеваемости хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей взрослого населения на территории области увеличился за этот период на 31,2%, в большей степени за счет бронхиальной астмы (на 45,6%) и в меньшей – за счет ХОБЛ (на 20,6%).

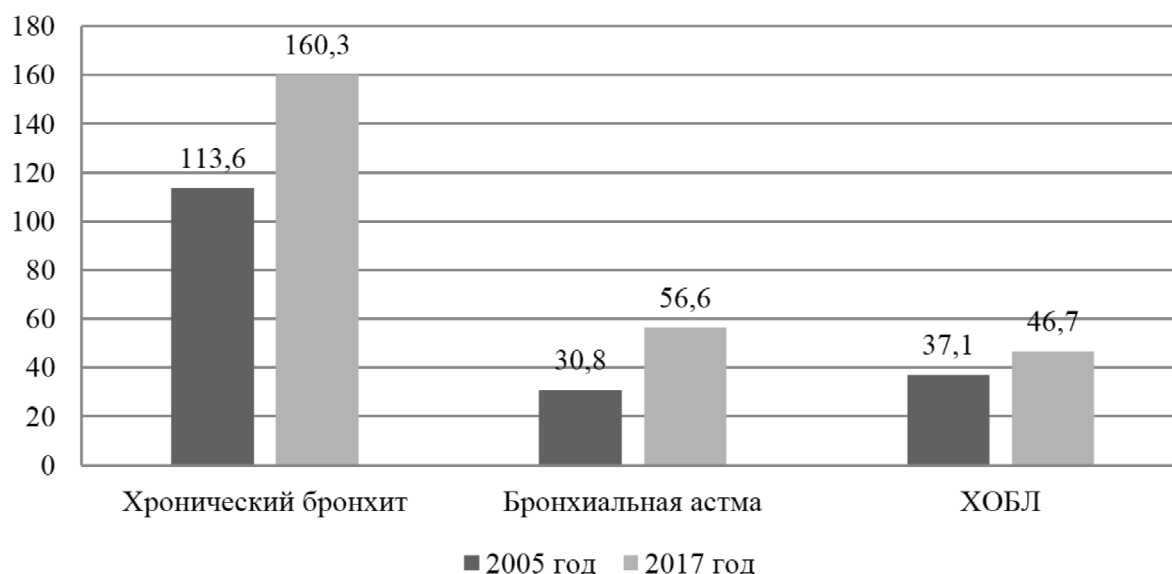


Рис. 6. Динамика показателей первичной заболеваемости хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей взрослого населения АО (на 100 000 населения).

В целом, БОД представляют серьезную угрозу для здоровья человека и играют большую роль в формировании высокого социального бремени, оказывают отрицательное влияние на качество жизни и трудоспособность людей [9]. Хронические респираторные заболевания становятся причиной преждевременной смертности, а тяжесть экономического

бремени, по мнению экспертов GARD, ошибочно недооценивается обществом. В структуре смертности населения АО по причине БОД основные доли занимают пневмония (41,4%) и хронические заболевания нижних дыхательных путей (36,2%). Среди последних основной удельный вес (87,6%) приходится на ХОБЛ (рис. 8).

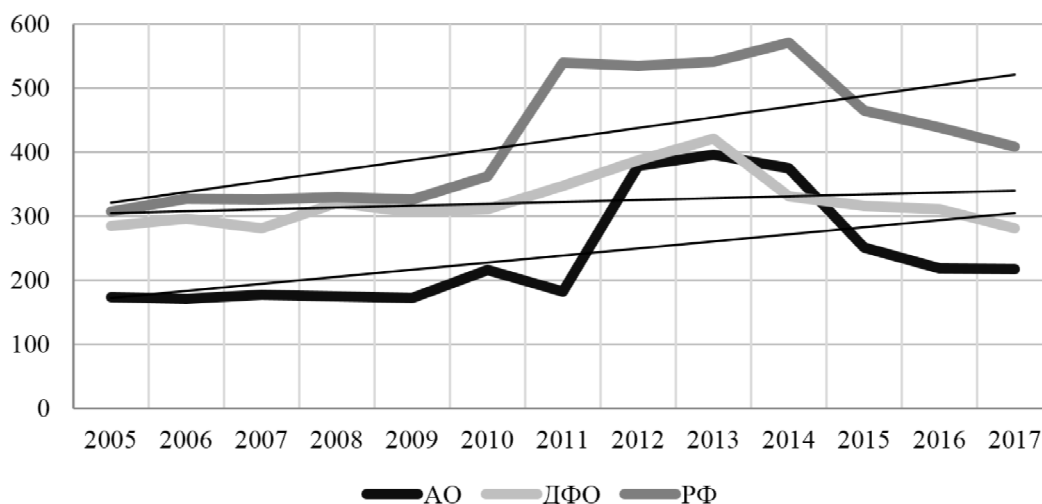


Рис. 7. Динамика показателей первичной заболеваемости хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей населения АО, ДФО и РФ (на 100 000 населения).

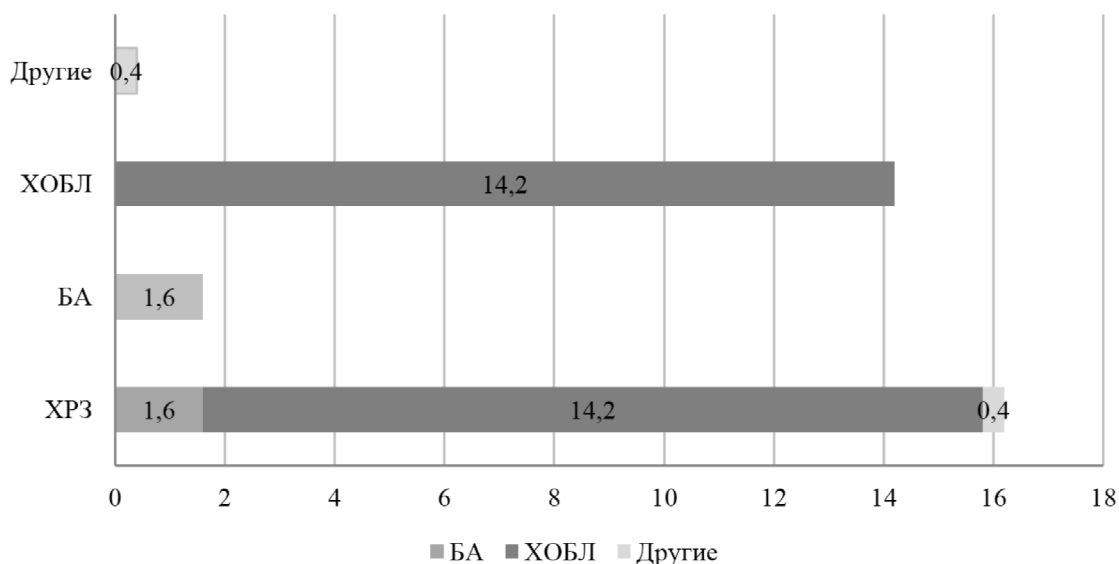


Рис. 8. Структура и уровень смертности населения по причине хронических респираторных заболеваний (на 100 000 населения, 2018 г.).

#### Закключение

Таким образом, эпидемиологическая оценка распространения хронических респираторных заболеваний и факторов их риска и статистический анализ динамики основных показателей и региональных особенностей хронических заболеваний респираторной системы по данным государственного статистического мониторинга и эпидемиологического скрининга свидетельствует, с одной стороны, о высокой степени потребности здравоохранения во внимании общества к проблемам респираторного здоровья населения. Это требует комплексного подхода к их решению на государственном уровне в рамках разработки и реализации федеральных и региональных программ мониторинга и профилактики БОД. С другой стороны, уровень об-

ращаемости за медицинской помощью по поводу хронических форм БОД формирует устойчивый дисбаланс истинной и регистрируемой заболеваемости населения хроническими формами БОД. Это не позволяет обеспечить комплекс адекватных лечебно-профилактических мероприятий и снижает эффективность их результатов в реальной медицинской практике.

#### 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. Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения». М., 2017. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/health/info>
2. Медик В.А., Токмачев М.С. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. М.: Медицина, 2006. 528 с.
3. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol.9. P.963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283.
4. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Перельман Ю.М. Скрининговая оценка хронических респираторных заболеваний: итоги реализации I этапа проекта ВОЗ – GARD на территории Амурской области. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.46. С.8–18.
5. Заболеваемость населения России в 2005–2017 гг. М.: ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, 2006–2018. URL: <http://www.mednet.ru>
6. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Кику П.Ф., Полянская Е.В. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с..
7. 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
8. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Курганова О.П. Организация и качество медицинской помощи больным пульмонологического профиля. Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2017. 240 с.
9. Полянская Е.В., Колосов В.П., Безруков Н.С., Манаков Л.Г. Косвенное экономическое бремя от заболеваемости болезнями органов дыхания (на примере Амурской области) // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. №2. С.43–45.

## REFERENCES

1. State Program of the Russian Federation: Healthcare Development. Moscow; 2017. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/health/info>
2. Medik V.A., Tokmachev M.S. Manual on Health and Health Statistics. Moscow: Meditsina; 2006 (in Russian).
3. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:963–974. doi: 10.2147/COPD.S67283
4. Kolosov V.P., Manakov L.G., Perelman J.M. Screening Estimation of Chronic Respiratory Diseases: the Results of Realization of World Health Organization Project First Stage – GARD on the Territory of the Amur Region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2012; (46):8–18 (in Russian).
5. Morbidity of the population of Russia in 2005–2017. Statistical compilation. Moscow; 2006–2018 (in Russian). Available at: [www.mednet.ru](http://www.mednet.ru)
6. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. Respiratory diseases in the Far East of Russia: epidemiologic and social-hygienic aspects. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in Russian).
7. 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. doi: 10.12737/article\_5b9600fc7d8ed9.21787502
8. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kurganova O.P. Organization and quality of medical care for patients with lung diseases. Blagoveshchensk; 2017 (in Russian).
9. Polyanskaya E.V., Kolosov V.P., Bezrukov N.S., Manakov L.G. The indirect economic burden of morbidity of respiratory organs diseases: The example of Amurskaya oblast. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii* 2014; 2:43–45 (in Russian).

### Информация об авторах:

**Виктор Павлович Колосов**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [kolosov@amur.ru](mailto:kolosov@amur.ru)

### Author information:

**Victor P. Kolosov**, Academician of RAS, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Scientific Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [kolosov@amur.ru](mailto:kolosov@amur.ru)

**Леонид Григорьевич Манаков**, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

**Leonid G. Manakov**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

**Юлий Михайлович Перельман**, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

**Juliy M. Perelman**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Corresponding member of RAS Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

**Владимир Петрович Самсонов**, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

**Vadimir P. Samsonov**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

*Поступила 10.02.2020  
Принята к печати 16.03.2020*

*Received February 10, 2020  
Accepted March 16, 2020*

УДК 616.248-021.5:613.1/.162:612.225

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-19-26

## ВЛИЯНИЕ ВЛАЖНОСТИ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Е.Ю.Афанасьева, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Ранее было показано, что пациенты, страдающие хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, особенно чувствительны к сменам погодно-климатических условий, в частности к одному из основных метеорологических элементов – относительной влажности воздуха. В то же время недостаточно сведений о том, может ли повышенная относительная влажность быть триггером формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) и её особенностей в разные сезоны года. **Цель.** Изучить клиническую картину заболевания, функцию внешнего дыхания и реакцию дыхательных путей на гипотонический стимул у больных БА в контрастные по влажности сезоны года. **Материалы и методы.** У 82 больных (средний возраст  $40,5 \pm 1,1$  лет) с лёгкой персистирующей БА оценивали контроль над заболеванием с помощью вопросника АСТ, исследовали функцию внешнего дыхания и реакцию дыхательных путей ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ) после проведения бронхопровокационной пробы с 3-минутной ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ) в сезоны года с низкой и высокой относительной влажностью атмосферного воздуха. **Результаты.** При первичном исследовании больных в сезон с низкой относительной влажностью атмосферного воздуха  $\text{ОФВ}_1$  по общей группе составил в среднем  $98,2 \pm 2,2\%$ ,  $\text{СОС}_{25-75}$   $72,9 \pm 3,5\%$ ,  $\Delta\text{ОФВ}_1$   $-3,7 \pm 1,0\%$ , АСТ  $18,3 \pm 0,6$  баллов. Гиперреактивность дыхательных путей на гипоосмолярный стимул была выявлена у 12 (15%) больных ( $\Delta\text{ОФВ}_1$   $-18,1 \pm 2,1\%$ ), у 7 (9%) отмечался прирост  $\text{ОФВ}_1$  после ИДВ на  $12,1 \pm 3,3\%$ , 63 (77%) больных не имели реакции на ИДВ ( $\Delta\text{ОФВ}_1$   $-2,7 \pm 0,5\%$ ). При повторном обследовании тех же больных во влажный сезон года регистрировалось ухудшение вентилиционной функции лёгких ( $\text{ОФВ}_1$  составил в среднем  $93,8 \pm 2,3$ ,  $p=0,023$ ;  $\text{СОС}_{25-75}$   $63,9 \pm 3,3$ ,  $p=0,006$ ), усиление реакции бронхов на пробу ИДВ ( $\Delta\text{ОФВ}_1$   $-8,1 \pm 1,4\%$ ,  $p=0,005$ ), снижение контроля над астмой (АСТ  $17,0 \pm 0,7$  баллов,  $p=0,034$ ), число больных с изменённой реактивностью на ИДВ увеличивалось с 23 до 50%. Во влажный сезон года количество больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей ( $\Delta\text{ОФВ}_1$   $-19,8 \pm 1,9\%$ ) достигало 40% (33 больных) ( $\chi^2=12,3$ ;  $p<0,001$ ), у 8 (10%) наблюдался прирост  $\text{ОФВ}_1$  на пробу ИДВ ( $9,4 \pm 1,4\%$ ), у 41 больных (50%) реакция дыхательных путей на пробу ИДВ отсутствовала ( $\Delta\text{ОФВ}_1$   $-2,0 \pm 0,7\%$ ). **Заключение.** Увеличение относительной влажности окружающей среды приводит к снижению контроля над заболеванием у больных БА, ухудшению бронхиальной проходимости, увеличению степени выраженности реакции дыхательных путей при острой бронхопровокационной пробе ИДВ и количества больных, реагирующих на осмотический стимул.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, климатические факторы, относительная влажность воздуха.

## INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL HUMIDITY ON CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE COURSE OF ASTHMA

E.Yu.Afanas'eva, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

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

### Контактная информация

Евгения Юрьевна Афанасьева, младший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; E-mail: evgeniyananayev@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Evgeniya Yu. Afanas'eva, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: evgeniyananayev@yandex.ru

### Для цитирования:

Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Влияние влажности окружающей среды на клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С. 19–26. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-19-26

### For citation:

Afanas'eva E.Yu., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Influence of environmental humidity on clinical and functional features of the course of asthma. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration 2020; (76):19–26. (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-19-26

**SUMMARY. Introduction.** Previously it was shown that patients suffering from chronic obstructive pulmonary diseases are especially sensitive to changes in weather and climate conditions, in particular to one of the main meteorological elements – relative air humidity. At the same time, there is insufficient information on whether increased relative humidity can trigger the formation of osmotic airway hyperresponsiveness in patients with asthma and its features in different seasons of the year. **Aim.** To study the clinical picture of the disease, lung function and the airway reaction to the hypotonic stimulus in asthma patients in seasons of the year which are contrasting in humidity. **Materials and methods.** In 82 patients (average age  $40.5 \pm 1.1$  years) with mild persistent asthma, disease control was assessed using the ACT questionnaire. Lung function and airway response ( $\Delta FEV_1$ ) to 3-minute inhalation of ultrasonically nebulized distilled water (UNDW) were studied in the seasons of the year with low and high relative humidity of atmospheric air. **Results.** In the initial examination of patients in a season with low relative humidity of ambient air,  $FEV_1$  for the general group was  $98.2 \pm 2.2\%$ ,  $MEF_{25-75}$   $72.9 \pm 3.5\%$ ,  $\Delta FEV_1$   $-3.7 \pm 1.0\%$ , ACT  $18.3 \pm 0.6$  points. Airway hyperresponsiveness to the hypoosmolar stimulus was detected in 12 (15%) patients ( $\Delta FEV_1$   $-18.1 \pm 2.1\%$ ), 7 (9%) showed an increase in  $FEV_1$  after UNDW by  $12.1 \pm 3.3\%$ , 63 (77%) patients did not have a reaction to UNDW ( $\Delta FEV_1$   $-2.7 \pm 0.5\%$ ). When re-examining the same patients in the wet season, the lung function impairment was recorded ( $FEV_1$  averaged  $93.8 \pm 2.3$ ,  $p=0.023$ ;  $MEF_{25-75}$   $63.9 \pm 3.3$ ,  $p=0.006$ ), airway reaction the UNDW was increased ( $\Delta FEV_1$   $-8.1 \pm 1.4\%$ ,  $p=0.005$ ), asthma control was decreased (ACT  $17.0 \pm 0.7$  points,  $p=0.034$ ), the number of patients with altered reactivity to UNDW increased from 23 to 50%. In the wet season, the number of asthma patients with osmotic airway hyperresponsiveness ( $\Delta FEV_1$   $-19.8 \pm 1.9\%$ ) reached 40% (33 patients) ( $\chi^2=12.3$ ;  $p<0.001$ ), 8 (10%) were observed with increase in  $FEV_1$  to the UNDW ( $9.4 \pm 1.4\%$ ), in 41 patients (50%) there was no airway reaction to the UNDW ( $\Delta FEV_1$   $-2.0 \pm 0.7\%$ ). **Conclusion.** An increase in the environment relative humidity in asthma patients leads to a decrease in control of the disease, worsening of airway patency, an increase in the severity of the airway reaction to acute bronchoprovocation with UNDW, and increase in the number of patients responding to the osmotic stimulus.

*Key words:* asthma, osmotic airway hyperresponsiveness, climatic factors, relative air humidity.

Бронхиальная астма (БА) – заболевание, клинические особенности течения которого зависят от воздействия множества факторов, в том числе и неблагоприятных условий окружающей среды, как климатических, так и антропогенных [1, 2]. Научные данные, полученные в экспериментальных и клинко-эпидемиологических исследованиях, свидетельствуют о существенном влиянии погодно-климатических условий на дыхательную систему пациентов с бронхообструктивной патологией [3, 4]. В литературе имеются сведения о влиянии высокой скорости ветра и низкой относительной влажности воздуха, как факторов риска возникновения и ухудшения симптомов астмы [5, 6]. В других работах, наоборот, было показано, что индукторами к формированию астмы служат высокая относительная влажность атмосферного воздуха в сочетании с высокой температурой [7–9]. Это в особенности актуально для климата Дальневосточного региона с его муссонной циркуляцией, характеризующейся одновременным изменением климатических параметров, таких как относительная влажность воздуха и температура, в сторону повышения или понижения в зависимости от сезона. Эти изменения могут носить как разнонаправленный, так и однонаправленный характер. Ранее было показано, что пациенты, страдающие хроническими обструктивными заболеваниями лёгких, особенно чувствительны к резким сменам погодных условий, в частности к одному из основных метеозлементов – относительной влажности воздуха [3, 4]. В то же время в литературе недостаточно сведений о том, может ли повышенная относительная влажность окружающего воздуха быть триггером формирования осмотической гиперреактивности дыхательных путей

у больных БА и её особенностей в разные сезоны года.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической картины заболевания, показателей функции внешнего дыхания и реакции дыхательных путей на гипотонический стимул у больных БА в контрастные по влажности сезоны года.

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 82 пациента, из них 30 мужчин и 52 женщины европеоидной расы, средний возраст составил  $40,5 \pm 1,1$  лет, рост  $168,1 \pm 0,9$  см, вес  $79,1 \pm 1,8$  кг. Все больные, включённые в исследование, на момент первичного наблюдения имели установленный диагноз персистирующей лёгкой и среднетяжёлой БА длительностью не менее одного года. Диагноз был выставлен согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в соответствии с консенсусом GINA [10].

Исследование было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №121 от 25.10.17) и проведено с соблюдением Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.), требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Все пациенты были ознакомлены с процедурой и дали письменное информированное согласие на своё участие в исследовании.

Всем пациентам проводилось двукратное комплексное обследование в тёплые сезоны года, контрастные по влажности окружающего воздуха – сезон низкой

(СНВ) и сезон высокой (СВВ) относительной влажности атмосферного воздуха. На основании данных, полученных согласно запросу в Амурский областной центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, были выбраны сезоны года, резко отличающиеся значениями относительной влажности атмосферного воздуха, но имеющие положительные значения температурного параметра, для исключения интерферирующего влияния его низких значений. Теплым сезоном с низкой относительной влажностью окружающего воздуха являлись весенние месяцы апрель, май и осенний месяц сентябрь. Для них характерна положительная температура воздуха и, присущая этим периодам года, низкая относительная влажность (менее 70%). Теплым сезоном с высокой относительной влажностью являлись летние месяцы (июнь-июль) с высокой температурой и влажностью окружающего воздуха более 70%.

Дизайн исследования включал в себя: сбор жалоб, анкетирование с использованием валидизированного вопросника Asthma Control Test (ACT), проведение функциональных методов исследования, включавших спирометрию на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с определением основных параметров кривой «поток-объем» форсированного выдоха ( $ОФВ_1$ ,  $МОС_{50}$ ,  $МОС_{75}$ ,  $СОС_{25-75}$ ); оценку реакции дыхательных путей на введение короткодействующего  $\beta_2$ -агониста (сальбутамол, 400 мкг); выполнение бронхопровокационной пробы с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ) для выявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей по описанной ранее методике [11]. Тест ИДВ включал в себя две последовательные 3-минутные ингаляции: первая – стерильного раствора 0,9% NaCl, вторая – дистиллированной воды. Объем и температура ингалируемых растворов были стандартизованы для всех больных. Реакцию дыхательных путей оценивали по изменению спирометрических показателей. Подсчитывали разницу между абсолютными значениями показателей до и после пробы ИДВ и выражали в процентах от исходного значения ( $\Delta$ , %). Основным критерием для постановки диагноза осмотической гиперреактивности дыхательных путей служило падение  $ОФВ_1$  ( $\Delta ОФВ_{1ИДВ}$ ) более 10% от исходного значения на первой минуте восстановительного периода и/или более 15% от исходного значения на 5 минуте восстановительного периода [3, 12]. По завершении бронхопровокационного теста пациентам с развившимся бронхоспазмом проводилась ингаляция аэрозоля сальбутамола в дозе 400 мкг с целью купирования приступа.

Оценка реакции дыхательных путей после бронходилатационного теста с  $\beta_2$ -агонистом проводилась аналогично, подсчитывалась разница между абсолютными значениями показателей спирометрии до и после пробы, выражалась в процентах от исходного значения

( $\Delta$ , %). Проба считалась положительной при увеличении  $ОФВ_1$  на 12% и более и  $\geq 200$  мл через 15 мин после ингаляции сальбутамола [11].

Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями совместного руководства Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [11]. Перед проведением всех функциональных исследований пациентов просили воздерживаться от приема препаратов в соответствии со стандартами проведения бронхопровокационных проб, как минимум за 6-24 часов до исследования [11].

Статистический анализ полученных в процессе исследования данных проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий в случае нормального распределения выборки использовали критерий  $t$  (Стьюдента), при распределении данных, отличных от нормального, применяли непараметрические критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию  $\chi^2$  (К. Пирсона) для четырехпольной таблицы. Для всех величин принимался во внимание уровень значимости ( $p$ ), равный 0,05 и меньше.

#### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам бронхопровокационной пробы было установлено, что из всей совокупности обследованных пациентов (82 человека) в сезон с низкой влажностью имели измененную бронхиальную реактивность на гипоосмотический стимул 19 человек (23%), в сезон с высокой влажностью доля таких больных увеличивалась практически в 2 раза и составляла 50% (41 человек) ( $\chi^2=11,6$ ;  $p<0,001$ ). На рисунке 1 отражено процентное соотношение больных в общей группе для каждого сезона на основании анализа спирометрии при проведении теста ИДВ.

Обследование в сезон с низкой относительной влажностью показало, что больным БА удавалось лучше контролировать своё заболевание согласно результатам АСТ, они также имели достоверно более высокие базовые значения параметров бронхиальной проходимости (рис. 2). При оценке реакции дыхательных путей по изменению  $ОФВ_1$  в ответ на гипоосмотический стимул и при пробе с  $\beta_2$ -агонистом наблюдался менее выраженный ответ на воздействие обоих стимулов в сезон с низкой влажностью воздуха (рис. 2). Во влажный сезон года лабильность бронхов увеличивалась, и в целом по группе реакция бронхов как при пробе ИДВ, так и при бронходилатационной пробе в 2 раза превышала полученную в сухой сезон года. Во влажный сезон года нами выявлена тесная связь между базовой величиной  $ОФВ_1$  и степенью выраженности реакции ( $\Delta ОФВ_1$ ) на пробу ИДВ ( $r=0,22$ ;  $p=0,044$ ).

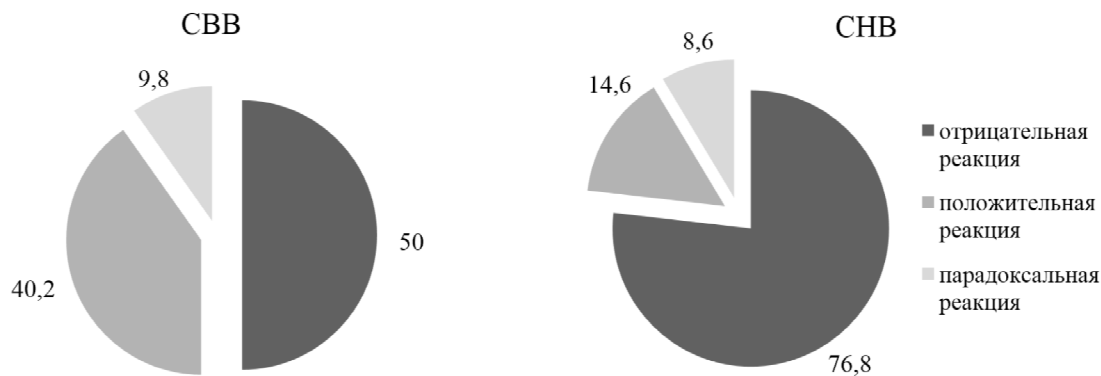


Рис. 1. Распределение больных в общей группе по результатам бронхопровокационной пробы (% от общего числа больных) в CHV и CBV.

С учётом реакции дыхательных путей на гипоосмотический стимул были сформированы четыре группы: в первую (12 человек) и вторую (63 человека) включены больные с положительной и отрицательной реакцией на пробу ИДВ ( $\Delta\text{ОФВ}_1$   $-14,4 \pm 1,3$  и  $-2,7 \pm 0,5\%$ , соответственно), обследованные в сезон года с низкой влажностью окружающего воздуха, в третью (33 человека) и четвертую (41 человек) группы вошли те же больные, обследованные во влажный сезон года, с положительной и отрицательной реакцией на пробу ИДВ ( $\Delta\text{ОФВ}_1$   $-21,0 \pm 1,7$  и  $-2,0 \pm 0,6\%$ , соответственно). У 8 пациентов в сезон высокой влажности и у 7 пациентов в сезон низкой влажности было зарегистрировано парадоксальное улучшение бронхиальной проходимости при бронхопровокационном тестировании ИДВ, у которых  $\Delta\text{ОФВ}_1$  составил в среднем  $12,1 \pm 3,3$  и  $9,4 \pm 1,4\%$ , соответственно ( $p=0,45$ ) и статистически не отличался. Пациенты с выявленной парадоксальной реакцией бронхов в ответ на ИДВ исключались из сравнительного анализа данных.

Дальнейший статистический анализ мы проводили только для групп пациентов с истинной положительной и отрицательной реакцией на гипоосмотический стимул. При сравнительной оценке параметров брон-

хиальной проходимости в сухой сезон между 1 и 2 группами были найдены достоверные отличия только по значениям  $\text{СОС}_{25-75}$  (рис. 3), тогда как в сезон высокой влажности достоверные различия между 3 и 4 группами прослеживались по всем скоростным параметрам ( $\text{ОФВ}_1$  и  $\text{СОС}_{25-75}$ ). При проведении сравнительного анализа базовых показателей вентилиционной функции лёгких и динамики  $\text{ОФВ}_1$  после бронходилатационной пробы с  $\beta_2$ -агонистом между пациентами 1 и 3 групп, 2 и 4 групп не было найдено значимых различий, однако уровень контроля над заболеванием (АСТ) у больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей во влажный сезон года был достоверно ниже, чем у больных, имевших реакцию на ИДВ в сухой сезон года (рис. 3). Количество пациентов, положительно отреагировавших на пробу ИДВ, во влажный сезон было достоверно больше по сравнению с сухим сезоном (33 и 12 человек, соответственно,  $\chi^2=12,3$ ;  $p<0,001$ ). Пациенты 3 группы имели также достоверно более выраженную ответную реакцию бронхов ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ) на ИДВ в сравнении с результатами данного теста у пациентов 1 группы ( $p=0,024$ ) (рис. 3).

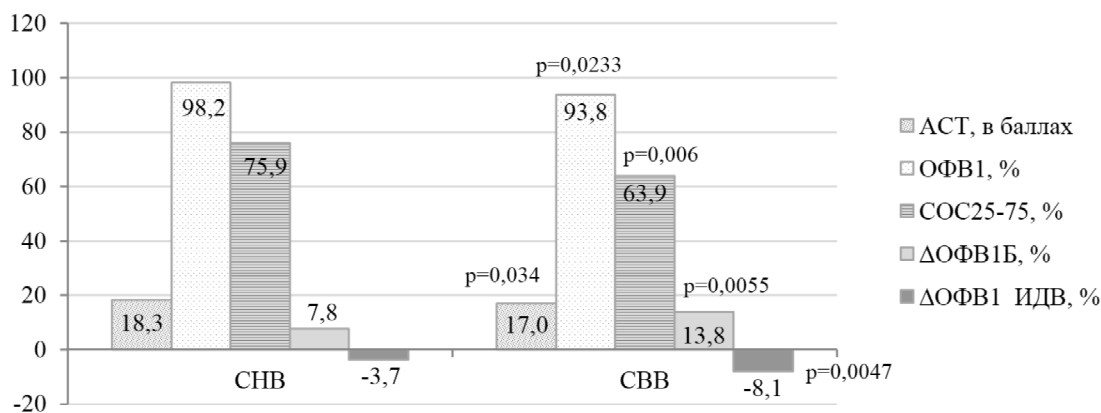


Рис. 2. Динамика клинко-функциональных параметров у больных БА в общей группе в контрастные по влажности сезоны года.

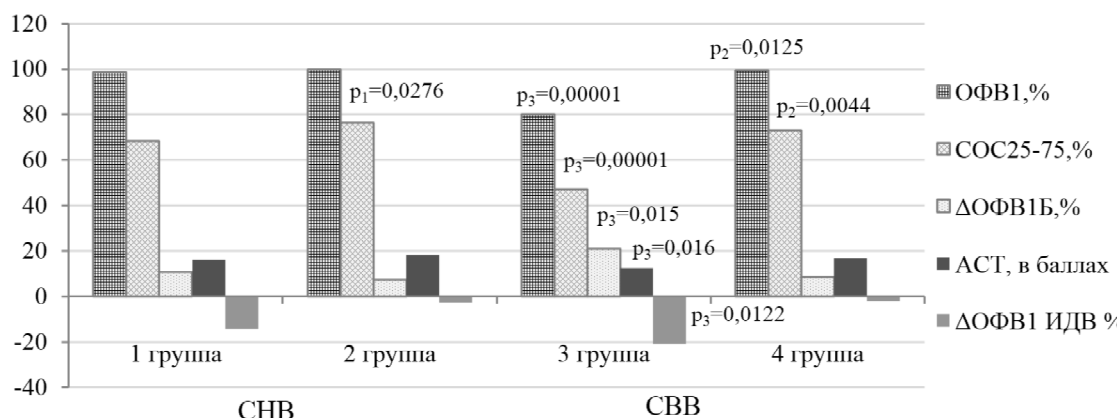


Рис. 3. Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания и АСТ у больных БА с разными типами реакции на ИДВ в контрастные по влажности сезоны года.

Примечание:  $p_1$  – значимость различий показателей между 1 и 2 группой,  $p_2$  – между 3 и 4 группой,  $p_3$  – между 1 и 3 группой.

Наибольший интерес в оценке сезонных колебаний бронхиальной реактивности на гипоосмотический стимул представляли пациенты с диагностированной осмотической гиперреактивностью дыхательных путей. При анализе индивидуальных результатов пробы ИДВ было отмечено, что из всей совокупности обследованных лиц у 61% больных регистрировалась чрезмерная реакция дыхательных путей на гипотонический стимул, у 12 (15%) она носила постоянный характер, как в сезон с низкой, так и в сезон с высокой относительной влажностью атмосферного воздуха, у 39 (48%) пациентов наблюдалась флюктуирующая реакция на ИДВ, проявлявшая себя в сезон с высокой влажностью. Лишь у 31 (39%) больных БА реакция на ИДВ отсутствовала в оба сезона.

Сравнительный анализ клинических данных и результатов функциональных методов исследования у группы больных с верифицированной (перманентной и флюктуирующей) осмотической гиперреактивностью дыхательных путей (51 человек) в контрастные по влажности сезоны показал, что во влажный сезон больные имели более выраженные респираторные симптомы астмы (рис. 4). Основные клинически значимые симптомы астмы были зарегистрированы у 87% больных, тогда как в сухой сезон – только у 65% ( $\chi^2=6,59$ ;  $p<0,05$ ). Пациентов, которые предъявляли жалобы на эпизоды затрудненного дыхания различной частоты и выраженности во влажный сезон было почти вдвое больше в процентном соотношении в сравнении с сухим сезоном ( $\chi^2=5,65$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 4). В сезон с высокой относительной влажностью воздуха статистически значимо увеличивалась частота ночных симптомов астмы ( $\chi^2=10,29$ ;  $p<0,01$ ), слышимых (дистанционных) хрипов при дыхании ( $\chi^2=5,87$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 4). Согласно результатам опроса больных по тесту АСТ, пациентам с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей в месяцы с высокой влажностью окружающего воздуха в меньшей степени удавалось контролировать своё заболевание. Среднее значение

АСТ в сезон низкой влажности составило в среднем  $19,2 \pm 0,6$  баллов по сравнению с  $17,1 \pm 0,8$  баллов ( $p=0,0485$ ) в сезон высокой влажности. Соответственно, в сезон с высокой влажностью окружающего воздуха наблюдалось статистически значимое увеличение числа пациентов, не достигших уровня контроля над астмой, по данным АСТ (менее 20 баллов), по сравнению с сухим сезоном (60 и 32%, соответственно,  $\chi^2=4,41$ ;  $p<0,05$ ).

В сезон высокой влажности наблюдалось достоверное снижение всех показателей бронхиальной проходимости (рис. 5): на уровне  $МОС_{50}$  достоверность получена ( $p_k<0,05$ ) по критерию Колмогорова-Смирнова,  $МОС_{75}$  и  $СОС_{25-75}$  по критерию Манна-Уитни ( $p_u<0,05$ ). Кроме того, в данный период времени значимо увеличивалась реакция ( $\Delta ОФВ_1$ ) бронхов на введение сальбутамола, что свидетельствовало о плохом контроле над заболеванием.

Для разработки способа прогнозирования ухудшения контроля БА во влажный сезон года больные с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей ретроспективно были распределены в две группы по уровню достигнутого контроля над заболеванием: с АСТ менее и более 20 баллов. Путём применения пошагового дискриминантного анализа построено дискриминантное уравнение:

$$D = -2,763 \times \Delta ОФВ_1,$$

где  $D$  – дискриминантная функция,  $\Delta ОФВ_1$  – максимальное падение  $ОФВ_1$ , полученное после пробы ИДВ вне зависимости от времени появления реакции. Гранничное значение ( $D$ ) составляет 17,86.

При величине  $D$ , равной или большей граничного дискриминантной функции в сезон года с низкой влажностью, можно прогнозировать ухудшение контроля над заболеванием у больного в тёплый и влажный сезон. Точность прогноза составляет 78,2%. Полученное дискриминантное уравнение позволит проводить целенаправленный отбор больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, которые тре-

буют пересмотра базисной противовоспалительной терапии в сезон с высокой влажностью атмосферного воздуха, а также рекомендовать им своевременное про-

ведение профилактических мероприятий при предполагаемом контакте с повышенной влажностью в условиях повседневной жизни.

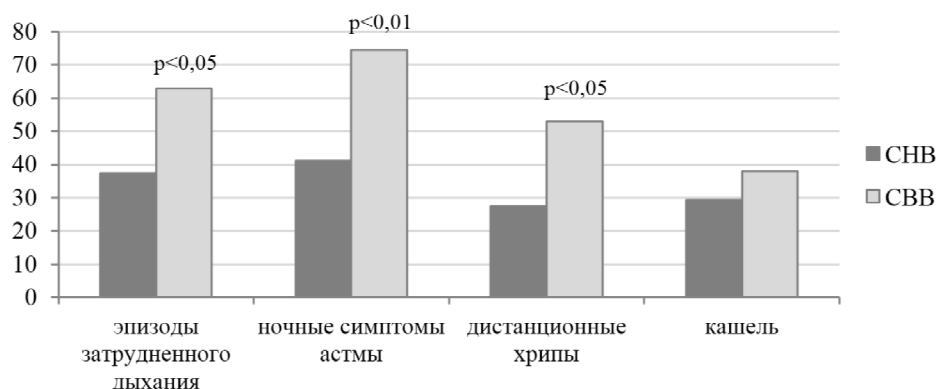


Рис. 4. Клиническая характеристика больных с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей в контрастные по влажности сезоны года (% от общего числа больных в группе).

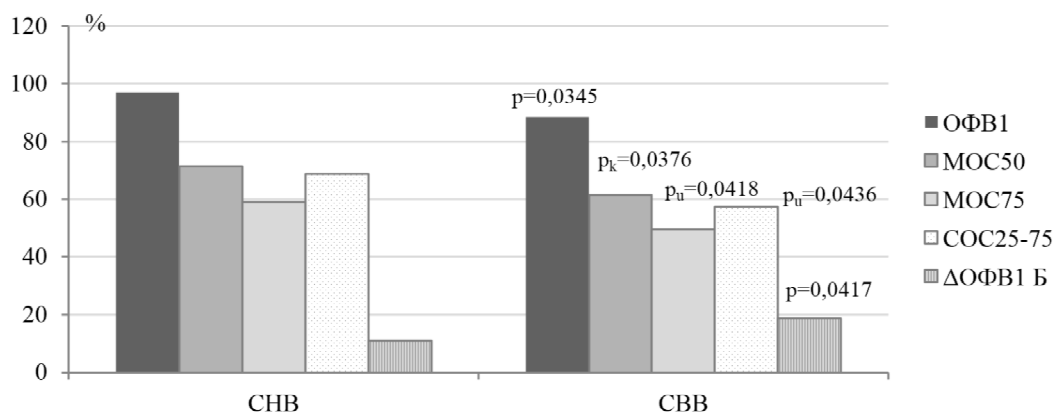


Рис. 5. Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания и реакции на бронхолитик ( $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{Б}}$ ) у больных БА с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей в контрастные по влажности сезоны года.

Таким образом, проведенное исследование показало, что для осмотической реактивности дыхательных путей характерна выраженная сезонная динамика. В летний период года с высокой относительной влажностью окружающего воздуха увеличивается число больных БА, чрезмерно реагирующих на ультразвуковую ингаляцию дистиллированной воды. В этот период у больных снижается контроль над заболеванием, ухудшается функция внешнего дыхания, появляется более выраженная лабильность бронхов, наблюдаемая при пробе с короткодействующим бронхолитиком, а также в ответ на бронхопровокацию ИДВ. В сезоны года с низкой относительной влажностью воздуха частота встречаемости реакции на гипотонический стимул практически в два раза снижается. Следовательно, изменение относительной влажности окружающего воздуха в сторону его повышения может являться

неспецифическим индукторным стимулом, способным вызвать бронхоконстрикторную реакцию у высокочувствительных лиц, что клинически сопровождается в 63% случаев увеличением эпизодов затруднённого дыхания, потерей контроля астмы при стандартной базисной терапии. Недостаточный контроль над заболеванием отягощает текущее состояние больного, существенно снижает качество жизни и требует коррекции проводимой терапии.

#### 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. Bonomo S., Ferrante G., Palazzi E., Pelosi N., Lirer F., Viegi G., La Grutta S. Evidence for a link between the Atlantic Multidecadal Oscillation and annual asthma mortality rates in the US // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, №1. P.11683. doi: 10.1038/s41598-019-48178-1
2. Cockcroft D.W. Environmental Causes of Asthma // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2018. Vol. 39, №1. P.12–18.

doi: 10.1055/s-0037-1606219

3. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.

4. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

5. Kwon J.W., Han Y.J., Oh M.K., Lee C.Y., Kim J.Y., Kim E.J., Kim H., Kim W.J. Emergency department visits for asthma exacerbation due to weather conditions and air pollution in Chuncheon, Korea: A case-crossover analysis // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016. Vol.8, №6. P.512–521. doi: 10.4168/aa.2016.8.6.512

6. Won Y.K., Hwang T.H., Roh E.J., Chung E.H. Seasonal patterns of asthma in children and adolescents presenting at emergency departments in Korea // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016. Vol.8, №3. P.223–229. doi: 10.4168/aa.2016.8.3.223

7. Isaksen T.B., Yost M.G., Hom E.K., Ren Y., Lyons H., Fenske R.A. Increased hospital admissions associated with extreme-heat exposure in King County, Washington, 1990-2010 // *Rev. Environ. Health.* 2015. Vol. 30, №1. P.51–64. doi: 10.1515/reveh-2014-0050

8. Thompson A.A., Matamale L., Kharidza S.D. Impact of climate change on children's health in Limpopo Province, South Africa // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2012. Vol.9, №3. P.831–854. doi: 10.3390/ijerph9030831

9. Zainudin N.M., Aziz B.A., Haifa A.L., Deng C.T., Omar A.H. Exercise-induced bronchoconstriction among Malay schoolchildren // *Respirology.* 2001. Vol.6, №2. P.151–155. doi: 10.1046/j.1440-1843.2001.00326.x

10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2018). URL: <http://www.ginasthma.com>.

11. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26. P.319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805

12. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. General considerations for lung function testing // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26. P.153–161. doi: 10.1183/09031936.05.00034505

## REFERENCES

1. Bonomo S., Ferrante G., Palazzi E., Pelosi N., Lirer F., Viegi G., La Grutta S. Evidence for a link between the Atlantic Multidecadal Oscillation and annual asthma mortality rates in the US. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):11683. doi: 10.1038/s41598-019-48178-1

2. Cockcroft D.W. Environmental Causes of Asthma. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 39(1):12–18. doi: 10.1055/s-0037-1606219

3. Perelman J.M., Naumov D.E., Prihod'ko A.G., Kolosov V.P. Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian).

4. Prihod'ko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).

5. Kwon J.W., Han Y.J., Oh M.K., Lee C.Y., Kim J.Y., Kim E.J., Kim H., Kim W.J. Emergency Department Visits for Asthma Exacerbation due to Weather Conditions and Air Pollution in Chuncheon, Korea: A Case-Crossover Analysis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8(6):512–521. doi: 10.4168/aa.2016.8.6.512

6. Won Y.K., Hwang T.H., Roh E.J., Chung E.H. Seasonal Patterns of Asthma in Children and Adolescents Presenting at Emergency Departments in Korea. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8(3):223–229. doi: 10.4168/aa.2016.8.3.223

7. Isaksen T.B., Yost M.G., Hom E.K., Ren Y., Lyons H., Fenske R.A. Increased hospital admissions associated with extreme-heat exposure in King County, Washington, 1990-2010. *Rev. Environ. Health* 2015; 30(1):51–64. doi: 10.1515/reveh-2014-0050

8. Thompson A.A., Matamale L., Kharidza S.D. Impact of climate change on children's health in Limpopo Province, South Africa. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012; 9(3):831–854. doi: 10.3390/ijerph9030831

9. Zainudin N.M., Aziz B.A., Haifa A.L., Deng C.T., Omar A.H. Exercise-induced bronchoconstriction among Malay schoolchildren. *Respirology* 2001; 6(2):151–155. doi: 10.1046/j.1440-1843.2001.00326.x

10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2018). Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).

11. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805

12. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi

G., Wanger J. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:153–161. doi: 10.1183/09031936.00130010

---

**Информация об авторах:**

**Евгения Юрьевна Афанасьева**, младший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

**Анна Григорьевна Приходько**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

**Юлий Михайлович Перельман**, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

**Author information:**

**Evgeniya Yu. Afanas'eva**, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

**Anna G. Prikhodko**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

**Juliy M. Perelman**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

---

Поступила 30.04.2020  
Принята к печати 18.05.2020

Received April 30, 2020  
Accepted May 18, 2020

---

УДК (616.12-008.331.11+616.24-008.811-036.12)612.13:616-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-27-33

## ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изучить влияние комплексного лечения больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), включающего медикаментозную терапию и обучающие программы, на показатели внутрисердечной гемодинамики. **Материалы и методы.** Обследовано 84 пациента (69,5% мужчин, 30,5% женщин, средний возраст – 53,9±0,49 лет) с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ХОБЛ. Всем больным проводили клинико-лабораторное исследование, трансторакальную эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления (АД), определяли показатели функции внешнего дыхания. Пациентам в течение 6 месяцев назначали фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов: амлодипин 5 мг с периндоприлом 4 мг (Дальнева, KRKA) и терапию ХОБЛ согласно GOLD (2017). Пациенты в 1 группе (n=45) на фоне медикаментозного лечения обучались в школе здоровья, больные 2 группы (n=39) не посещали школу здоровья. **Результаты.** К 6 месяцу терапии у 97,8% больных 1 группы был достигнут целевой уровень АД, во 2 группе – у 74,4% больных. К концу наблюдения в 1 группе больных индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) снизился на 10,9% (p=0,01). Во 2 группе на фоне медикаментозной терапии отмечалось снижение ИММЛЖ на 5,9% (p=0,1), но в сравнении с 1 группой оно было менее выраженным (p=0,02). Нормализация ИММЛЖ наблюдалась у 20,2% пациентов 1 группы и у 5,1% больных 2 группы, что сопровождалось улучшением диастолической функции ЛЖ. Регистрировалось увеличение средних значений ударного объема и фракции выброса в 1 группе (p=0,01), свидетельствующее об улучшении систолической функции миокарда ЛЖ. К 6 месяцу лечения у больных обеих групп выявлено улучшение показателей бронхиальной проходимости, однако во 2 группе изменения этих показателей были статистически незначимыми. **Заключение.** Применение комбинированной терапии, включающей фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов и групповые программы обучения у больных АГ в сочетании с ХОБЛ способствует адекватному контролю АД, повышает приверженность к лечению, что сопровождается улучшением гемодинамических показателей и функции внешнего дыхания. Регресс признаков гипертрофии ЛЖ и улучшение его диастолической функции у данных пациентов диктует необходимость широкого применения обучающих программ в лечении коморбидных больных на ранних стадиях заболевания.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, антигипертензивная терапия, приверженность к лечению, внутрисердечная гемодинамика.

## EFFECT OF COMPLEX THERAPY ON INDICATORS OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar, Yu.V.Kvasnikova, N.V.Loskutova

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

### Контактная информация

Елена Владимировна Магальяс, 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: elenamagalias@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Elena V. Magalyas, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propae-  
deutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo  
Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: elenamaga-  
alias@mail.ru

### Для цитирования:

Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В., Квасникова Ю.В., Лоскутова Н.В. Влияние комплексной терапии на показатели внутрисердечной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.27–33. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-27-33

### For citation:

Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V. Kvasnikova Yu.V., Loskutova N.V. Effect of complex therapy on indicators of intracardiac hemodynamics in patients with arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):27–33 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-27-33

**SUMMARY. Aim.** To study the effect of complex treatment of patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including drug treatment and training programs, on the indicators of intracardiac hemodynamics. **Materials and methods.** 84 patients with stage II hypertension in combination with COPD were examined. Males made up 69.5% and females 30.5%. The average age of patients was  $53.9 \pm 0.49$  years. All patients underwent clinical and laboratory tests, transthoracic Doppler echocardiography, ambulatory blood pressure (BP) monitoring, and indicators of lung function were determined. The studied patients were prescribed a fixed combination of antihypertensive drugs: amlodipine 5 mg with perindopril 4 mg (Dalneva, KRKA) and COPD therapy according to GOLD (2017). Patients of the 1<sup>st</sup> group (n=45) on the background of drug treatment were trained in the school of health, patients of the 2<sup>nd</sup> group (n=39) did not attend the school of health. **Results.** By the 6<sup>th</sup> month of therapy, 97.8% of patients in group 1 the target blood pressure level was achieved, in the 2<sup>nd</sup> group – in 74.4%. By the end of examination in patients of group 1, left ventricular myocardial mass index (LVMI) decreased by 10.9% ( $p=0.01$ ). In group 2, on the background of drug therapy, there was a 5.9% decrease in LVMI ( $p=0.1$ ), but in comparison with group 1, it was less pronounced ( $p=0.02$ ). Normalization of LVMI was observed in 20.2% of patients in group 1 and 5.1% of patients in group 2, which was accompanied by an improvement in left ventricular myocardial diastolic function. An increase in the mean values of left ventricular stroke volume and left ventricular ejection fraction in group 1 ( $p=0.01$ ) was registered, indicating an improvement in the systolic function of the left ventricular myocardium. By the 6<sup>th</sup> month of treatment, there was an improvement in bronchial patency, but in the 2<sup>nd</sup> group of patients, changes in spirometry indicators were statistically insignificant. **Conclusion.** The use of combination therapy, including fixed combinations of antihypertensive drugs and group training programs in patients with arterial hypertension in combination with COPD, contributes to adequate blood pressure control, increases adherence to treatment, which is accompanied by an improvement in hemodynamic parameters and respiratory function. Regression of signs of left ventricular hypertrophy and improvement of its diastolic function in these patients, calls for a wide application of training programs in the treatment of comorbid patients at the early stages of the disease.

**Key words:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, antihypertensive therapy, adherence to treatment, intracardiac hemodynamics.

Заболевания сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем являются самыми распространенными в популяции [1, 2]. Артериальная гипертония относится к ведущим факторам риска ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, формирующих высокий уровень смертности от болезней системы кровообращения [3, 4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ в 2015 г. страдало более 350 млн человек и к 2030 г. ХОБЛ станет третьей наиболее распространенной причиной смерти после ишемической болезни сердца и мозгового инсульта [5].

В клинической практике часто наблюдается коморбидное течение различных заболеваний у одного и того же больного, и частота его встречаемости среди лиц среднего возраста достигает 93%. По данным литературы, сочетание артериальной гипертонии (АГ) и ХОБЛ составляет 34,3% [6, 7]. Пациенты с АГ и ХОБЛ подвержены особенно высокому сердечно-сосудистому риску [5]. Эти заболевания имеют много общих факторов риска, кроме того, риск возрастает вследствие гипоксии, хронического воспаления в бронхах, повреждения эндотелия сосудов, активации свободно-радикального окисления [1]. В связи с этим в лечении АГ при ХОБЛ оправдано назначение антигипертензивных препаратов, которые должны не только эффективно снижать АД, но и обладать антиоксидантным эффектом, положительно влиять на функцию эндотелия, возможно, косвенно уменьшать степень системной воспалительной реакции, не иметь отрицательного эффекта на тонус бронхов, бронхиальную проходимость и оказывать благоприятное влияние на прогноз заболевания и жизни [8, 9].

Лечение АГ у пациентов с ХОБЛ должно включать рекомендации по изменению образа жизни, в том числе, прекращение курения [3, 6]. В качестве начальной лекарственной терапии рекомендуются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина, блокаторы кальциевых каналов. Монотерапия АГ у больных ХОБЛ часто оказывается недостаточно эффективной, поэтому требуется назначение нескольких антигипертензивных препаратов. Одной из перспективных комбинаций последних является сочетание иАПФ и блокатора кальциевых каналов пролонгированного действия [2, 9, 10]. Одним из нежелательных эффектов иАПФ является сухой кашель (у 7-10% больных). Вместе с тем, назначение иАПФ больным ХОБЛ оправдывается не только их гипотензивным эффектом, но и способностью этих препаратов снижать давление в легочной артерии, корректировать эндотелиальную дисфункцию. Представитель иАПФ – периндоприл, наряду с высокой антигипертензивной эффективностью, значительно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений, оказывает органопротективное действие в результате торможения активности тканевой ренин-ангиотензиновой системы и потенцирования активности кинин-кализеиновой системы [2, 9].

Эффективность терапии находится в тесной взаимосвязи с приверженностью к ней [10, 11]. В свою очередь, приверженность зависит от большого числа факторов, оказывающих на нее влияние, во многом связанных с недостаточностью имеющейся у пациентов информации о заболевании, отсутствием навыков самоконтроля в сочетании с нежелательными явлениями лекарственного лечения [6]. Повысить привер-

женность пациентов с сочетанием АГ и ХОБЛ к выполнению врачебных назначений возможно при использовании комплекса лечебно-профилактических мер, включающих применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов и образовательных программ [10, 11].

Цель исследования – изучить влияние комплексного лечения больных АГ в сочетании с ХОБЛ, включающего медикаментозную терапию и обучающие программы, на показатели внутрисердечной гемодинамики.

### Материалы и методы исследования

В исследование включены 84 пациента с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ХОБЛ I–II степени стабильного течения. Мужчины составили 69,5%, женщины – 30,5%. Средний возраст пациентов –  $53,9 \pm 0,49$  лет. Все больные были разделены на две группы: 1 группу составили 45 пациентов, которые на фоне медикаментозной терапии обучались в школе здоровья; во 2 группе (39 больных) проводилась только лекарственная терапия по той же схеме, что и в 1 группе. Антигипертензивная терапия включала фиксированную комбинацию препаратов: амлодипин 5 мг с периндоприлом 4 мг (Дальнева, KRKA) и терапию ХОБЛ согласно Глобальной инициативе по диагностике, лечению и профилактике ХОБЛ [5].

Обследуемые пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Всем больным проводилось клинико-лабораторное и инструментальное исследование. Выполнялась трансторакальная эходоплеркардиография по стандартной методике на ультразвуковом сканере Xario (Toshiba, Япония), оснащенным мультимастотными датчиками. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), относительную толщину задней стенки левого желудочка (ОТСзс), относительную толщину межжелудочковой перегородки (ОТСмжп), относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС), определяли ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Для оценки характера диастолического наполнения ЛЖ всем больным в импульсно-волновом режиме проводилось исследование трансмитрального кровотока в четырехкамерной позиции сердца из верхушечного доступа. Рассчитывались общепринятые показатели: пиковая скорость раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения ЛЖ и их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (ВИР), а также время замедления раннего диастолического наполнения (ВЗРН). Для контроля эффективности лечения больным выполнялось суточное мониторирование артериального давления (АД) на кардиорегистраторе «Кардиотехника -04-8(М)» фирмы «Инкарт» (Санкт-Петербург) по стандартной методике. Рассчитывались среднеарифметические значения систолического и диа-

столического АД (САД) и (ДАД), индекс времени (ИВ) – процент времени, в течение которого АД превышало нормальный уровень в отдельные временные интервалы, определяли величину утреннего подъема АД, вариабельность (В САД и ДАД), или нестабильность АД, которая отражает все колебания артериального давления в течение определенных промежутков времени.

Проводилась спирография на спирографе Spiroset 3000 (Германия) по стандартной методике, определялись объем форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно (ИТ).

Динамика оценивалась через 6 месяцев лечения.

Занятия проводились по темам, согласно информационно-методического пособия для врачей «Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертензией» под редакцией Р.Г.Оганова (М., 2008).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.1. Все данные представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая величина,  $m$  – стандартная ошибка среднего значения. Статистическую значимость оценивали по непараметрическим критериям –  $U$  критерию Манна-Уитни ( $p_u$ ) и  $T$ -критерию Вилкоксона ( $p_w$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что исходно средний уровень САД для 1 и 2 групп больных составил  $161,30 \pm 1,48$  и  $158,52 \pm 1,94$  мм рт. ст., соответственно, ДАД –  $96,25 \pm 0,87$  и  $94,28 \pm 0,98$  мм рт. ст., соответственно. К 6 месяцу терапии на фоне регулярного приема лекарственных препаратов и соблюдения рекомендаций по немедикаментозной терапии у больных 1 группы наблюдалось статистически значимое снижение средних значений САД с  $161,30 \pm 1,48$  до  $127,26 \pm 2,35$  мм рт. ст., ДАД – с  $96,25 \pm 0,87$  до  $83,28 \pm 1,92$  мм рт. ст., ИВ САД – с  $49,41 \pm 0,83$  до  $18,10 \pm 1,92\%$ , ИВ ДАД – с  $45,12 \pm 1,98$  до  $16,8 \pm 2,15\%$ , В САД с  $21,65 \pm 1,54$  до  $8,5 \pm 2,96$  мм рт. ст. и В ДАД с  $19,3 \pm 1,51$  до  $7,85 \pm 2,48$  мм рт. ст. в сравнении с первоначальными данными ( $p_w = 0,01$ ) и со 2 группой ( $p_u = 0,01$ ). У 97,8% больных был достигнут целевой уровень АД.

Во 2 группе больных на фоне медикаментозной терапии к 6 месяцу отмечено снижение средних значений САД с  $158,52 \pm 1,94$  до  $141,26 \pm 2,15$  мм рт. ст. ( $p_w = 0,02$ ) и ДАД с  $94,28 \pm 0,98$  до  $87,28 \pm 1,92$  мм рт. ст. ( $p_w = 0,03$ ) с достижением целевого уровня АД у 74,4% больных. Наблюдалась тенденция к снижению наиболее информативных показателей суточного мониторирования АД – ИВ и В АД ( $p_w = 0,05$ ).

При анализе показателей спирографии отмечалось нарушение функции внешнего дыхания (табл. 1). К концу наблюдения у больных обеих групп выявлено улучшение показателей бронхиальной проходимости, однако во 2 группе больных изменения этих показателей были статистически незначимыми (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей функции внешнего дыхания у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	1 группа (n=45)		2 группа (n=39)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОФВ <sub>1</sub> , %	58,72±1,4	67,82±1,6 $p_1=0,01$	58,12±1,4	59,23±1,6 $p_1=0,1; p_2=0,01$
ФЖЕЛ, %	71,72±1,5	79,62±2,8 $p_1=0,01$	72,21±1,5	73,11±1,3 $p_1=0,1; p_2=0,01$
ИТ, %	59,2±1,2	69,9±1,2 $p_1=0,01$	60,30±1,2	61,26±1,2 $p_1=0,1; p_2=0,01$

Примечание: здесь и далее в таблицах  $p_1$  – показатель сравнения до лечения в пределах одной группы (Т-критерий Вилкоксона),  $p_2$  – показатель сравнения между группами (U-критерий Манна-Уитни).

В исходном состоянии у всех пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ХОБЛ отмечалось ремоделирование ЛЖ, при этом наибольшую распространенность в обеих группах имела концентрическая гипертрофия ЛЖ: в 1 группе у 27 (60,0%) больных, во 2 группе у 23 (59,0%) пациентов. Данный тип ремоделирования наблюдается у больных АГ и обусловлен перегрузкой ЛЖ давлением. Следующим по частоте встречаемости в данных группах оказалось концентрическое ремоделирование ЛЖ: у 11 (24,4%) больных 1 группы и у 10 (25,6%) пациентов 2 группы. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ выявлялась у 7 (15,6%) пациентов в 1 группе, у 6 (15,4%) больных во 2 группе.

Обнаружены нарушения трансмитрального кровотока, характерные для диастолической дисфункции ЛЖ по I типу. При появлении диастолической дисфункции ЛЖ вследствие замедления расслабления

миокарда в начале диастолы пик Е уменьшается, а пик А растет, отношение Е/А уменьшается, увеличивается ВИР и ВЗРН (табл. 3). Такие изменения трансмитрального кровотока соответствуют гипертрофическому типу и характеризуют нарушение расслабления миокарда ЛЖ.

Эффективный контроль АД, регулярный прием гипотензивных препаратов, модификация факторов риска позволили к 6 месяцу наблюдения в 1 группе больных добиться регресса признаков гипертрофии ЛЖ (табл. 2), при этом ИММЛЖ снизился на 10,9% ( $p_w=0,01$ ). Во 2 группе на фоне медикаментозной терапии отмечалось снижение ИММЛЖ на 5,9% ( $p_w=0,1$ ), но в сравнении с 1 группой оно было менее выраженным ( $p_u=0,02$ ).

К концу наблюдения нормализация ИММЛЖ наблюдалась у 9 (20,2%) пациентов 1 группы и у 2 (5,1%) больных 2 группы (табл. 2).

Таблица 2

Изменения показателей внутрисердечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ХОБЛ на фоне лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	1 группа (n=45)		2 группа (n=39)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
УО, мл	68,25±1,8	73,21±1,2; $p_1=0,02$	67,94±1,4	70,89±1,2; $p_1=0,1; p_2=0,1$
ФВ, %	67,78±0,5	70,08±0,2; $p_1=0,02$	68,67±0,3	69,11±0,3; $p_1=0,06; p_2=0,1$
ТЗСЛЖД, см	1,30±0,01	1,18±0,03; $p_1=0,01$	1,30±0,01	1,26±0,02; $p_1=0,1; p_2=0,01$
ТМЖПД, см	1,29±0,01	1,19±0,03; $p_1=0,01$	1,28±0,01	1,25±0,02; $p_1=0,1; p_2=0,01$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	144,41±2,6	130,25±4,1; $p_1=0,01$	143,95±2,1	139,98±3,2; $p_1=0,1; p_2=0,02$
ОТСзс	0,56±0,01	0,49±0,01; $p_1=0,01$	0,56±0,01	0,54±0,01; $p_1=0,1; p_2=0,01$
ОТСмжп	0,56±0,01	0,49±0,01; $p_1=0,01$	0,55±0,01	0,53±0,01; $p_1=0,1; p_2=0,01$
ОТС	0,56±0,01	0,49±0,01; $p_1=0,01$	0,55±0,01	0,54±0,01; $p_1=0,1; p_2=0,01$
ЛП, см	3,10±0,02	2,7±0,04; $p_1=0,05$	3,1±0,02	3,0±0,04; $p_1=0,1; p_2=0,05$

По мере снижения ИММЛЖ у 21 (46,7%) больного 1 группы и у 12 (30,8%) пациентов 2 группы было зарегистрировано концентрическое ремоделирование ЛЖ, концентрическая гипертрофия ЛЖ выявлялась у 23 (51,1%) больных в 1 группе и у 24 (61,5%) пациентов 2 группы. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ в 1 группе пациентов отмечалась у 1 (2,2%) больного, во 2 группе сохранялась у 3 (7,7%) больных. К концу наблюдения регистрировалось увеличение средних значений УО и ФВ в 1 группе ( $p_w=0,01$ ), свидетель-

ствующее об улучшении систолической функции миокарда ЛЖ. На фоне лечения в обеих группах больных выявлялось уменьшение размеров левого предсердия, при этом статистически значимые ( $p_w=0,01$ ) показатели были только в 1 группе больных (табл. 2).

Обратное развитие признаков гипертрофии ЛЖ сопровождалось нормализацией показателей диастолической функции ЛЖ к 6 месяцу у 9 (20,2%) больных 1 группы и у 2 (5,1%) пациентов 2 группы (табл. 3).

Таблица 3

Изменения показателей диастолической функции ЛЖ у больных гипертонической болезнью II стадии на фоне лечения ( $M \pm m$ )

Показатель	1 группа (n=45)		2 группа (n=39)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Е, м/с	0,61±0,01	0,7±0,01 $p_1=0,01$	0,62±0,01	0,65±0,01 $p_1=0,1; p_2=0,05$
А, м/с	0,79±0,01	0,67±0,01 $p_1=0,01$	0,81±0,01	0,78±0,01 $p_1=0,1; p_2=0,04$
Е/А, усл. ед.	0,77±0,01	1,04±0,04 $p_1=0,01$	0,76±0,01	0,83±0,03 $p_1=0,1; p_2=0,04$
ВИР, мс	112,37±0,9	100,28±1,5 $p_1=0,01$	111,30±0,9	109,91±1,5 $p_1=0,1; p_2=0,01$
ВЗРН, мс	232,62±2,5	216,22±3,2 $p_1=0,01$	231,24±2,6	228,89±2,7 $p_1=0,1; p_2=0,01$

### Выводы

1. Включение в комплексную терапию больных артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов и групповых программ обучения, способствует адекватному контролю артериального давления, повышает приверженность к лечению, что приводит к достижению целевых уровней артериального давления.

2. Динамическое наблюдение и эффективный контроль артериального давления у больных артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ, получающих комплексное лечение, способствует регрессу гипертрофии

левого желудочка с изменениями типов ремоделирования, улучшению диастолической функции левого желудочка и показателей функции внешнего дыхания.

3. С целью оптимизации терапии коморбидных больных с артериальной гипертонией и ХОБЛ целесообразно внедрять обучающие программы в практику здравоохранения на ранних стадиях заболевания.

### 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

- Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких // Кардиология. 2017. Т.57, №4. С.89–93.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Виллеваальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ратова Л.Г., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 // Российский кардиологический журнал. 2018. Т.23, №12. С.131–142. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
- Клиника, диагностика, принципы лечения и профилактика артериальной гипертонии / под ред. И.Г. Миньшиковой. Благовещенск, 2015. 164 с.
- Меньшикова И.Г., Лоскутова Н.В., Сундукова Е.А., Квасникова Ю.В. Прединдикторы прогрессирования недостаточности кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких, осложненной хроническим

легочным сердцем // Дальневосточный медицинский журнал. 2012. №2. С.21–24.

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. URL: <https://goldcopd.org>.

6. Анопоченко А.С., Агранович Н.В., Кнышова С.А., Хрипунова А.А., Мацукатова В.С., Пилипович Л.А. Оценка эффективности немедикаментозной терапии в комплексном лечении коморбидных больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией // Вестник молодого ученого. 2017. №4. С.5–7.

7. Задюченко В.С., Ли В.В., Адашева Т.В., Жердева Е.И., Малиничева Ю.В., Нестеренко О.И. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких (20-летний опыт изучения) // Медицинский совет. 2012. №10. С.10–17.

8. Смирнова М.И., Горбунов В.М., Курехян А.С., Кошеляевская Я.Н., Деев А.Д. Различные виды вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией и хроническими болезнями нижних дыхательных путей // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т.14, №6. С.816–825. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825>

9. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии: новые возможности // Российский кардиологический журнал. 2018. №5. С.68–73. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-68-73>.

10. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Маркова М.А., Хрулева Ю.В. Приверженность больных артериальной гипертензией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО) // Артериальная гипертензия. 2019. Т.25. №3. С.285–294. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294>

11. Наумова Е.А., Семенова О.Н. Современный взгляд на проблему приверженности пациентов к длительному лечению // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016. №2. С.30–39.

## REFERENCES

1. Budnevsky A.V., Malysh E.Y. Clinico-Pathogenetic Relationship of Cardiovascular Diseases and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Kardiologiia* 2017; 57(4):89–93 (in Russian). doi: 10.18565/cardio.2017.4.89-93

2. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Drapkina O.M., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Ratova L.G., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A. Russian society of cardiology position paper on 2018 guidelines of the European society of cardiology/European society of arterial hypertension for the management of arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2018; 23(12):131–142. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142

3. Men'shikova I.G., editor. Clinic, diagnosis, treatment principles and prevention of arterial hypertension. Blagoveshchensk; 2015 (in Russian).

4. Menshikova I.G., Loskutova N.V., Sundukova E.A., Kvasnikova Ju.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).

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. Available at: <https://goldcopd.org>.

6. Anopchenko A.S., Agranovich N.V., Knyshova S.A., Khripunova A.A., Matsukatova V.S., Pilipovich L.A.. Evaluation of the effectiveness of non-drug therapy in the complex treatment of comorbid patients with COPD in combination with arterial hypertension. *Vestnik molodogo uchenogo* 2017; 4:5–7 (in Russian).

7. Zadionchenko V.S., Li V.V., Adasheva T.V., Zherdeva E.I., Malinicheva Y.V., Nesterenko O.I. Arterial hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Results of a 20-year study. *Meditsinskiy sovet* 2012; 10:10–17 (in Russian).

8. Smirnova M.I., Gorbunov V.M., Kurekhyan A.S., Koshelyaevskaya Y.N., Deev A.D. Different Types of Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Chronic Lower Airway Diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018; 14(6):816–825 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-6-816-825>

9. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Fixed combinations in arterial hypertension treatment: novel opportunities. *Russian Journal of Cardiology* 2018; (5):68–73 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-5-68-73>

10. Kobalava Z.D., Troitskaya E.A., Markova M.A., Khruleva Y.V. Medical adherence in hypertensive patients treated by triple fixed-dose combination of amlodipine / indapamide / perindopril arginine (results of the Study DOKAZATEL'STVO). *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)* 2019; 25(3):285–294 (in Russian). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-3-285-294>

11. Naumova E.A., Semenova O.N. Modern view on the patients' adherence to long-term treatment. *Cardiology: News, Opinions, Training* 2016; 2:30–39 (in Russian).

**Информация об авторах:**

**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

**Елена Владимировна Магалияс**, 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: elenamagalias@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

**Юлия Владимировна Кvasникова**, 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

**Наталья Владимировна Лоскутова**, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: pro\_agma@mail.ru

**Author information:**

**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

**Elena V. Magalias**, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: elenamagalias@mail.ru

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

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

**Natalia V. Loskutova**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: pro\_agma@mail.ru

Поступила 28.04.2020  
Принята к печати 14.05.2020

Received April 28, 2020  
Accepted May 14, 2020

УДК 612.216/.217:616-07(616.248+616.24-008.811-036.12)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-34-40

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭЛАСТИЧЕСКОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

А.В.Тетенева<sup>1</sup>, К.Ф.Тетенев<sup>1</sup>, Т.Н.Бодрова<sup>1</sup>, И.Д.Беспалова<sup>1</sup>, В.В.Ларченко<sup>1</sup>, Н.А.Сердюков<sup>2</sup>, К.В.Потапов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, 634000, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup>Военно-врачебная комиссия военного комиссариата Томской области, 634000, п. Предтеченск,  
ул. Мелиоративная, 1

**РЕЗЮМЕ.** Цель. Изучить диагностическое значение показателей эластического сопротивления легких в зависимости от величины бронхиального сопротивления (Raw) у больных БА и ХОБЛ. **Материалы и методы.** Был обследован 71 человек, в том числе 20 практически здоровых добровольцев (контрольная группа), 18 больных БА с нормальным показателем Raw, 17 больных БА с повышенным показателем Raw, 16 больных ХОБЛ с повышенным показателем Raw. Исследование показателей механики дыхания проводили с помощью измерения транспульмонального давления и одновременной регистрации спирограммы. Транспульмональное давление определялось разницей между давлением во рту и в нижней трети пищевода. Давление в пищеводе устанавливали с помощью специального зонда, введенного в нижнюю треть пищевода через нижний носовой ход. Разницу внутрипищеводного давления и давления в ротовой полости определяли при помощи дифференцированного датчика давления ПДП 1000 МД. **Результаты.** У больных БА с нормальным Raw в сравнении с контрольной группой установлено только снижение статической растяжимости легких ( $p < 0,05$ ) и компенсаторное увеличение общей работы дыхания ( $p < 0,05$ ). У пациентов с БА с повышенным Raw выявлено снижение статической растяжимости легких ( $p < 0,05$ ), динамической растяжимости легких ( $p < 0,001$ ), эластической тяги ( $p < 0,001$ ) и увеличение общей работы дыхания ( $p < 0,001$ ), за счет эластической работы дыхания ( $p < 0,05$ ). У больных БА при повышенном Raw повышен остаточный объем легких ( $p < 0,001$ ) и остаточная емкость легких ( $p < 0,001$ ), в сравнении с контрольной группой и больными БА с нормальным Raw. В группе больных ХОБЛ выявлено снижение статической и динамической растяжимости легких, эластической тяги легких, общей растяжимости легких и увеличение общей работы дыхания ( $p < 0,001$ ), за счет эластической работы дыхания ( $p < 0,001$ ), по сравнению с контрольной группой и больными БА с нормальным Raw. **Заключение.** На основании впервые полученных результатов исследования эластических свойств легких у больных БА с повышенным Raw и пациентов с ХОБЛ можно предположить новый паттерн механической активности легких – клапанной обструкции бронхов или «воздушной ловушки», который наиболее отчетливо проявляет себя при ХОБЛ, когда даже мелкие бронхи подвержены значительному экспираторному сужению и увеличению амплитуды дыхательных движений.

**Ключевые слова:** механика дыхания, эластическое сопротивление легких, бронхиальное сопротивление, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

## DIAGNOSTIC VALUE OF ELASTIC RESISTANCE OF THE LUNGS IN ASTHMA AND COPD

A.V.Teteneva<sup>1</sup>, K.F.Tetenev<sup>1</sup>, T.N.Bodrova<sup>1</sup>, I.D.Bespalova<sup>1</sup>, V.V.Larchenko<sup>1</sup>, N.A.Serdyukov<sup>2</sup>, K.V.Potapov<sup>1</sup>

### Контактная информация

Анна Валентиновна Тетенева, д-р. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634000, г. Томск, Россия, Московский тракт, 2; тел.: +79832303250; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Anna V. Teteneva, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Department of Propaeudics of Internal Medicine with Therapy Course, Pediatric Faculty of the Siberian State Medical University, 2 Moskovsky tract, Tomsk, 634000, Russian Federation; phone: +79832303250; e-mail: anna.dubodelova@mail.ru

### Для цитирования:

Тетенева А.В., Тетенев К.Ф., Бодрова Т.Н., Беспалова И.Д., Ларченко В.В., Сердюков Н.А., Потапов К.В. Диагностическое значение эластического сопротивления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С. 34–40. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-34-40

### For citation:

Teteneva A.V., Tetenev K.F., Bodrova T.N., Bespalova I.D., Larchenko V.V., Serdyukov N.A., Potapov K.V. Diagnostic value of elastic resistance of the lungs in asthma and COPD. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration 2020; (76):34–40 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-34-40

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, 2 Moskovsky tract, Tomsk, 634000, Russian Federation

<sup>2</sup>Military Medical Commission of the Military Commissariat of the Tomsk Region, 1 Meliorativnaya Str., Predtechensk Village, 634000, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Of great interest is the detailed study of the functional parameters of the elastic resistance and the search for differences in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), it is necessary to explain the differences in terms of mechanical activity of the lungs. **Aim.** To study the diagnostic value of indicators of elastic resistance of the lungs depending on the value of bronchial resistance ( $R_{aw}$ ) in patients with asthma and COPD. **Materials and methods.** 71 people were examined, including 20 practically healthy volunteers (control group), 18 asthma patients with a normal  $R_{aw}$ , 17 asthma patients with a high index of  $R_{aw}$ , 16 COPD patients with a high index of  $R_{aw}$ . The study of respiratory mechanics was carried out by measuring transpulmonary pressure, the simultaneous recording of spirogram. Transpulmonary pressure was determined by the difference between the pressure in the mouth and in the lower third of the esophagus. The pressure in the esophagus was determined using a special probe, introduced through the lower nasal passage into the lower third of the esophagus. The difference between intra-esophageal pressure and the pressure in the oral cavity was determined using the differential pressure sensor PDP 1000 MD. **Results.** In asthma patients with normal bronchial resistance in comparison with the control group there is a decrease in static lung compliance ( $p < 0.05$ ) and a compensatory increase in the total work of breathing ( $p < 0.05$ ). In patients with asthma and increased bronchial resistance there was a reduction of static lung compliance ( $p < 0.05$ ) and dynamic lung compliance ( $p < 0.001$ ), elastic traction ( $p < 0.001$ ) and increase overall work of breathing ( $p < 0.001$ ), due to the elastic work of breathing ( $p < 0.05$ ). In asthma patients with increased  $R_{aw}$ , there is an increased residual lung volume ( $p < 0.001$ ), and residual lung capacity ( $p < 0.001$ ), in comparison with the control group and asthmatics with normal  $R_{aw}$ . In the group of patients with COPD showed a reduction in static and dynamic lung compliance, elastic traction, total lung compliance and increase overall work of breathing ( $p < 0.001$ ), due to the elastic work of breathing ( $p < 0.001$ ), compared with the control group and asthma patients with normal  $R_{aw}$ . **Conclusion.** Based on the first results of a study of the elastic properties of the lungs in asthma patients with increased  $R_{aw}$  and COPD patients, we can suggest a new pattern of mechanical activity of the lungs – valve bronchial obstruction or “air trap”, which is clearly manifested in COPD, when even small bronchi are subject to significant expiratory narrowing and increase the amplitude of respiratory movements.

**Key words:** respiratory mechanics, lung elastic resistance, bronchial resistance, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

Современное учение о механических движениях легких в процессе дыхания сводится к тому, что легкое является пассивным эластическим органом, дыхательные движения обеспечиваются только лишь созданием градиента давления в плевральной полости. Эластичность лёгких представляет собой константу, значение упругости легочной ткани. Чем выше эластичность легочной ткани, тем больший градиент давления требуется приложить для получения заданного изменения объема легких. Эластическое сопротивление лёгких обусловлено несколькими компонентами, основным из которых является эластичность каркаса (составляет примерно 70-80% от всей величины), от 5 до 10% приходится на эластическое сопротивление висцеральной плеврой и от 10 до 15% – на действие сил поверхностного натяжения в альвеолах. Вопрос о влиянии гладкой мускулатуры на эластическое сопротивление легких остается неясным и неоднозначным, известно лишь о ее воздействии на просвет бронхов. Известно, что эластическое сопротивление легких может увеличиваться в зависимости от повышения кровенаполнения легочных сосудов, острого токсического или инфекционного поражения лёгочной ткани, замещения легочной ткани фиброзной, и может быть сниженным при эмфиземе лёгких. Эластическое сопротивление лёгких характеризуют следующие показатели механики дыхания: общая растяжимость легких, динамическая и статическая растяжимость лёгких, эластическая фракция ра-

боты дыхания, эластическая тяга легких, общая работа дыхания [1]. Значение эластического сопротивления лёгких нашло отражение в теории механической активности легких Ф.Ф.Тетенева. Участие гладкой мускулатуры бронхов в активном изменении эластического тонуса лёгкого происходит за счет дополнительного источника механической активности легких: данный феномен описан в виде петли отрицательного эластического гистерезиса [2]. Теория механической активности легких позволила объяснить основные противоречия в механике дыхания середины XX века, кардинальным образом изменить направление научной мысли в физиологии внешнего дыхания, придав значительный импульс научному поиску. К сожалению, теория механической активности легких практического и научно-прикладного применения в реальной клинической практике не получила, вследствие большой разобщенности теоретических представлений о структурно-функциональной взаимосвязи легких при патологических процессах [3]. Представленное ранее изучение эластических свойств лёгких вне зависимости от степени выраженности вентиляционных нарушений, даже в случаях отсутствия вентиляционных нарушений в дебюте заболевания при бронхиальной астме (БА) выявило снижение эластической тяги легких [3, 4]. Было исследовано общее неэластическое сопротивление и тканевое трение, интегральные и региональные значения у пациентов с БА и хрониче-

ской обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [5]. Подробно изучены интегральные и региональные показатели механики дыхания при ХОБЛ в зависимости от положения тела: клино- и ортостатического [6, 7]. Представляет большой интерес детальное исследование функциональных показателей эластического сопротивления и поиск их различий у пациентов с БА и ХОБЛ, необходимо дать объяснение найденным различиям с точки зрения механической активности легких.

Цель исследования – изучить диагностическое значение показателей эластического сопротивления легких в зависимости от величины бронхиального сопротивления (Raw) у пациентов с БА и ХОБЛ.

### Материалы и методы исследования

Был обследован 71 человек (63% мужчин и 43% женщин), из которых 20 – практически здоровые добровольцы (контрольная группа), 18 – больные БА с нормальным показателем Raw, 17 – больные БА с повышенным показателем Raw, 16 – пациенты с ХОБЛ, все с повышенным показателем Raw. Все обследованные пациенты были сопоставимы по возрасту и соответствовали критериям включения в исследование. Все проводимые исследования одобрены этическим комитетом СибГМУ.

Критерии включения в исследование здоровых лиц (контрольная группа): возраст 16-35 лет, отсутствие при обследовании признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы, кашлевого синдрома, острых респираторных заболеваний в течение предшествующих 3 месяцев, наличие информированного согласия.

Критерии исключения из исследования здоровых лиц (контрольная группа): наличие признаков заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем при обследовании, отсутствие информированного согласия.

Критерии включения в исследование для пациентов с БА и ХОБЛ: установленный диагноз в соответствии Международными и Федеральными стандартами диагностики и лечения БА и ХОБЛ в стадии ремиссии заболевания [8–10], возраст 18-60 лет, нарушение вентиляционной функции лёгких I и II степени, наличие информированного согласия. У всех обследованных больных БА было нарушение вентиляционной функции легких преимущественно по обструктивному типу, положительный тест на обратимость бронхиальной обструкции.

Критерии исключения из исследования для больных БА и ХОБЛ: пациенты с тяжелым течением БА и ХОБЛ (III и IV стадия заболевания), возраст младше 16 и старше 60 лет, беременность и лактация, отказ от участия в исследовании.

Всем участникам исследования выполнены спирометрия и бодиплетизмография, проба с бронхолитиком (в качестве фармакологической пробы проводилась ингаляция  $\beta_2$ -адреностимулятором беротеком в дозе 400 мг – два вдоха, через 20 минут оценивали клиническое

состояние больных, динамику полученных показателей), была выполнена в отделении функциональной диагностики СибГМУ (Masterlab Pro, «Erich Jaeger», Германия). Исследование проводилось утром натощак в условиях относительного покоя, за 12 часов до начала исследования пациенты прекращали прием бронхоактивных препаратов. Показатели механики дыхания были изучены в лаборатории кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета СибГМУ. Исследование показателей механики дыхания проводилось с помощью измерения транспульмонального давления, одновременной регистрации спирограммы (СКТБ «Медфизприбор», г. Казань). Транспульмональное давление определялось разницей между давлением в полости рта и в нижней трети пищевода. Давление в пищеводе устанавливали с помощью специального зонда, введенного в нижнюю треть пищевода через нижний носовой ход [3]. Разница внутрипищеводного давления и давления в ротовой полости определялась с помощью дифференцированного датчика давления ПДП 1000 МД. Была использована усовершенствованная методика обсчета показателей механики дыхания, на основании созданной и запатентованной компьютерной программы

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы Statistica 6.0. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Shapiro-Wilk. Был выполнен описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение параметров: расчет квартилей (Me, Q1-Q3) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывается на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента и по Z-критерию для непараметрических показателей. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании задавали величиной  $<0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2. У пациентов с БА выявлено повышение МОД ( $p<0,001$ ), снижение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $p<0,001$ ) при нормальных значениях МВЛ и ЖЕЛ ( $p>0,05$ ), что свидетельствует о преобладании обструктивных нарушений в обеих группах больных астмой. Показатели соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (%) после бронходилатационной пробы оставались повышенными, что было наиболее выражено в группе больных БА с повышенным Raw (на 19%), чем при БА с нормальным Raw (на 14%). У пациентов с ХОБЛ в сравнении с контрольной группой установлено снижение показателей МОД ( $p<0,001$ ), ОФВ<sub>1</sub> ( $p<0,001$ ) и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, % ( $p<0,001$ ), постбронходилатационная проба была отрицательной. Кроме того, при ХОБЛ выявлено более выраженное изменение вентиляционной функции легких по сравнению с группами пациентов с БА: были снижены

показатели МВЛ, МОД, ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, %.

У пациентов с БА при повышенном Raw установлено увеличение значений параметров ООЛ ( $p < 0,001$ ) и ОЕЛ ( $p < 0,001$ ), в сравнении с контрольной группой и больными БА с нормальным Raw. Выявленные изме-

нения аналогичны полученным результатам в группе ХОБЛ и косвенно свидетельствуют о наличии ранних признаков эмфиземы легких у больных БА с повышенным Raw (табл. 1).

Таблица 1

Оценка функции внешнего дыхания у больных БА с нормальным и повышенным бронхиальным сопротивлением (Raw), ХОБЛ и контрольной группой (Me, (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>), p)

Показатели	Группы				P <sub>0-1</sub>	P <sub>0-2</sub>	P <sub>0-3</sub>	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	БА с норм. Raw (0)	БА с повыш. Raw (1)	Контроль ная (2)	Сравнения ХОБЛ (3)						
МОД, л/мин	11,46 (9,6-12,0)	11,51 (9,9-13,2)	9,21 (7,7-9,9)	7,01 (7,6-9,0)	>0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	<0,001
МВЛ, %	99,69 (98-100)	96,36 (95-97)	102,36 (100-103)	77,18 (75-79)	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001
ООЛ, %	108,72 (99-111)	116,68 (110-118)	109,87 (104-115)	118,09 (109-123)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,05	>0,05	>0,05
ОЕЛ, %	98,72 (87-108)	114,87 (110-119)	109,87 (103-115)	114,87 (109-120)	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ОФВ <sub>1</sub> , %	73,04 (70-85)	75,18 (71-86)	111,01 (107-114)	69,18 (68-70)	>0,05	<0,001	<0,05	>0,05	<0,001	<0,001
ЖЕЛ, %	96,28 (93-101)	98,36 (90-103)	110,16 (109-111)	97,37 (95-99)	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ФЖЕЛ, %	110,74 (109-111)	108,25 (107-109)	109,79 (106-113)	96,59 (95-98)	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	67,19 (66-68)	63,06 (62-65)	87,21 (84-89)	68,90 (60-69)	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % п/бронход.	119,69 (98-119)	111,79 (95-116)	115,18 (110-118)	71,31 (67-73)	<0,05	<0,05	<0,001	<0,05	<0,001	>0,05
Raw <sub>вд</sub> , кПа·л <sup>-1</sup> ·с	0,23 (0,18-0,27)	1,29 (1,06-1,59)	0,16 (0,12-0,18)	1,27 (0,99-1,48)	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
Raw <sub>выд</sub> , кПа·л <sup>-1</sup> ·с	0,58 (0,36-0,71)	1,58 (1,29-1,74)	0,22 (0,20-0,23)	1,52 (0,96-1,78)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Примечание: МОД – минутный объем дыхания, МВЛ – максимальная вентиляция легких, ООЛ – остаточный объем легких, ОЕЛ – общая емкость легких, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, Raw<sub>вд</sub> – бронхиальное сопротивление на вдохе, Raw<sub>выд</sub> – бронхиальное сопротивление на выдохе.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, у больных БА с нормальным значением Raw в сравнении с контрольной группой установлено только снижение Cst ( $p < 0,05$ ) и компенсаторное увеличение ОРД ( $p < 0,05$ ). У больных БА с повышенным Raw выявлено снижение Cst ( $p < 0,05$ ), Cdyn ( $p < 0,001$ ) и ЭТЛ ( $p < 0,001$ ), а так же увеличение ОРД ( $p < 0,001$ ) за счет ЭРД ( $p < 0,05$ ). Разделение больных БА в зависимости от уровня Raw позволило установить, что наиболее

значимо при повышенном Raw у пациентов с БА снижается Cdyn ( $p < 0,05$ ) и ЭТЛ ( $p < 0,001$ ), при увеличении по данным бодиплетизмографии показателей ООЛ ( $p < 0,001$ ) и ОЕЛ ( $p < 0,001$ ). Выявленные изменения у больных БА с повышенным Raw необходимо рассматривать с точки зрения компенсаторных механизмов, направленных на преодоление Raw [11, 12]. В группе пациентов с ХОБЛ установлено снижение показателей Cst ( $p < 0,001$ ), Cdyn ( $p < 0,001$ ), ЭТЛ ( $p < 0,05$ ), ОРЛ

( $p < 0,001$ ) и увеличение параметров ОРД ( $p < 0,001$ ) за счет ЭРД ( $p < 0,001$ ), по сравнению с контрольной группой и больными БА. При сравнении пациентов с ХОБЛ и больных БА с повышенным  $R_{aw}$  были выявлены аналогичные изменения – снижение ЭТЛ ( $p > 0,05$ ), повышение ОРД ( $p > 0,05$ ) за счет ЭРД ( $p > 0,05$ ), при этом у пациентов с ХОБЛ по сравнению с больными БА с повышенным  $R_{aw}$  установлено наиболее выраженное снижение  $C_{st}$  ( $p < 0,001$ ),  $C_{dyn}$  ( $p < 0,001$ ) и ОРЛ ( $p < 0,001$ ). Общепринятое представление о патологии

легких при гиперинфляции лёгочной ткани предполагает снижение ЭТЛ за счет поражения эластической структуры легких, так как даже мелкие бронхи подвержены значительному экспираторному сужению и увеличению амплитуды дыхательных движений, данный феномен называется «воздушной ловушкой». Такая трактовка механизма клапанной обструкции позволяет объяснить с патогенетической точки зрения появление и неуклонное прогрессирование одышки при ХОБЛ [11–13].

Таблица 2

Эластическое сопротивление легких у больных БА с нормальным и повышенным бронхиальным сопротивлением ( $R_{aw}$ ), ХОБЛ и контрольной группой ( $M_e$ , ( $Q_1$ – $Q_3$ ),  $p$ )

Показатели	Группы				$P_{0-1}$	$P_{0-2}$	$P_{0-3}$	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
	БА с нормальным $R_{aw}$ (0)	БА с повышенным $R_{aw}$ (1)	Контрольная (2)	Сравнения ХОБЛ (3)						
$C_{dyn}$ , кПа·л <sup>-1</sup>	2,08 (1,49-2,34)	1,25 (1,08-1,36)	2,16 (2,08-2,27)	0,87 (0,74-0,93)	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$C_{st}$ , кПа·л <sup>-1</sup>	1,45 (1,39-1,54)	1,36 (1,26-1,49)	2,03 (2,07-2,18)	0,47 (0,39-0,54)	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ЭТЛ, кПа	2,54 (2,39-2,69)	1,43 (1,25-1,68)	2,76 (2,72-2,80)	1,08 (1,01-1,14)	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
ОРЛ, кПа·л <sup>-1</sup>	0,37 (0,25-0,30)	0,39 (0,15-0,42)	0,41 (0,38-0,48)	0,14 (0,1-0,18)	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,001	<0,001
ОРД, л/кПа	3,96 (3,01-4,15)	4,59 (3,80-4,9)	2,36 (1,98-2,64)	4,92 (4,16-5,27)	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05	>0,05	<0,001
ЭРД, kgm/min	0,18 (0,15-0,20)	0,37 (0,15-0,43)	0,16 (0,14-0,25)	0,46 (0,30-0,59)	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,001

Примечание:  $C_{dyn}$  – динамическая растяжимость легких,  $C_{st}$  – статическая растяжимость легких, ЭТЛ – эластическая тяга легких, ОРЛ – общая растяжимость легких, ОРД – общая работа дыхания, ЭРД – эластическая работа дыхания.

### Заключение

У больных БА с нормальным  $R_{aw}$  эластическое напряжение легких активно снижается на вдохе при совершении резервного вдоха и активно повышается на выдохе до уровня спонтанного дыхания, и позволяет сохранить эластические свойства легких при относительно нормальном морфологическом состоянии легких [12, 13]. Изменения эластических свойств лёгких у больных БА при повышении  $R_{aw}$ , возможно, обусловлены наличием компенсаторных механизмов, направленных на преодоление бронхиального сопротивления. На основании впервые полученных результатов исследования эластических свойств легких (снижение ЭТЛ, ОРЛ при ХОБЛ в сравнении с больными БА) можно предположить новый паттерн механической активности легких – клапанная обструкция бронхов или «воздушная ловушка», который наиболее

отчетливо проявляет себя при ХОБЛ, когда даже мелкие бронхи подвержены значительному экспираторному сужению вследствие хронического воспаления на уровне мелких дыхательных путей и увеличению амплитуды дыхательных движений. Мы считаем, что полученные результаты исследования позволяют существенно дополнить современные стандарты лечения БА и ХОБЛ с учетом значений  $R_{aw}$ , а также рассмотреть новые перспективы патогенетической терапии, направленные на обратное развитие симптомов БА и остановку прогрессирования ХОБЛ.

### 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. Гриппи М.А. Патофизиология легких: пер. с англ. 2-е изд. М.: БИНОМ, 2018. 304 с.
2. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенев К.Ф. Вопросы исследования биомеханики дыхания // Пульмонология. 2006. №2. С.109–115.
3. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенев К.Ф. Механические свойства легких при бронхиальной астме // Терапевтический архив. 2007. Т.79, №3. С.30–33.
4. Тетенев К.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенев Ф.Ф. Механические свойства легких у больных прогрессирующей мышечной дистрофией различной степени тяжести заболевания // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т.12, №6. С.182–188. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-6-182-188>
5. Агеева Т.С., Тетенев Ф.Ф., Дубоделова А.В. Тканевое неэластическое сопротивление легких при бронхиальной астме и ХОБЛ: различие и природа изменений // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т.12, №6. С.94–98. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-6-94-98>
6. Grönkvist M., Bergsten E., Gustafsson P.M. Effects of body posture and tidal volume on inter- and intraregional ventilation distribution in healthy men // J. Appl. Physiol. 2002. Vol.92, №2. P.634–642. doi: 10.1152/japplphysiol.00161.2001
7. Tetenev F.F., Levchenko A.V., Tetenev K.F., Ageeva T.S., Kashuta A.Y., Yurchenko A.D., Mishustin S.P. Regional mechanical properties of the lungs of healthy people // Eur. Respir. J. 2008. Vol.32, Suppl.52. P.949–950. Abstract P2391.
8. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2019. URL: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf)
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2019). URL: <http://www.ginasthma.com>.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2019. URL: <https://goldcopd.org>.
11. Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Тетенев К.Ф., Карзилов А.И., Левченко А.В., Калинина О.В. Исследование функции аппарата внешнего дыхания: основы клинической физиологии дыхания. Учебное пособие. 2-е изд., доп. и испр. Томск: Печатная мануфактура, 2008. 164 с.
12. Cormier Y., Lecours R., Legris C. Mechanisms of hyperinflation in asthma // Eur. Respir. J. 1990. Vol.3, №6. P.619–624
13. Mergoni M., Rossi A. Physiopathology of acute respiratory failure in COPD and asthma // Minerva Anesthesiol. 2001. Vol.67, №4. P.198–205.

## REFERENCES

1. Grippi M.A. Pulmonary Pathophysiology (2nd ed.). Moscow: Binom; 2018 (in Russian).
2. Tetenev F. F., Bodrova T. N., Tetenev K. F. Research issues of respiratory biomechanics. *Pul'monologiya* 2006; (2):109–111(in Russian).
3. Tetenev F.F., Bodrova T.N., Tetenev K.F. Mechanical properties of lungs in bronchial asthma. *Ter. Arkh.* 2007; 79(3):30–33 (in Russian).
4. Tetenev K.F., Bodrova T.N., Tetenev F.F. Mechanical properties of lungs in patients progressing muscular dystrophy various severity of the disease. *Bulletin of Siberian Medicine* 2013; 12(6):182–188 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-6-182-188>
5. Ageeva T.S., Tetenev F.F., Dubodelova A.V. Fabric non-elastic pulmonary resistance in case of bronchial asthma and gold: distinction and changes nature. *Bulletin of Siberian Medicine* 2013; 12 (6): 94–98 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2013-6-94-98>
6. Grönkvist M., Bergsten E., Gustafsson P.M. Effects of body posture and tidal volume on inter- and intraregional ventilation distribution in healthy men. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92(2): 634–642. doi: 10.1152/japplphysiol.00161.2001
7. Tetenev F.F., Levchenko A.V., Tetenev K.F., Ageeva T.S., Kashuta A.Y., Yurchenko A.D., Mishustin S.P. Regional mechanical properties of the lungs of healthy people. *Eur. Respir. J.* 2008; 32(Suppl.52):949–950. Abstract P2391.
8. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma, 2019. Available at: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf) (in Russian).
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2019). Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2019. Available at: <https://goldcopd.org>
11. Tetenev F.F., Bodrova T.N., Tetenev K.F., Karzilorov A.I., Levchenko A.V., Kalinina O.V. Study of the function of the external breathing apparatus: fundamentals of clinical respiratory physiology. Tomsk: Pechatnaya manufatura; 2008 (in Russian).
12. Cormier Y., Lecours R., Legris C. Mechanisms of hyperinflation in asthma. *Eur. Respir. J.* 1990; 3(6):619–624.

13. Mergoni M., Rossi A. Physiopathology of acute respiratory failure in COPD and asthma. *Minerva Anesthesiol.* 2001; 67(4):198–205.

---

**Информация об авторах:**

**Анна Валентиновна Тетенева**, д-р. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-2798>; e-mail: [anna.dubodelova@mail.ru](mailto:anna.dubodelova@mail.ru)

**Константин Федорович Тетенев**, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5306-6589>; e-mail: [ktetenev@bk.ru](mailto:ktetenev@bk.ru)

**Тамара Николаевна Бодрова**, д-р. мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6371-9827>; e-mail: [tn.bodrova@gmail.com](mailto:tn.bodrova@gmail.com)

**Инна Давидовна Беспалова**, д-р. мед. наук, и.о. зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [innadave@mail2000.ru](mailto:innadave@mail2000.ru)

**Валентин Владимирович Ларченко**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-3164>; e-mail: [clin\\_dep@iphar.ru](mailto:clin_dep@iphar.ru)

**Николай Алексеевич Сердюков**, врач терапевт, Военно-врачебная комиссия военного комиссариата Томской области; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1212-0280>; e-mail: [serdykov@sibmail.com](mailto:serdykov@sibmail.com)

**Кирилл Владимирович Потапов**, клинический ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [potapovschool@mail.ru](mailto:potapovschool@mail.ru)

---

**Author information:**

**Anna V. Teteneva**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Therapy Course, Pediatric Faculty of the Siberian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4323-2798>; e-mail: [anna.dubodelova@mail.ru](mailto:anna.dubodelova@mail.ru)

**Konstantin F. Tetenev**, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Therapy Course, Pediatric Faculty of the Siberian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5306-6589>; e-mail: [ktetenev@bk.ru](mailto:ktetenev@bk.ru)

**Tamara N. Bodrova**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Therapy Course, Pediatric Faculty of the Siberian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6371-9827>; e-mail: [tn.bodrova@gmail.com](mailto:tn.bodrova@gmail.com)

**Inna D. Bepalova**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Acting Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Therapy Course, Pediatric Faculty of the Siberian State Medical University; e-mail: [innadave@mail2000.ru](mailto:innadave@mail2000.ru)

**Valentin V. Larchenko**, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Therapy Course, Pediatric Faculty of the Siberian State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-3164>; e-mail: [clin\\_dep@iphar.ru](mailto:clin_dep@iphar.ru)

**Nikolay A. Serdyukov**, MD, Therapist, Military Medical Commission of the Military Commissariat of the Tomsk Region; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1212-0280>; e-mail: [serdykov@sibmail.com](mailto:serdykov@sibmail.com)

**Kirill V. Potapov**, Clinical Resident of Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Therapy Course, Pediatric Faculty of the Siberian State Medical University; e-mail: [potapovschool@mail.ru](mailto:potapovschool@mail.ru)

---

Поступила 06.03.2020  
Принята к печати 15.06.2020

---

Received March 06, 2020  
Accepted June 15, 2020

УДК 616-073.173(612.212+611-018.27):616-053.81(-056.22)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-41-45

## ОЦЕНКА КОНТУРНОГО АНАЛИЗА ФОТОПЛЕТИЗМОГРАММЫ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

О.А.Абулдинова, О.Б.Приходько, В.В.Войцеховский, Н.Д.Гоборов

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В основе патогенеза многих заболеваний внутренних органов лежит нарушение процессов микроциркуляции. Оптимальной методикой скрининговой сосудистой диагностики является фотоплетизмография – простой, неинвазивный, безболезненный и надежный экспресс-метод, основанный на определении объема крови в микрососудистом русле. **Цель.** Оценить показатели контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых лиц молодого возраста. **Материалы и методы.** В исследование вошли 39 здоровых лиц в возрасте от 20 до 30 лет. Для анализа состояния сосудистой системы производилась запись фотоплетизмограммы с использованием диагностического комплекса «АнгиоСкан-01 М». Определяли средние значения частоты пульса, индекса жесткости артериальной стенки, возраста сосудистой стенки, индекса стресса, насыщения кислородом артериальной крови, тип пульсовой волны. **Результаты.** У 5% участников исследования индекс жесткости сосудистой стенки превышал нормальные значения, что может свидетельствовать о начале структурных изменений артериальной стенки; у 21% здоровых добровольцев выявлен тип пульсовой кривой А, который в большей степени характерен для лиц пожилого возраста, и выявление данного типа кривой у молодых людей указывает на повышение жесткости крупных сосудов; у 33% обследованных лиц выявлено снижение степени насыщения кислородом артериальной крови. **Заключение.** Проведение контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых лиц в амбулаторных условиях является оптимальным методом скрининговой диагностики сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии на ранних этапах развития патологических состояний. При этом особое внимание необходимо уделять изучению показателей индекса жесткости артериальной стенки и типа пульсовой кривой, изменение которых может свидетельствовать о наличии структурных изменений артериальной стенки еще на доклинической стадии развития бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** фотоплетизмограмма, индекс жесткости сосудистой стенки, эластичность артериальной стенки, индекс стресса.

## ASSESSMENT OF THE CONTOUR ANALYSIS OF THE PHOTOPLETHYSMOGRAM IN HEALTHY INDIVIDUALS OF YOUNG AGE

O.A.Abuldinova, O.B.Prikhodko, V.V.Voytsekhovskiy, N.D.Goborov

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

**SUMMARY. Introduction.** The pathogenesis of many diseases of the internal organs is based on the microcirculation disturbance. The most preferable method for screening vascular diagnostics is photoplethysmography – a simple, non-invasive, painless and reliable rapid test method based on the evaluation of blood volume in the microvascular bed. **Aim.** To evaluate the indices of the contour analysis of photoplethysmogram in healthy individuals of young age. **Materials and methods.** The study included 39 healthy individuals aged 20 to 30 years. To analyze the condition of the vascular system, a photoplethysmogram was recorded using “AngioScan-01 M” diagnostic complex. The average values of the pulse rate, the arterial stiffness index, the age of the vascular wall, the stress index, the oxygen saturation of arterial blood,

### Контактная информация

Ольга Александровна Абулдинова, очный аспирант 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: abuldinova@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Olga A. Abuldinova, MD, Postgraduate Student of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: abuldinova@mail.ru

### Для цитирования:

Абулдинова О.А., Приходько О.Б., Войцеховский В.В., Гоборов Н.Д. Оценка контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых лиц молодого возраста // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С. 41–45. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-41-45

### For citation:

Abuldinova O.A., Prikhodko O.B., Voytsekhovskiy V.V., Goborov N.D. Assessment of the contour analysis of the photoplethysmogram in healthy individuals of young age. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):41–45 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-41-45

and the form of pulse wave were measured. **Results.** In 5% of the examined, the arterial stiffness index exceeded normal values, which may indicate the beginning of structural changes in the artery wall; in 21% of healthy volunteers, the A-type of pulse curve was revealed, which is more characteristic of elderly people, and the detection of this type of curve in young people indicates an increase in the stiffness of great vessels; 33% of the examined showed a decrease in the degree of oxygen saturation of arterial blood. **Conclusion.** The performance a contour analysis of photoplethysmogram in healthy individuals on an outpatient basis is the most preferable method for screening diagnosis of cardiovascular and bronchopulmonary pathology in the early stages of the development of pathological conditions. In addition, a particular emphasis should be given to the study of arterial stiffness index and the type of pulse curve, the change of which may indicate the presence of structural changes in the arterial wall even at the pre-clinical stage of development of bronchopulmonary and cardiovascular pathology.

*Key words:* photoplethysmogram, arterial stiffness index, arterial wall compliance, stress index.

В основе патогенеза многих заболеваний внутренних органов лежит нарушение процессов микроциркуляции [1]. Поэтому оценка состояния сосудистого русла, включая особенности капиллярного кровотока, позволяет выявить на ранних стадиях различные патологические изменения, а также контролировать их динамику на фоне проводимого лечения пациента. Оптимальной методикой скрининговой сосудистой диагностики является фотоплетизмография – простой, неинвазивный, безболезненный и надежный экспресс-метод, основанный на определении объема крови в микрососудистом русле [2].

Метод фотоплетизмографии представляет собой регистрацию оптической плотности ткани. Исследуемый участок просвечивается инфракрасным светом, который затем попадает на фотопреобразователь. Длина волны излучаемого света подобрана таким образом, чтобы он поглощался эритроцитами в артериальном русле. Поэтому его интенсивность зависит от количества крови в исследуемой ткани. Регистрируемый сигнал – фотоплетизмограмма – оценивается по определенным параметрам [3]. При оценке фотоплетизмограммы можно определить сужение артерий, в том числе ишемию сосудов конечностей. Свойства волн при измерении на правой и левой конечности должны быть одинаковы, а при поражении одной из них возникает несимметричность [4]. Для оценки сосудистых рефлексов с помощью данного метода применяются различные функциональные пробы (например, компрессионный и декомпрессионный тест с определением давления в плечевой артерии позволяет изучить состояние венозного кровотока; медикаментозная проба с нитроглицерином – оценить толерантность к нитратам и т. д.) [5]. При проведении контроля на фоне проводимой терапии фотоплетизмография помогает подбирать оптимальную дозу фактора воздействия и предупредить негативные реакции, связанные с его передозировкой.

Имеющиеся в настоящее время негативные тенденции, которые складываются в студенческой среде в отношении здоровья, обуславливают необходимость разработки целевых мер профилактики [6] и ранней диагностики заболеваний внутренних органов. В данной ситуации фотоплетизмография может служить эффективным скрининговым инструментом для

диагностики заболеваний различных органов и систем на ранних этапах их развития [7].

Цель исследования – оценить показатели контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых лиц молодого возраста.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 39 здоровых лиц (студенты Амурской государственной медицинской академии). При проведении исследования руководствовались принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ. Все добровольцы подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Амурской государственной медицинской академии.

Для анализа состояния сосудистой системы производилась запись фотоплетизмограммы с использованием диагностического комплекса «АнгиоСкан-01 М». Обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения «АнгиоСкан Профессиональный 3.30.07».

При проведении фотоплетизмографии определяли средние значения частоты пульса (уд/мин), индекса жесткости артериальной стенки (%), возраста сосудистой стенки (лет), индекса стресса, насыщения кислородом артериальной крови (%), тип пульсовой волны.

### Результаты исследования и их обсуждение

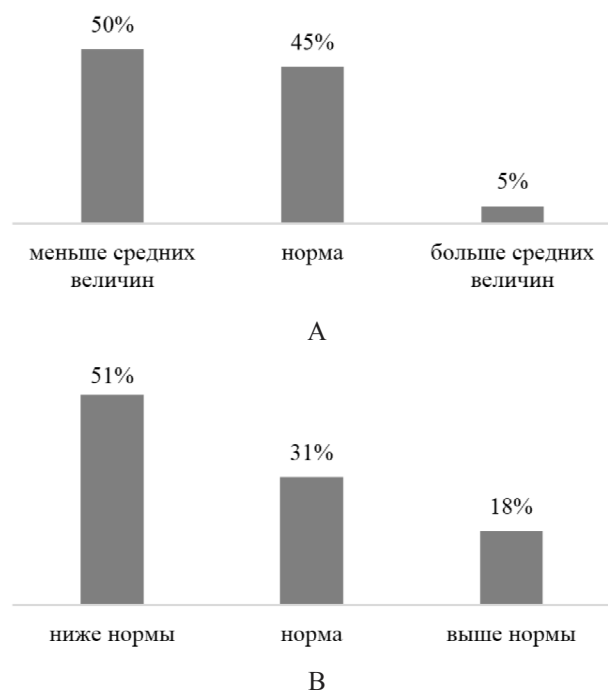
Среди обследованных было 29 (74%) женщин и 10 (36%) мужчин, возраст здоровых добровольцев составил от 20 до 30 лет ( $22,1 \pm 2,02$  лет). Лица, прошедшие обследование, не имели клинически выраженной патологии бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. Также из исследования были исключены лица с хроническими заболеваниями внутренних органов и имеющие привычные интоксикации (курильщики). На момент исследования систолическое артериальное давление у участников исследования было в пределах 110–120 мм рт. ст., диастолическое – 60–80 мм рт. ст. Лица с артериальной гипертензией из исследования также

были исключены.

В ходе проведения контурного анализа фотоплетизмограммы выявлены следующие показатели. Частота пульса у 80% обследованных (31 человек) находилась в пределах нормы, у 15% (6 человек) выявлена брадикардия и у 5% (2 человека) – тахикардия.

Индекс жёсткости артериальной стенки у 20 (50%) участников исследования был меньше средних нормальных величин, соответствующих возрасту, что свидетельствует о хорошем состоянии артериальной стенки; у 17 (45%) индекс жёсткости соответствовал нормальному для возраста значению, что говорит о сохранённой эластичности артериальной стенки; у 2 (5%) индекс жёсткости превышал нормальное для возраста значение, что может свидетельствовать о начале структурных изменений артериальной стенки, и диктует необходимость проведения более детального обследования состояния сердечно-сосудистой системы (рис. А).

У подавляющего большинства обследованных лиц (31 человек – 79%) зарегистрирован тип пульсовой кривой С, что свидетельствует о сохранённой эластичности артериальной стенки и является характерным

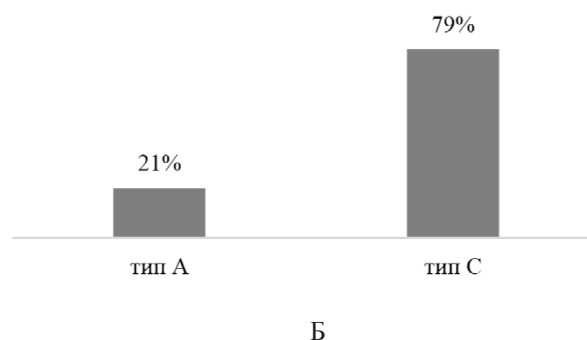


Таким образом, портативный прибор «АнгиоСкан-01 М» позволяет выполнить обследование широкой аудитории лиц. Проведение контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых молодых людей в амбулаторных условиях является оптимальным методом скрининговой диагностики сердечно-сосудистой и бронхолёгочной патологии на ранних этапах развития патологических состояний. При этом особое внимание необходимо уделять изучению показателей индекса жёсткости артериальной стенки и типа пульсовой кривой, изменение которых может свидетельствовать о нали-

для людей в возрасте от 18 до 35 лет. У 8 (21%) участников исследования выявлен тип пульсовой кривой А, который характерен для лиц пожилого возраста, и выявление данного типа пульсовой кривой у лиц молодого возраста свидетельствует о повышении жёсткости крупных сосудов и может служить одним из симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы (рис. Б).

При оценке индекса стресса выявлены следующие данные: 20 (51%) обследованных лиц имеет уровень стресса ниже типичных нормальных значений, что свидетельствует о хорошей физической подготовке; у 12 (31%) уровень стресса соответствует нормальным значениям и у 7 (18%) уровень стресса повышен, что говорит о наличии эмоционального стресса на момент исследования или физической усталости (рис. В).

Согласно проведённому исследованию, степень насыщения кислородом артериальной крови у 26 (67%) обследованных лиц находится в пределах нормы, у 13 (33%) выявлено снижение степени насыщения кислородом артериальной крови, что может свидетельствовать о наличии скрытой, доклинической сердечно-сосудистой или бронхолёгочной патологии.



*Рис. Результаты анализа фотоплетизмограммы у здоровых добровольцев (частота встречаемости признака в общей совокупности обследованных лиц, в %).*

А – изменение индекса жёсткости артериальной стенки;

Б – распределение типов кривых пульсовой волны;

В – изменение индекса стресса.

ции структурных изменений артериальной стенки еще на доклинической стадии развития бронхолёгочной и сердечно-сосудистой патологии.

#### **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. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертензией методом лазерной доплеровской флоуметрии // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т.14, №1. С.41–45. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2015-14-1-41-4>
2. Федорович А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т.16, №4. С.11–26. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26>
3. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: ЛИБРОКОМ, 2013. 496 с. ISBN 978-5-397-03942-0
4. Сагайдачный А. А., Скрипаль А. В., Фомин А. В., Усанов Д. А. Методика восстановления фотоплетизмограммы в диапазоне эндотелиальных и нейрогенных колебаний по результатам измерений температуры пальцев рук // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2013. Т.12, №3. С.22–28. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2013-12-3-22-28>
5. Приходько О.Б., Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б. Динамика заболеваемости органов дыхания подростков города Благовещенска в течение 10 лет // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т.61, №6. С.246–247.
6. Войт Л.Н., Чередниченко О.А. Анализ здоровья и элементов образа жизни студентов медицинского вуза по данным социологического исследования // Амурский медицинский журнал. 2017. Т.17, №1. С.61–63.
7. Babtseva A.F., Romantsova E.B., Prikhodko O.B., Churina A.E.1, Churin V.V. Health of students in the dynamics of learning at the present stage // Amur Medical Journal 2016; 3-4(15-16):12–13 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2016.15-16.12-13

## REFERENCES

1. Vasilev A.P., Streltsova N.N. Opportunities and limitations of laser Doppler flowmetry in the assessment of skin microcirculation in patients with arterial hypertension. *Regional blood circulation and microcirculation* 2015; 14(1):41–45 (in Russian). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2015-14-1-41-45>
2. Fedorovich A.A. Microcirculation of the human skin as an object of research. *Regional blood circulation and microcirculation* 2017; 16(4):11–26 (in Russian). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26>
3. Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems: fluctuations, information, non-linearity. Moscow: Librocom; 2013 (in Russian).
4. Sagaidachny A.A., Skripal A.V., Fomin A.V., Usanov D.A. Method for restoring photoplethysmograms in the range of endothelial and neurogenic oscillations based on the results of finger temperature measurements. *Regional blood circulation and microcirculation* 2013; 12(3):22–28 (in Russian). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2013-12-3-22-28>
5. Prikhodko O.B., Babtseva A.F., Romantsova E.B. Dynamics of respiratory diseases among adolescents in Blagoveshchensk for 10 years. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(4):27–32 (in Russian).
6. Voyt L.N., Cherednichenko O.A. Analysis of health and life components of medical students according to the survey. *Amur Medical Journal* 2017; 17(1):61–63 (in Russian). doi:10.22448/amj.2017.17.61-63
7. Babtseva A.F., Romantsova E.B., Prikhodko O.B., Churina A.E.1, Churin V.V. Health of students in the dynamics of learning at the present stage. *Amur Medical Journal* 2016; 3-4(15-16):12–13 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2016.15-16.12-13

### Информация об авторах:

**Ольга Александровна Абулдинова**, очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: abuldinova@mail.ru

**Ольга Борисовна Приходько**, 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: prik0806@mail.ru

### Author information:

**Olga A. Abuldinova**, MD, Postgraduate Student of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: abuldinova@mail.ru

**Olga B. Prikhodko**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: prik0806@mail.ru

**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](mailto:voitsehovskij@yandex.ru)

**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](mailto:voitsehovskij@yandex.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; e-mail: [kaf\\_gospit\\_terapii@amursma.su](mailto:kaf_gospit_terapii@amursma.su)

**Nikolay D. Goborov**, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: [kaf\\_gospit\\_terapii@amursma.su](mailto:kaf_gospit_terapii@amursma.su)

*Поступила 29.04.2020  
Принята к печати 18.05.2020*

*Received April 29, 2020  
Accepted May 18, 2020*

УДК 616.24-002:616.155.02(571.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-46-53

## ОСОБЕННОСТИ ПНЕВМОНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А.Синюк<sup>1</sup>, В.В.Войцеховский<sup>2</sup>

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

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изучить особенности этиологии и клинического течения пневмоний у пациентов с гемобластозами, которым проводилась программная химиотерапия. **Материалы и методы.** Изучены истории болезни и амбулаторные карты пациентов с гемобластозами, получавших лечение в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы (АОКБ) в 2012-2018 гг., у которых при проведении программной химиотерапии присоединились пневмонии: 54 больных острыми лейкозами (ОЛ), из них 24 пациента с острыми лимфобластными (ОЛЛ) и 30 – с острыми миелоидными (ОМЛ) лейкозами; 75 пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в стадиях В и С по классификации Binet; 43 больных с множественной миеломой (ММ). В контрольную группу включено 30 пациентов с нозокомиальными пневмониями без гемобластоза, находившихся на лечении в пульмонологическом отделении АОКБ. **Результаты.** Пневмонии являются наиболее распространенным инфекционным осложнением ХЛЛ (39%) и ММ (35%). Наиболее частыми инфекционными осложнениями ОЛ при проведении программной химиотерапии являются фебрильная нейтропения (30%) и мукозит (30%), пневмонии составляют 18% от всех инфекционных осложнений ОЛЛ и 21% – при ОМЛ. У больных ОЛ отмечается преобладание грамположительных возбудителей пневмонии. У пациентов с ХЛЛ и ММ преобладает грамотрицательная флора. Большинство пневмоний у больных гемобластозами развиваются в стадию индуцированного агранулоцитоза. Особенности пневмоний в этот период является их атипичное, тяжелое и затяжное течение, часто осложнившееся сепсисом и бактериально-токсическим шоком. У таких больных часто отсутствует характерная аускультативная картина воспалительного процесса в легких, также при традиционном рентгенологическом исследовании выявить инфильтрацию не представляется возможным. У больных с агранулоцитозом при наличии лихорадки следует выполнять компьютерную томографию легких независимо от аускультативной картины и без предварительной рентгенографии. **Заключение.** У больных гемобластозами при своевременной диагностике воспалительного процесса в легких, соблюдении соответствующего санитарно-гигиенического режима, наличии современных антибактериальных и антимикотических лекарственных средств, препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и другой сопроводительной терапии, прогноз пневмоний в большинстве случаев благоприятный (при отсутствии неконтролируемого роста опухоли).

**Ключевые слова:** острые лейкозы, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, пневмонии.

## FEATURES OF PNEUMONIA IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSIS IN THE AMUR REGION

A.A.Sinyuk<sup>1</sup>, V.V.Voytsekhovskiy<sup>2</sup>

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

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

**SUMMARY. Aim.** To study the features of the etiology and clinical course of pneumonia in patients with hemoblas-

### Контактная информация

Анастасия Андреевна Синюк, врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: amur.asua@gmail.com

### Correspondence should be addressed to

Anastasia A. Sinyuk, MD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Junior Staff Scientist, 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: amur.asua@gmail.com

### Для цитирования:

Синюк А.А., Войцеховский В.В. Особенности пневмоний у пациентов с гемобластозами в Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С.46–53. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-46-53

### For citation:

Sinyuk A.A., Voytsekhovskiy V.V. Features of pneumonia in patients with hemoblastosis in the Amur Region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):46–53 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-46-53

toses who underwent programmed chemotherapy. **Materials and methods.** Case histories and outpatient records of patients with hemoblastoses who were treated in the hematology department of the Amur Regional Clinical Hospital in 2012-2018 were studied, in whom pneumonia was added during programmed chemotherapy: 54 patients with acute leukemia (AL), of which 24 patients with acute lymphoblastic (ALL) and 30 patients with acute myeloid (AML) leukemia; 75 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in stages B and C according to the Binet Classification; 43 patients with multiple myeloma (MM). The control group included 30 patients with nosocomial pneumonia without hemoblastosis who were treated in the pulmonology department of Amur Regional Clinical Hospital. **Results.** Pneumonia is the most common infectious complication of CLL (39%) and MM (35%). The most common infectious complications of AL during programmed chemotherapy are febrile neutropenia – 30%, mucositis – 30%, pneumonia account for 18% of all infectious complications of acute lymphoblastic and 21% of myeloid leukemia. In patients with AL, gram-positive pneumonia pathogens predominate. In patients with CLL and MM, gram-negative flora predominates. Most pneumonia in patients with hemoblastosis develops into the stage of induced agranulocytosis. The special features of pneumonia during this time period are their atypical, severe and lingering course, often complicated by sepsis and toxic shock syndrome. In such patients, a characteristic auscultatory picture of the inflammatory process in the lungs is often absent; in a traditional X-ray examination, it is also not possible to detect infiltration. In patients with agranulocytosis in the presence of fever, computed tomography of the lungs should be performed regardless of the auscultatory picture and without prior radiography. **Conclusion.** With timely diagnosis of the inflammatory process in the lungs of patients with hemoblastoses, compliance with the appropriate sanitary and hygienic regimen, the availability of modern antibacterial and antimycotic drugs, granulocyte colony stimulating factor drugs and other concomitant therapy, the prognosis of pneumonia is favorable in most cases (in the absence of uncontrolled tumor growth).

*Key words: acute leukemia, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, pneumonia.*

Современная программная цитостатическая терапия гемобластозов позволяет добиваться длительных ремиссий и, в ряде случаев, даже выздоровления у больных многими заболеваниями крови, ранее считавшихся неизлечимыми [1, 2]. Такие результаты достигаются путем интенсификации химиотерапии, в процессе которой у большинства пациентов развиваются серьезные осложнения, связанные с гематологической и не гематологической токсичностью [3, 4]. Присоединение инфекционных осложнений может стать причиной гибели больных даже при отсутствии прогрессирующего роста опухоли [1]. В связи с вышеизложенным проблема диагностики и лечения инфекционных осложнений у больных гемобластомами является весьма актуальной.

В то же время не только в разных странах и регионах, но и в различных медицинских учреждениях одного региона нозокомиальная инфекция имеет свои этиологические особенности [5–7]. Поэтому необходим постоянный мониторинг локальной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, постоянное обновление данных для всех отделений больницы [8, 9].

В литературе имеются лишь единичные работы, посвященные особенностям возбудителей инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области [10, 11].

Целью исследования явилось изучение особенностей этиологии и клинического течения пневмоний у пациентов с гемобластомами, которым проводилась программная химиотерапия в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы (АОКБ).

Для решения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить эпидемиологические особенности пневмоний, развившихся у больных гемобластомами при

проведении программной химиотерапии в гематологическом отделении АОКБ.

2. Исследовать спектр возбудителей пневмоний у этих пациентов.

3. Проанализировать особенности клинического течения пневмоний у больных с наиболее распространенными гемобластомами (острыми лейкозами, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой).

### Материалы и методы исследования

Изучены истории болезни и амбулаторные карты пациентов с гемобластомами, получавших программную химиотерапию в гематологическом отделении АОКБ в 2012-2018 гг., из них 145 с острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ), 139 с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ), 179 с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), 124 с множественной миеломой (ММ). Все пациенты получали программную химиотерапию.

При проведении программной химиотерапии нозокомиальные пневмонии были зарегистрированы: у 24 пациентов с ОЛЛ и у 30 больных с ОМЛ (средний возраст  $45 \pm 9,8$  лет); у 75 пациентов с ХЛЛ в стадиях В и С по классификации Binet [12] (средний возраст  $55 \pm 3,5$  лет); у 43 больных с ММ (средний возраст  $54 \pm 4,2$  года).

В контрольную группу включено 30 пациентов с нозокомиальной пневмонией без гемобластома, в возрасте от 40 до 60 лет, проходивших лечение в пульмонологическом отделении АОКБ.

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

В таблице 1 представлены инфекционные ослож-

нения у больных наиболее распространенными гемобластомами в Амурской области.

Таблица 1

Общее количество инфекционных осложнений у пациентов с гемобластомами при проведении программной химиотерапии за период 2012-2018 гг. (абс./%)

Осложнение	ОМЛ (n=145)	ОЛЛ (n=139)	ХЛЛ (n=179)	ММ (n=124)
Фебрильная нейтропения	43 (30%)	41 (30%)	-	18 (15%)
Мукозит	40 (27%)	41 (30%)	-	31 (25%)
Пневмония	30 (21%)	24 (18%)	75 (39%)	43 (35%)
Герпетическая инфекция	9 (6%)	8 (5%)	33 (18%)	6 (5%)
Инфекции верхних дыхательных путей	7 (5%)	7 (4,5%)	18 (10%)	12 (10%)
Поражение кишечника	7 (5%)	7 (4,5%)	-	5 (4%)
Инфекции мочевыводящих путей	3 (2%)	2 (1%)	-	4 (3%)
Абсцессы и флегмоны	3 (2%)	3 (1%)	11 (6,3%)	3 (2%)
Сепсис	5 (2%)	5 (3%)	3 (1,5%)	2 (2%)

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что при проведении программной химиотерапии наиболее частым инфекционным осложнением ХЛЛ и ММ являются пневмонии, у больных ОЛЛ и ОМЛ – фебрильная нейтропения и мукозит (табл. 1). Пневмонии составляют 18% от всех инфекционных осложнений у больных ОЛЛ и 21% у пациентов с ОМЛ.

У всех больных ОМЛ были зарегистрированы поздние нозокомиальные пневмонии – 30 случаев. Наиболее распространенным возбудителем был *Streptococcus pneumoniae* – у 13 пациентов, реже – *Klebsiella pneumoniae* (n=5), *Staphylococcus aureus* (n=3) как в моноинфекции, так и в ассоциации. Такие возбудители, как *Escherichia coli* (n=1), *Haemophilus influenzae* (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1) были выделены в ассоциации с другими микроорганизмами. В 12 случаях (40%) возбудителя выявить не удавалось. В 25 случаях из 30 пневмонии развились на фоне агранулоцитоза при проведении программной химиотерапии. Локализация воспалительного процесса в одном легком установлена у 18 человек (60%), двусторонняя локализация – у 12 пациентов (40%). Преобладали клинические и лабораторные проявления: у всех пациентов – одышка, лихорадка, тахикардия, ускорение СОЭ в анализах крови, у 20 больных (75%) – гипотония, у 17 (52%) – кашель, у 15 (50%) – цианоз, отделение мокроты отмечено только в 8 случаях (26%). Физикальная симптоматика в легких была очень скудной: притупление легочного звука – 15 случаев (48%), хрипы удалось услышать только у 8 пациентов (26%), у 22 больных (73%) выслушивалось только ослабленное дыхание в зоне поражения легких. Отмечена значительная замедленная динамика таких симптомов, как одышка, кашель, повышение температуры, тахикардия, гипотония, а так же замедленная рентгенологическая

динамика (табл. 2).

При ОЛЛ также диагностировали в основном поздние нозокомиальные пневмонии (22 из 24 случаев). Среди возбудителей пневмонии у пациентов с ОЛЛ преобладал *Streptococcus pneumoniae* – 9 случаев, реже диагностировали – *Klebsiella pneumoniae* (n=3), *Staphylococcus aureus* (n=2), как в моноинфекции, так и в ассоциации. Такие микроорганизмы, как *Escherichia coli* (n=2), *Haemophilus influenzae* (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1), *Acinetobacter* (n=1) диагностировали в ассоциации. В 11 случаях (47%) возбудителя выявить не удавалось. У 20 из 24 больных пневмонии развились на фоне агранулоцитоза. Двустороннее поражение легких диагностировано у 9 пациентов (37%), одностороннее – у 15 (63%). У всех больных были отмечены одышка, лихорадка, тахикардия, ускорение СОЭ в анализах крови. Реже отмечались боль в грудной клетке при дыхании – 11 случаев (48%), гипотония – 15 (71%), кашель – 15 (71%), цианоз – 15 (71%). Физикальная симптоматика в легких так же была очень скудной: влажные или сухие хрипы удавалось услышать в 8 случаях (38%), притупление легочного звука было отмечено у 10 больных (47%), у 15 пациентов (63%) над зоной поражения выслушивалось только ослабленное дыхание. Мокроту выделяли 6 больных. В процессе лечения наблюдалась замедленная динамика таких симптомов, как одышка, кашель, повышение температуры, тахикардия, гипотония, а так же длительная рентгенологическая динамика (табл. 2).

Наиболее распространенными возбудителями пневмонии при ХЛЛ были *Streptococcus pneumoniae* (27 случаев) и *Klebsiella pneumoniae* (n=19), реже диагностировали *Staphylococcus aureus* (n=8), *Escherichia coli* (n=9), *Pseudomonas aeruginosa* (n=8), *Haemophilus influenzae* (n=4), *Acinetobacter* (n=3), как в

моноинфекции, так и в ассоциации. Установить возбудителя не удалось в 10 случаях (12%). Двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечена у 20 пациентов, односторонняя у 55 больных. Наиболее распространенными клиническими проявлениями нозокомиальной пневмонии при ХЛЛ были лихорадка – 73 случая (97%), тахикардия – 72 (95%), одышка – 68 (87%), кашель – 65 (86%), боли в грудной клетке при дыхании – 68 (87%), притупление легочного звука – 60 (80%), у 55 больных (73%) в легких удавалось выслушать влажные и сухие хрипы. Отмечена замедленная динамика таких симптомов, как кашель, повышение температуры, тахикардия, гипотония, разрешение аускультативной картины в легких, болевого синдрома при дыхании, наблюдалась длительная рентгенологическая динамика (табл. 2).

У пациентов с ММ среди возбудителей пневмонии преобладали *Streptococcus pneumonia* (16 случаев), *Klebsiella pneumonia* (n=16), *Staphylococcus aureus* (n=8). Реже диагностировали *Haemophilus influenzae* (n=4), *Pseudomonas aeruginosa* (n=4), *Escherichia coli* (n=3), как в моноинфекции, так и в ассоциации. Установить возбудителя не удалось в 8 случаях (14%). Двусторонняя локализация процесса диагностирована в 10 и односторонняя – в 33 случаях. В процессе лечения пневмонии отмечена замедленная динамика таких симптомов, как кашель, лихорадка, тахикардия, гипотония, разрешение аускультативной картины в легких, наблюдалась замедленная рентгенологическая динамика (табл. 2).

При ХЛЛ и ММ в процессе проведения программной химиотерапии так же преобладали поздние нозокомиальные пневмонии – у 60 (89%) и 40 (93%) пациентов, соответственно.

Пневмонии на фоне индуцированного химиотерапией агранулоцитоза были диагностированы у 58 пациентов с гемобластомами. Из них у больных ОЛЛ – 20, ОМЛ – 25, ММ – 6, ХЛЛ – 7. Особенности течения пневмоний в период агранулоцитоза являлось преобладание их внелегочных проявлений при минимальной физикальной картине в легких. Во всех случаях пневмония начиналась с повышения температуры тела, от 37,5 до 40°C. У всех больных отмечалось тахипноэ, в среднем частота дыхания составляла 31,9±5,2 в 1 минуту. Кашель со скудноотделяемой мокротой был у 20 больных (34%), одышка беспокоила всех пациентов. Но только у 10 больных (18%) в период агранулоцитоза удалось выслушать мелкопузырчатые хрипы над зоной поражения. В остальных случаях при аускультации легких в зоне поражения выслушивалось только ослабленное дыхание и определялось притупление легочного звука над очагом поражения.

Ни у одного пациента, при количестве лейкоцитов менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  и гранулоцитов менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ , с помощью традиционного рентгенологического исследования не были выявлены инфильтративные или очаговые изменения. В диагностике пневмоний, про-

текающих на фоне нейтропении, значительную помощь оказывала компьютерная томография (КТ). При проведении КТ удавалось диагностировать инфильтраты даже очень маленьких размеров. При отсутствии возможности выполнить КТ диагноз пневмонии составляли только по клиническим проявлениям. У 35% больных воспалительный процесс в легких дебютировал развернутой клинической картиной бактериально-токсического шока с развитием ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности.

Возбудителями пневмонии у больных с агранулоцитозом являлись *Klebsiella pneumonia* (12 случаев), *Streptococcus pneumonia* (n=9), *Escherichia coli* (n=5), *Staphylococcus aureus* (n=2), *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), как в моноинфекции, так и в ассоциации. У 28 пациентов (48%) возбудителя выявить не удалось, несмотря на использование современных методов лабораторной диагностики.

На фоне агранулоцитоза отмечалась замедленная динамика всех клинических симптомов заболевания (табл. 3). Кроме антибактериальной терапии применяли препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. При повышении количества лейкоцитов более  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  состояние больных улучшалось: купировалась лихорадка, становились менее выраженными симптомы интоксикации, начинала отделяться мокрота и т.д. В то же время, в данный период в легких начинала появляться классическая аускультативная картина пневмонии (жесткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы) и определялась полисегментарная инфильтрация на традиционных рентгенограммах.

Клинические и рентгенологические особенности пневмоний при агранулоцитозе объясняются значительным снижением количества нейтрофилов в этот период, в результате чего в легких не формируется плотный воспалительный фокус, дающий четкую физикальную и рентгенологическую картину. При увеличении количества нейтрофилов в легких возникают проявления воспалительной клеточной реакции, в результате чего появляется характерная аускультативная и рентгенологическая картина пневмонии. У всех больных с агранулоцитозом пневмония носила тяжелое и затяжное течение.

Лечение пневмоний у больных гемобластомами проводилось в соответствии с принятыми национальными рекомендациями [2, 13–15]. В период до выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам, а также в тех ситуациях, когда установить этиологический диагноз пневмонии не представлялось возможным, использовали антибиотики широкого спектра действия: 1) в качестве монотерапии – карбапенемы или цефоперазон/сульбактам; 2) комбинированная терапия – цефалоспорины III-IV поколений (цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим, цефоперазон/сульбактам) в комбинации с аминогликозидами (амикацин, тобрамицин, нетилми-

цин) при отсутствии почечной недостаточности, или респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин). При подозрении на наличие *Pseudomonas aeruginosa* использовали антипсевдомонадный  $\beta$ -лактам (цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) в сочетании с ципрофлоксацином или

аминогликозидом. При ухудшении состояния больного или появлении новых очагов на рентгенограммах дополнительно назначались ванкомицин, современные антимикотические препараты. Проводили противовоспалительную и дезинтоксикационную терапию.

Таблица 2

Динамика разрешения клинических симптомов пневмонии у больных гемобластозами (M $\pm$ m)

Виды гемобластозов	Клинические симптомы (количество дней)	Больные гемобластозами	Контрольная группа (n=30)
ОМЛ (n=30)	Одышка	14,2 $\pm$ 1,5***	5,2 $\pm$ 1,5
	Кашель	24,9 $\pm$ 2,3***	7,3 $\pm$ 2,0
	Выделение мокроты	14,3 $\pm$ 1,8*	9,0 $\pm$ 1,1
	Боли при дыхании	14,9 $\pm$ 3,0*	6,2 $\pm$ 0,5
	Лихорадка	22,1 $\pm$ 2,9***	6,0 $\pm$ 0,5
	Тахикардия	23,0 $\pm$ 2,5***	9,0 $\pm$ 1,0
	Ускорение СОЭ	36,5 $\pm$ 4,2*	23,0 $\pm$ 3,5
	Положительная рентгенологическая динамика	36,0 $\pm$ 5,5*	17,5 $\pm$ 3,2
ОЛЛ (n=24)	Одышка	14,6 $\pm$ 1,9***	5,2 $\pm$ 1,5
	Кашель	21,9 $\pm$ 5,3**	7,3 $\pm$ 2,0
	Выделение мокроты	14,5 $\pm$ 1,3*	9,0 $\pm$ 1,1
	Боли при дыхании	14,0 $\pm$ 2,9*	6,2 $\pm$ 0,5
	Лихорадка	25 $\pm$ 2,6***	6 $\pm$ 0,5
	Тахикардия	24,0 $\pm$ 2,7***	9,0 $\pm$ 1,0
	Ускорение СОЭ	36,3 $\pm$ 4,0*	23,0 $\pm$ 3,5
	Положительная рентгенологическая динамика	37,0 $\pm$ 5,7*	17,5 $\pm$ 3,2
ХЛЛ (n=75)	Одышка	10,6 $\pm$ 2,4	5,2 $\pm$ 1,5
	Кашель	24,4 $\pm$ 3,6***	7,3 $\pm$ 2,0
	Выделение мокроты	12,6 $\pm$ 1,7	9,0 $\pm$ 1,1
	Боли при дыхании	13,5 $\pm$ 4,2*	6,2 $\pm$ 0,5
	Хрипы	16,6 $\pm$ 3,5**	7,3 $\pm$ 1,3
	Лихорадка	21,8 $\pm$ 4,0***	6,0 $\pm$ 0,5
	Тахикардия	21,0 $\pm$ 3,8**	9,0 $\pm$ 1,0
	Ускорение СОЭ	36,7 $\pm$ 5,0*	23,0 $\pm$ 3,5
	Положительная рентгенологическая динамика	35,0 $\pm$ 6,9*	17,5 $\pm$ 3,2
ММ (n=43)	Одышка	10,2 $\pm$ 2,5	5,2 $\pm$ 1,5
	Кашель	16 $\pm$ 3,1*	7,3 $\pm$ 2,0
	Выделение мокроты	12,3 $\pm$ 2,3	9,0 $\pm$ 1,1
	Притупление легочного звука	12,0 $\pm$ 1,1	10,0 $\pm$ 1,2
	Хрипы	15,2 $\pm$ 2,8*	7,3 $\pm$ 1,3
	Лихорадка	16,5 $\pm$ 3,5**	6,0 $\pm$ 0,5
	Тахикардия	17,3 $\pm$ 3,5*	9,0 $\pm$ 1,0
	Положительная рентгенологическая динамика	35,0 $\pm$ 6,1*	17,5 $\pm$ 3,2

Примечание: здесь и далее \* – <0,05, \*\* – <0,01, \*\*\* – <0,001 – уровень статистической значимости различий в сравнении с контрольной группой.

Таблица 3

**Динамика разрешения клинических симптомов пневмонии у больных гемобластозами при развитии агранулоцитоза ( $M \pm m$ )**

Клинические симптомы (количество дней)	Больные с агранулоцитозом (n=58)	Контрольная группа (n=30)
Одышка	14,6±2***	5,2±1,5
Кашель	25,2±3,1***	7,3±2,0
Выделение мокроты	14,9±1,9**	9,0±1,1
Боли при дыхании	15,0±3,5*	6,2±0,5
Лихорадка	22,2±3,0***	6,0±0,5
Тахикардия	24,0±4,0***	9,0±1,0
Ускорение СОЭ	36,7±5,0*	23,0±3,5
Положительная динамика КТ	38,0±7,5*	17,5±3,2

При наличии современных методов диагностики и лечения очаговых инфекций развитие сепсиса отмечалось редко, этот диагноз был выставлен всего 15 больным. У 10 пациентов с сепсисом, развившимся на фоне нейтропении, был констатирован летальный исход.

По данным современной литературы частота и тяжесть инфекционных осложнений напрямую зависит от интенсивности проводимой химиотерапии и выраженности нейтропении. Однако анализ заболеваемости инфекциями бронхолегочной системы пациентов, получавших лечение в гематологическом отделении АОКБ за последние 10 лет выявил иную тенденцию. У больных ОЛЛ и ОМЛ, получавших агрессивную (часто высокодозную) химиотерапию, пневмонии развивались реже, чем у больных ХЛЛ и ММ, которым проводились менее интенсивные курсы химиотерапии.

Это можно объяснить следующими факторами:

- У пациентов с ОЛ в процессе проведения программной терапии уже заранее прогнозируется развитие агранулоцитоза, химиотерапия проводится им, как правило, в изолированных палатах. Антибиотики широкого спектра действия, а по показаниям и противогрибковые препараты, назначаются превентивно при снижении количества лейкоцитов менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  или на стадии фебрильной нейтропении. Пациенты же с ХЛЛ и ММ в большинстве случаев получают лечение в общих палатах, где высок риск инфицирования, и превентивная антибиотикотерапия им не проводится.

- ХЛЛ – гемобластоз, при котором имеет место тяжелый вторичный иммунодефицит, даже при отсутствии прогрессирования опухолевого процесса.

- При ХЛЛ и ММ пневмонии в большинстве случаев (70%) развиваются в терминальной стадии заболевания, когда имеет место неконтролируемый рост опухоли и тяжелый иммунодефицит, что наряду с проводимой химиотерапией способствует высокой заболеваемости бронхолегочными инфекциями.

Особенностью является преобладание грамположительной флоры, как возбудителей пневмонии, у боль-

ных ОЛ: 57% при ОЛЛ и 66% при ОМЛ. В то время как по сведениям литературы [2, 13, 14] при гемобластозах преобладает грамотрицательная флора. Данные по пациентам с ХЛЛ и ММ соответствуют общероссийским показателям – преобладают грамотрицательные возбудители: в 61% случаев при ХЛЛ и в 54% – при ММ.

### Выводы

1. Пневмонии являются наиболее частым инфекционным осложнением ХЛЛ (39%) и ММ (35%) при проведении программной химиотерапии

2. Наиболее частыми осложнениями ОЛ при проведении программной химиотерапии являются фебрильная нейтропения и мукозит – в 30% случаев, соответственно. Пневмонии составляют 18% инфекционных осложнений при ОЛЛ и 21% при ОМЛ

3. У больных ОЛ отмечается преобладание грамположительных возбудителей, у пациентов с ХЛЛ преобладает грамотрицательная флора в качестве возбудителей нозокомиальной пневмонии.

4. Большинство пневмоний у больных ОЛ развивается в стадию индуцированного агранулоцитоза. Особенности пневмоний в этот период является их атипичное, тяжелое и затяжное течение, часто осложнившееся сепсисом и бактериально-токсическим шоком. У таких пациентов в легких вследствие дефицита нейтрофилов не формируется плотный воспалительный инфильтрат, дающий четкую клиническую и рентгенологическую картину пневмонии. Поэтому у них часто отсутствует характерная аускультативная картина пневмонии, при традиционном рентгенологическом исследовании выявить инфильтрацию в легких также не представляется возможным. У больных с агранулоцитозом при наличии лихорадки следует выполнять КТ легких независимо от аускультативной картины и без предварительной рентгенографии.

5. При соблюдении соответствующего санитарно-гигиенического режима в отделении, где проводится программная химиотерапия, применении современных

антибактериальных и антимикотических препаратов, препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и другой сопроводительной терапии, прогноз течения пневмоний в большинстве случаев благоприятный (при отсутствии неконтролируемого роста опухоли).

#### 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. Руководство по гематологии: в 3-х т. / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002. Т.1. 280 с.
2. Программное лечение заболеваний системы крови / под ред. В.Г.Савченко М.: Практика, 2018. Т.2. 1256 с.
3. Гематология. Национальное руководство / под ред. О.А.Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 776 с.
4. Клиническая онкогематология: руководство для врачей. 2-е изд. / под ред. М.А.Волковой. М.: Медицина, 2007. 1120 с.
5. Респираторная медицина: руководство в 3-х т. / под ред. А.Г.Чучалина. М.: Литерра, 2017. Т.1. 640 с.
6. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015. Т.25, №2. С.133–142. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>
7. Bercault N., Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study // Crit. Care Med. 2001. Т.29, №12. P.2303–2309. doi: 10.1097/00003246-200112000-00012
8. Чучалин А.Г., Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония у взрослых (национальные рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009. Т.11, №2. С.100–142.
9. Bhadade R., Harde M., de Souza R., More A., Bharmal R. Emerging trends of nosocomial pneumonia in intensive care unit of a tertiary care public teaching hospital in Western India // Ann. Afr. Med. 2017. Vol.16, №3. P.107–113. doi: 10.4103/aam.aam\_7\_17
10. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 167 с.
11. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Приходько О.Б., Филатова Е.А., Мишкурова К.М., Федорова Н.А., Горячева С.А. Анализ заболеваемости гемобластозами и депрессиями кроветворения в Амурской области // Амурский медицинский журнал. 2018. №3(23). С.41–46. doi:10.22448/2311-5068
12. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguier H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. 1981. Vol.48, №1. P.198–206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v
13. Клясова Г.А., Мальчикова А.О., Тандилова К.С., Блохина Е.В., Паровичникова Е.Н., Кравченко С.К., Савченко В.Г. Лечение кандидемий, вызванных *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, у больных с опухолями системы крови // Терапевтический архив. 2019. Т.91. №8. С.84–92. doi: 10.26442/00403660.2019.08.000385
14. Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Рыжко В.В., Туполева Т.А., Менделеева Л.П., Савченко В.Г. Инфекционные осложнения при различных программах противоопухолевой терапии у больных множественной миеломой // Клиническая онкогематология. 2019. Т.12, №2. С.231–239. doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-231-239
15. Parovichnikova E., Troitskaya V., Galstyan G., Sokolov A., Kliasova G., Drovkov M., Fidarova Z., Gavrulina O., Tivikov R., Dvirnyk V., Obukhova T., Savchenko V. Evolution of efficacy in APL treatment within Russian multicenter trials 1992-2019 // HemaSphere. 2019. Vol.3, Iss.S1. P.793–794. doi: 10.1097/01.HS9.0000565408.06472.25

### REFERENCES

1. Vorob'yov A.I., editor. Guide to Hematology. Moscow: N'yudiamed; 2002. Vol.1 (in Russian).
2. Savchenko V.G., editor. Program treatment of the blood system diseases. Moscow: Praktika; 2018. Vol.2 (in Russian).
3. Rukavitsyn O.A., editor. Hematology. National guidelines. Moscow: GEOTAR Media; 2015 (in Russian).
4. Volkova M.A., editor. Clinical Oncohematology: a Guide for Physicians. Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., editor. Respiratory medicine. Moscow: Litera; 2017. Vol.1 (in Russian).
6. Chuchalin A.G. Pneumonia as an actual medical problem of the 21th century. *Russian Pulmonology* 2015; 25(2):133–142 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142>
7. Bercault N., Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit. Care Med.* 2001; 29(12):2303–2309. doi: 10.1097/00003246-200112000-00012

8. Chuchalin A.G., Gel'fand B.R. Nosocomial pneumonia in adults: national guidelines. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2009; 11(2):100–142 (in Russian).
9. Bhadade R., Harde M., de Souza R., More A., Bharmal R. Emerging trends of nosocomial pneumonia in intensive care unit of a tertiary care public teaching hospital in Western India. *Ann. Afr. Med.* 2017; 16(3):107–113. doi: 10.4103/aam.aam\_7\_17
10. Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova E.A. Bronchopulmonary complications of chronic leukemia. Blagoveshchensk: DalGAU; 2019 (in Russian).
11. Voytsekhovskiy V.V., Yesenina T.V., Prikhod'ko O.B., Filatova E.A., Mishkurova K.M., Fedorova N.A., Goryacheva S.A. Analysis of morbidity with hemoblastosis and depression of the blood in the Amur Region. *Amurskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2018; 41–46 (in Russian). doi:10.22448/AMJ.2018.3.41-46
12. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G., Chastang C., Piguier H., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198–206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrcr2820480131>3.0.co;2-v
13. Klyasova G.A., Malchikova A.O., Tandilova K.S., Blokhina E.V., Parovichnikova E.N., Kravchenko S.K., Savchenko V.G. Treatment of candidaemia caused by *Candida albicans* and *Candida non-albicans* in patients with hematological malignancies. *Ther. archive.* 2019; 91(8): 84–92 (in Russian). doi: 10.26442/00403660.2019.08.000385
14. Novikova A.A., Klyasova G.A., Gribanova E.O., Ryzhko V.V., Tupoleva T.A., Mendelev L.P., Savchenko V.G. Infectious Complications in Multiple Myeloma Patients Receiving Various Antitumor Regimens. *Clinical Oncohematology* 2019; 12(2):231–239 (in Russian). doi: 10.21320/2500-2139-2019-12-2-231-239
15. Parovichnikova E., Troitskaya V., Galstyan G., Sokolov A., Kliasova G., Drovkov M., Fidarova Z., Gavrilina O., Tivikov R., Dvirnyk V., Obukhova T., Savchenko V. Evolution of efficacy in APL treatment within Russian multicenter trials 1992–2019. *HemaSphere* 2019; 3(S1):793–794. doi: 10.1097/01.HS9.0000565408.06472.25

---

**Информация об авторах:**

**Анастасия Андреевна Синюк**, врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: amur.asua@gmail.com

**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:**

**Anastasia A. Sinyuk**, MD, Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: amur.asua@gmail.com

**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

---

Поступила 27.04.2020

Принята к печати 20.05.2020

---

Received April 27, 2020

Accepted May 20, 2020

---

УДК 616.9-022.7:618.3-06:618.333

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-54-61

## ВНУТРИУТРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ В СТРУКТУРЕ ПРИЧИН ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ

О.В.Кожарская<sup>1,2</sup>, О.В.Островская<sup>1</sup>, М.А.Власова<sup>1</sup>, Е.Б.Наговицына<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края, 680028, г. Хабаровск, ул. Истомина, 85

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В структуре причин перинатальной смертности особое значение имеют внутриутробные инфекции, которые могут быть предотвратимыми. Это может служить основой для создания эффективных лечебно-профилактических мероприятий по снижению перинатальных потерь. **Цель.** Определение доли внутриутробных инфекций в структуре причин перинатальной смертности. **Материалы и методы.** Проведен анализ протоколов вскрытия 62 случаев перинатальной смерти по материалам патологоанатомического отделения Перинатального центра министерства здравоохранения Хабаровского края за 2018 г. В том числе, исследованы протоколы вскрытия 35 плодов, погибших антенатально при самопроизвольном прерывании беременности, 11 плодов, погибших при индуцированном прерывании беременности по медицинским показаниям, 9 плодов, погибших интранатально. Кроме того, изучены 7 случаев смерти новорожденных, умерших в раннем неонатальном периоде. Патологоанатомическое исследование выполнялось по стандартной методике, включающей морфологический анализ аутопсийного материала. **Результаты.** В структуре причин мертворожденности 1 место занимают респираторные нарушения – 90,9% случаев. На 2 месте – врожденные аномалии развития внутренних органов, плаценты, оболочек и пуповины – 56,4%. Инфекционно-воспалительные заболевания последа и оболочек установлены в 54,5% случаев. Непосредственной причиной смерти в раннем неонатальном периоде были респираторные нарушения, возникшие вследствие основного заболевания или конкурирующих (аномалии развития внутренних органов, врожденная инфекция, гемолитическая болезнь новорожденных). Инфекционная патология определена во всех случаях ранней перинатальной смерти, как основное или конкурирующее (2 из 7 случаев – 28,5%), или фоновое заболевание (100% инфицирования плаценты и оболочек). **Заключение.** Выявлено значительное влияние врожденных инфекций на формирование перинатальной смертности. Тщательный анализ причин, улучшение этиологической верификации врожденных инфекций и морфологической диагностики аутопсийного материала, позволит оценить риск рецидива потерь плода и новорожденного при следующей беременности, будет способствовать совершенствованию лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** беременность, осложнения беременности, внутриутробная инфекция, перинатальная смертность.

## INTRAUTERINE INFECTION WITHIN THE CAUSES OF PERINATAL MORTALITY

O.V.Kozharskaya<sup>1,2</sup>, O.V.Ostrovskaya<sup>1</sup>, M.A.Vlasova<sup>1</sup>, E.B.Nagovitsyna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health, 85 Istomina Str., Khabarovsk, 680028, Russian Federation

### Контактная информация

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: olrom41@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Leading staff scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, 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: olrom41@mail.ru

### Для цитирования:

Кожарская О.В., Островская О.В., Власова М.А., Наговицына Е.Б. Внутриутробная инфекция в структуре причин перинатальной смертности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.54–61. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-54-61

### For citation:

Kozharskaya O.V., Ostrovskaya O.V., Vlasova M.A., Nagovitsyna E.B. Intrauterine infection within the causes of perinatal mortality. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):54–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-54-61

**SUMMARY. Introduction.** Intrauterine infections are of particular importance to perinatal mortality as they are preventable causes. This is meant to be the base to create efficient medical and preventive interventions to reduce perinatal losses. **Aim.** This study was conducted to assess a share of intrauterine infections in the structure of causes of perinatal deaths. **Materials and methods.** 62 autopsy reports were analyzed using materials of the pathology department of Khabarovsk Kray Perinatal Center as of 2018, including 35 cases of antenatal fetal death in inevitable miscarriage, 11 cases of induced medical abortions, and 9 cases of intranatal fetal death. In addition, 7 death cases of newborns who died in the early neonatal period were studied. Postmortem examination was performed to the accepted standards, including morphological analysis of autopsy material. **Results.** Respiratory disorders come first as the cause of stillbirths (90.9% of cases). Congenital anomalies of internal organs, placenta, membranes and umbilical cord rank second (56.4% of cases). Infectious inflammation of secundines were found in 54.5% of cases. Immediate cause of death in the early neonatal period was found to be respiratory disorders resulting from prior disease or concurrent diseases (anomalies of internal organs, congenital infection, and hemolytic disease of newborns). In all cases of early perinatal death, an infectious condition was identified as primary, concurrent (28.5% – 2 cases out of 7) or background disease (100% of secundines infection). **Conclusion.** Congenital infections have been found to be a significant factor in perinatal mortality. Thorough analysis of causes of death, better etiologic verification of congenital infections and morphological diagnosis of autopsy material will enable to assess a risk of recurrent fetal and neonatal loss in subsequent pregnancies, and contribute to the improvement of medical and preventive interventions.

*Key words:* pregnancy, complication of pregnancy, intrauterine infection, perinatal mortality.

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый год в мире регистрируется свыше 5 млн случаев перинатальной смерти, в том числе 2,7 млн – неонатальной смерти и 2,6 млн – мертворождения [1, 2]. Одной из основных целей международных усилий в сфере здравоохранения остается ликвидация случаев предотвратимой смертности новорожденных детей и мертворождаемости [3, 4]. Для разработки программ лечебно-профилактических мероприятий, направленных на совершенствование базовой помощи каждой женщине и каждому рождающемуся ребенку, определения риска перинатальной смерти при последующей беременности и снижения этого риска, необходим тщательный анализ причин неонатальной смерти и мертворождений. Особое место в структуре причин перинатальной смертности занимают внутриутробные инфекции, обусловленные инфицированием плода до родов или в процессе рождения. Внутриутробные инфекции могут относиться к предотвратимым причинам перинатальной смертности и служить существенным резервом для ее снижения [5–7].

Согласно определению ВОЗ (МКБ-10), перинатальный период начинается с 22 полной недели беременности (154 дня внутриутробной жизни плода, когда масса тела в норме достигает 500 г) и заканчивается через 6 полных дней (168 ч после рождения) [8]. Перинатальный период разделяется на антенатальный, интранатальный и ранний неонатальный. Важными параметрами для интерпретации причин перинатальной смерти являются гестационный срок и масса тела ребенка при рождении. Новорожденные, родившиеся с массой тела до 2500 г, считаются новорожденными с низкой массой тела при рождении, до 1500 г – с очень низкой массой тела, до 1000 г – с экстремально низкой массой тела при рождении. Недоношенными считаются дети, родившиеся при сроке беременности менее 37 полных недель (менее 259 дней) [4, 7].

Целью настоящей работы было определение доли внутриутробной инфекции в структуре причин пери-

натальной смертности.

### Материалы и методы исследования

Проведен анализ протоколов вскрытия 62 случаев перинатальной смерти по материалам патологоанатомического отделения Перинатального центра министерства здравоохранения Хабаровского края за 2018 г. Патологоанатомическое исследование выполнялось по стандартной методике, включающей морфологический анализ аутопсийного материала. Результаты работы оценивали с вычислением средних величин и ошибки средней, применяли критерий достоверности Стьюдента, использовали программу Statistica 10.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

В структуре перинатальной смертности в 2018 г. мертворожденные составили 55 случаев из 62 (88,7%), в том числе антенатально погибшие плоды при самопроизвольном прерывании беременности – 35, при искусственном прерывании беременности по медицинским показаниям – 11, интранатально погибшие плоды – 9. Смерть новорожденных в раннем неонатальном периоде наступила в 7 случаях (11,2%).

Таким образом, число мертворожденных превышало число умерших в раннем неонатальном периоде в 7,9 раза ( $p < 0,0001$ ), а доля антенатальных потерь превышала показатель интранатальной смерти в 3,9 раза ( $p < 0,001$ ). Снижение доли интранатально погибших плодов происходит за счет внедрения современных акушерских технологий и оперативного разрешения в интересах плода [5].

Недоношенными родились 50 (80,6%) погибших плодов и новорожденных, доношенными и переносными – 12 (19,4%).

Средний возраст женщин, беременность которых закончилась потерей плода, составил  $29,85 \pm 0,87$  лет. Средний возраст матерей погибших новорожденных –  $28,00 \pm 2,37$  лет. Среди матерей погибших плодов и новорожденных 13 были в возрасте старше 38 лет.

Непосредственным фактором, влияющим на исходы беременности, является здоровье женщины в период прегравидарной подготовки. Анамнез 27 (49,0%) матерей погибших плодов и детей был отягощен потерей плода. У части матерей были выявлены экстрагенитальные заболевания, болезни мочеполовой системы, повлиявшие на состояние женщины во время беременности: хронические инфекционные заболевания – гепатит С (n=3), гепатит В (n=1), сифилис (n=2), туберкулез (n=1); хронические генитальные инфекции (n=6); хронический пиелонефрит (n=3); тяжелая анемия (n=3); врожденный порок сердца (n=2); артериальная гипертензия 2-3 степени (n=10); гипотиреоз (n=1); ожирение (n=4).

Поддерживают уровень перинатальной смертности социальные причины. Так, 19 (30,6%) женщин были социально-неблагополучными, они не встали на учет в женской консультации, беременность для них не была планируемой, желанной, часть из них были нарко- и никотино-зависимыми, получали лечение от туберкулеза, перенесли сифилис.

Беременность протекала с осложнениями: хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) диагностирована в 44 случаях (80,0%), гипоксия плода – в 30 (54,5%), задержка внутриутробного развития – в 2 случаях, гестоз 2 половины беременности – у 4 женщин, угроза невынашивания – в 4 случаях, нарушение маточно-плацентарно-плодового кровообращения – у 2 пациенток, обострение хронических урогенитальных заболеваний – у 12 человек и гестационный диабет – у

5 женщин. Во время родов произошла отслойка плаценты и сделана операция кесарева сечения в 9 случаях (16,4%).

Самопроизвольное прерывание беременности происходило на сроках гестации от 24 до 40 недель, преимущественно на 26-27 и на 28-29 неделе гестации (28,6% антенатально погибших плодов).

Основной причиной мертворождений со спонтанным прерыванием беременности в 30 случаях (85,7%) определена антенатальная гипоксия плода, развившаяся в результате ХПН на фоне инфекции амниотической полости и плодных оболочек (n=13), аномалий развития последа и пуповины (n=5), сочетания этих двух причин (n=8), а также позднего токсикоза (n=4) (табл. 1).

Среди аномалий развития плаценты и пуповины зарегистрированы полное плотное прикрепление плаценты, предлежание плаценты, низкая плацентация, тугое шейное обвитие, истинный узел пуповины, краевое прикрепление пуповины, оболочечное прикрепление пуповины.

Кроме того, причиной мертворождения были множественные врожденные аномалии развития внутренних органов (Q89.7) (n=2), диабетическая фетопатия (O24.0) (n=2) и многоплодие (O30.0) (n=1).

В целом инфекции амниотической полости и плодных оболочек установлены в 21 случае из 35 (60%), а аномалии развития внутренних органов, плаценты и пуповины – в 15 из 35 (42,8%) случаев.

Таблица 1

Причины антенатальной смерти в 2018 г, n=35 (абс.), коды МКБ-10

Основное заболевание		Масса тела			Всего (n=35)
		<1000 г (n=7)	1000-2500 г (n=18)	>2500 г (n=10)	
Внутриутробная гипоксия, начавшаяся до родов (P20.0) вследствие:	ХПН (O43.8) + инфекции амниотической полости и плодных оболочек (O41.1)	3	8	2	13
	ХПН + инфекции амниотической полости и плодных оболочек + аномалии развития последа (P43.1)	0	4	4	8
	ХПН + аномалии развития последа	2	2	1	5
	позднего токсикоза (O99.4)	1	1	2	4
Врожденные аномалии развития внутренних органов		0	2	0	2
Диабетическая фетопатия (O24.0)		0	1	1	2
Многоплодная беременность (O30.0)		1	0	0	1

В 11 случаях произведено медицинское прерывание беременности. Показанием к индуцированному прерыванию беременности послужила пренатальная диагностика у плодов тяжелых врожденных пороков развития. У 2 плодов установлены множественные врожденные аномалии развития (Q89.7), у 1 – врожденные аномалии мозга (Q04.8), у 2 – голопроэнцефалия (Q04.2), у 1 – синдром левосторонней гипоплазии сердца (Q23.4), у 1 – врожденная аномалия аорталь-

ного и митрального клапанов (Q23.8), у 1 – кистозная болезнь почек (Q61.8), у 1 – остеохондродисплазия (Q78.0), у 1 – водянка плода, обусловленная гемолитической болезнью (P56.0), у 1 – водянка плода, не связанная с гемолитической болезнью (P83.2). Гистологическое исследование плаценты установило признаки ХПН в 11 случаях, инфекционно-воспалительные изменения в оболочках – в 4 случаях.

Непосредственной причиной интранатальной

смерти в 7 случаях из 9 была интранатальная асфиксия вследствие преждевременной отслойки плаценты, ХПН и острой плацентарной недостаточности (ОПН), развившихся на фоне инфекции амниотической полости и плодных оболочек (n=2), аномалий развития плаценты и пуповины (n=2) или на фоне сочетания этих патологических процессов (n=3). В 2 случаях асфиксия развилась в результате позднего токсикоза.

Таким образом, в 5 случаях из 9 в генезе интранатальной смерти существенную роль сыграли инфекции амниотической полости и плодных оболочек и в 5 – аномалии развития плаценты и пуповины (табл. 2).

В результате, первое место среди причин мертворо-

жденности занимают дыхательные нарушения: антенатальная гипоксия плода (n=30), интранатальная асфиксия (n=9), асфиксия при индуцированном прерывании беременности (n=11). Всего 50 случаев из 55.

Второе место занимают аномалии развития внутренних органов (n=13). Респираторные расстройства развивались вследствие ХПН и ОПН, обусловленной инфекционно-воспалительными процессами в плаценте и оболочках (n=30) и/или врожденными аномалиями плаценты и оболочек (n=18). Родились живыми и умерли в течение первых 168 часов 7 детей. Из них 6 детей родились недоношенными.

Таблица 2

Структура причин интранатальной смерти, n=9 (абс.), коды МКБ-10

Основное заболевание		Масса тела			Всего (n=9)
		<1000 г (n=1)	1000-2500 г (n=5)	>2500 г (n=3)	
Асфиксия (P20.1) вследствие:	ХПН (O43.8) + ОПН, преждевременной отслойки плаценты (O45.8) + инфекции амниотической полости и плодных оболочек (O41.1)	0	2	0	2
	ХПН + ОПН, преждевременной отслойки плаценты + инфекции амниотической полости и плодных оболочек + аномалии развития плаценты и пуповины (O43.1)	0	2	1	3
	ХПН + ОПН, преждевременной отслойки плаценты + аномалии развития плаценты и пуповины	0	1	1	2
	позднего токсикоза (O99.4)	1	0	1	2

Основным заболеванием, приведшим к смерти новорожденных, были врожденные аномалии развития (n=4), врожденная инфекция (n=1), гемолитическая болезнь новорожденного (n=1) и в одном случае – конкурирующие заболевания – врожденная инфекция и аномалии развития (табл. 3). Непосредственной причиной смерти явились респираторные нарушения: антенатальная гипоксия (P20.1), интранатальная асфиксия (P21), респираторный дистресс (P22.0), аспирация амниотической жидкости (P24.1), а также внутрижелудочковое кровоизлияние (P52.2), возникшие как осложнение основного или конкурирующих заболеваний.

Основные заболевания формировались на фоне патологии последа: ХПН (n=6), ОПН, преждевременной отслойки плаценты (n=2), инфекционно-воспалительных процессов в оболочках (n=6) и аномалий развития плаценты (n=2), а также сопутствующей экстрагенитальной патологии матери, патологического течения беременности и родов. Проявления маркеров восходящего пути распространения инфекционных агентов (хориоамнионит, децидуит) превалировали над патологическими изменениями, характерными для гематогенного пути инфицирования (виллузит).

Среди умерших в ранний неонатальный период было двое новорожденных с экстремально низкой массой тела, рожденных в 28 недель беременности. Обе

матери были социально-неблагополучными. Одна женщина – нарко- и никотино-зависимая, с отягощенным акушерским анамнезом, гепатитом С. Беременность развивалась с угрозой невынашивания, роды начались с преждевременного излития околоплодных вод и длительного безводного периода. Внутриутробная инфекция последа и плода привели к внутриутробной гипоксии и смертельному осложнению – внутрижелудочковому кровотечению.

Другая женщина не встала на учет и не наблюдалась в женской консультации. Врожденная аномалия развития почек и воспалительные процессы в последе и оболочках привели к респираторным расстройствам, которые стали причиной смерти.

Таким образом, инфекционная патология в случаях ранней неонатальной смерти определена в качестве основного или конкурирующего заболевания (у 2 женщин) и фонового (в 6 случаях). В целом инфекционная патология плаценты и оболочек обнаружена в 36 случаях перинатальной смерти (58,1%). Воспалительные изменения плаценты, несомненно, лежат в основе нарушений функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса, способствуют, а в ряде случаев являются причиной гибели плода и новорожденного. Эта точка зрения согласуется с мнением многих исследователей [7, 9, 10].

Таблица 3

Структура причин ранней неонатальной смертности, 2018 г. (новорожденные от нескольких минут до 6 дней жизни), n=7, коды МКБ-10

Срок гестации, нед. / масса тела, г	Патология ребенка		Патология последа	Сопутствующая патология матери, беременности и родов
	Основное заболевание и конкурирующие	Осложнение основного заболевания и причина смерти		
28 / 970	Врожденная инфекционная болезнь P37.8	Внутриутробная гипоксия (P20.1), внутрижелудочковое (нетравматичное) кровоизлияние 3 ст. (P52.2)	ХПН (O43.8) очаговый продуктивный децидуит (P39.2)	Гепатит С, нарко- и никотино-зависимость, анемия, ОАА, угроза выкидыша, преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный период
28 / 510	Врожденная аномалия почки Q63	Респираторный дистресс синдром P22.0, асфиксия P21	ХПН, хориоамнионит, децидуит, виллузит (P39.2)	Нет сведений
30 / 430	Множественные врожденные аномалии Q89.7	Асфиксия P21	ХПН, ОПН преждевременная отслойка плаценты (O45)	Угроза выкидыша в 26-27 недель
33 / 1730	Врожденная аномалия легкого (Q33.6)	Респираторный дистресс синдром P22.0, асфиксия P21	ХПН, аномалия развития плаценты (O43.1) лейкоцитарный хориоамнионит, децидуит (P39.2)	ОАА, рубец на матке, угроза выкидыша в 16-17 недель
32 / 2184	Гемолитическая болезнь новорожденного (P55.0)	Асфиксия средней тяжести, P21	ХПН, аномалия развития плаценты (O43.1) патологическая незрелость ворсин, продуктивно-лейкоцитарный децидуит (P39.2)	Пиелонефрит, ОРВИ, ОАА, угроза выкидыша в 13 и 16 недель
35 / 2500	Врожденная аномалия легкого (Q33.6)	Респираторный дистресс синдром P22.0	Инволюционно-дистрофические изменения, лимфоцитарный децидуит (P39.2)	Нет сведений
39 / 2786	Множественные врожденные аномалии (Q89,7) Врожденная инфекция (P39.8)	Респираторный дистресс синдром (P22.0), тяжелая асфиксия (P21), аспирация амниотической жидкости (P24.1)	ХПН, преждевременная отслойка плаценты (O45), лейкоцитарный плацентит (P39.2)	Угроза выкидыша в 27 недель

Для выявления резервов снижения перинатальных потерь важную роль играет проведение полноценных патологоанатомических и диагностических исследова-

ний и учет их данных. Диагностика инфекционных возбудителей проводится в настоящее время разными микробиологическими, иммуногистохимическими, мо-

лекулярно-генетическими, серологическими методами.

Оценивая методы диагностики, В.А.Цинзерлинг [10] обращает внимание на два обстоятельства: 1) при одновременном использовании разных методов их результаты практически никогда полностью не совпадают; 2) при многих заболеваниях, безусловно, инфекционной природы, тесты оказываются отрицательными.

В последнее время наиболее достоверной и широко используемой в российских и зарубежных исследованиях считается полимеразная цепная реакция (ПЦР). Использование ПЦР показало, что в пробах плацент при невынашивании беременности и мертворождениях и в пробах органов при ранней неонатальной смертности обнаруживаются преимущественно микроорганизмы, колонизирующие генитальный тракт женщины (стрептококки, микоплазмы, уреаплазмы) или широко распространенные персистирующие, репродуцирующиеся в лимфоцитах человека, герпесвирусы (CMV, HHV-6) [11]. Трансформация условно-патогенного микроорганизма, входящего в состав микробиоты женщины, в патогенный штамм может зависеть от видовых и штаммовых свойств возбудителя, массивности инфицирования, общей и местной резистентности макроорганизма, его наследственной предрасположенности, структурно-функционального состояния плаценты, иммунных дефектов в последе и др. Изучение этих взаимосвязей – перспективное направление для уточнения патогенеза перинатальных инфекций, в конечном счете, для улучшения прегравидарной подготовки и снижения перинатальных потерь.

### Выводы

1. Проблема перинатальной смертности, прежде всего, связана с недоношенностью, которая зарегистрирована в 80,6 % случаев мертворождений и 85,7%

случаев ранней неонатальной смерти. В структуре причин мертворожденности первое место занимают респираторные нарушения (90,9% случаев). На втором месте – врожденные аномалии развития внутренних органов, плаценты, оболочек и пуповины (56,4%). Инфекционно-воспалительные заболевания последа и оболочек установлены в 54,5% случаев.

2. При ранней неонатальной смертности непосредственной причиной смерти во всех случаях были респираторные нарушения, возникшие на фоне основного заболевания (аномалии развития внутренних органов, врожденная инфекция, гемолитическая болезнь новорожденных) или конкурирующих (врожденная инфекция в сочетании с врожденными аномалиями развития внутренних органов). Инфекционная патология плаценты установлена в 100% случаев ранней неонатальной смерти, как фоновое заболевание.

3. Выявлено значимое влияние инфекционного фактора на формирование перинатальной смертности. Тщательный анализ причин, расширение возможностей этиологической верификации и морфологической диагностики аутопсийного материала в случаях перинатальной смерти позволит оценить риск рецидива потерь плода и новорожденного при следующей беременности, послужит основой для создания более эффективных профилактических и лечебных мероприятий.

### 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. Blencome H., Cousens S., Jassir F.B., Say L., Chou D., Matherts C., Hogan D., Shiekh S., Qureshi Z.U., You D., Lawn J.E. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis // *Lancet Glob. Health*. 2016. Vol.4, №2. P.98–108. doi:10.1016/s2214-109x(15)00275-2
2. World Health Organization. Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths. Geneva: WHO, 2016. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250124/WHO-RHR-16.11-eng.pdf;jsessionid=71704D64C9EBB258D3F6F107A57627D3?sequence=1>
3. World Health Organization. Every newborn: an action plan to end preventable deaths. Geneva: WHO, 2014. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127938/9789241507448\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127938/9789241507448_eng.pdf?sequence=1)
4. Насыров Р.А., Мельникова В.Ф., Красногорская О.Л., Попова Е.Д., Наркевич Т.А., Сидорова Н.А., Панеях М.Б., Федотова Е.П. Принципы проведения патоморфологических исследований в случаях перинатальной смерти // *Педиатр*. 2018. Т.9, №3. С.85–105. doi:10.1786/PED9385-105
5. Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г. Мертворождаемость в субъектах Российской Федерации в 2010 году // *Архив патологии*. 2013. Т.75, №2. С.20–24.
6. Боронина И.В., Шапошникова И.В., Степанов Д.С., Ошанова Л.С., Неретина А.Ф. Ретроспективный анализ антенатальной смертности при массе плода менее 1000 г. в Воронежской области // *Архив патологии*. 2016. Т.78. №3. С.32–35. doi:10.17116/patol2016\_78332-36
7. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Поражения плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. №3-1. С.77–81.
8. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Vol.2. Instruction manual.

2010. Geneva, WHO. URL: [https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2\\_en\\_2010.pdf](https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2010.pdf)

9. Уелина Г.А., Рымашевский А.Н. Морфологические и микробиологические параллели путей инфицирования последа при антенатальной гибели плода // Современные проблемы науки и образования. 2012. №6. С.5–10.

10. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы // Архив патологии. 2014. Т.76, №1. С.3–9.

11. Ивахнишина Н.М., Кожарская О.В., Островская О.В., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Мурая Е.М., Супрун С.В. Инфицированность плаценты при невынашивании беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.56. С.88–93.

## REFERENCES

1. Blencome H., Cousens S., Jassir F.B., Say L., Chou D., Matherts C., Hogan D., Shiekh S., Qureshi Z.U., You D., Lawn J.E. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health* 2016; 4(2):e98–e108. doi:10.1016/s2214-109x(15)00275-2

2. World Health Organization. Making every baby count: audit and review of stillbirths and neonatal deaths. Geneva: WHO; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250124/WHO-RHR-16.11-eng.pdf;jsessionid=71704D64C9EBB258D3F6F107A57627D3?sequence=1>

3. World Health Organization. Every newborn: an action plan to end preventable deaths. Geneva: WHO; 2014. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127938/9789241507448\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127938/9789241507448_eng.pdf?sequence=1)

4. Nasyrov R.A., Melnikova V.F., Kracnogorskaia O.L., Popova E.D., Narkevich T.A., Sidorova N.A., Paneiakh M.B., Fedotova E.H. Principles autopsy in cases of perinatal death. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2018; 9(3):85–105. doi:10.1786/PED9385-105 (in Russian).

5. Shchegolev A.I., Pavlov K.A., Dubova E.A., Frolova O.G. Stillbirth rates in the subjects of the Russian Federation in 2010. *Archive of Pathology = Arkhiv Patologii* 2013; 75(2):20–24 (in Russian).

6. Boronina I.V., Shaposhnikova L.V., Stepanov D.S., Oshanova L.S., Neretina A.F. Retrospective analysis of antenatal death of fetuses with a birth weight of less than 1000g in the Voronezh Region. *Archive of Pathology = Arkhiv Patologii* 2016; 3:32–35 (in Russian). doi:10.17116/patol2016 78332-36

7. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Placental lesions the cause of stillbirth (review). *International Journal of Applied and Fundamental Research* 2017; 3(Pt 1):77–81 (in Russian).

8. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Vol.2: Instruction manual; 2010 edition. Geneva: WHO. Available at: [https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2\\_en\\_2010.pdf](https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2010.pdf)

9. Uelina G.A., Rymashevskiy A.N. Morphological and microbiological parallel ways of placenta's infection in antenatal fetal death. *Modern Problems of Science and Education* 2012; 6:282–258 (in Russian).

10. Zinserling V.A. A.V.Zinserling (Tsinzerling) School of Infectious Pathology: Advances and prospective. *Archive of Pathology = Arkhiv Patologii* 2014; 76(1):3–9 (in Russian).

11. Ivakhnshina N.M., Kozharskaya O.V., Ostrovskaya O.V., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Muraya E.M., Suprun S.V. Placental infection in habitual miscarriage. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; (56):88–93. (in Russian).

## Информация об авторах:

**Ольга Валерьевна Кожарская**, врач патологоанатом, зав. патолого-анатомическим отделением, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» министерства здравоохранения Хабаровского края; научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

**Ольга Васильевна Островская**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: olrom41@mail.ru

**Марина Александровна Власова**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

## Author information:

**Ol'ga V. Kozharskaya**, MD, Head of Pathology Anatomy Department, Perinatal Center of Khabarovsk Krai Ministry of Public Health; Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: perinatalcenter@rambler.ru

**Ol'ga V. Ostrovskaya**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: olrom41@mail.ru

**Marina A. Vlasova**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, 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 Борисовна Наговицына**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Elena B. Nagovitsyna**, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, 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 04.03.2020  
Принята к печати 02.04.2020*

*Received March 04, 2020  
Accepted April 02, 2020*

УДК 618.3:616-002:578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-62-67

## СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖЕНЩИН ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков, И.А.Андриевская

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изучить системный воспалительный ответ при обострении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у женщин во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Было обследовано 120 женщин на 21-24 неделях беременности, неосложненной и осложненной ЦМВИ. В 1 группу вошли 30 серонегативных здоровых беременных, во 2 группу – 30 пациенток на аналогичных сроках гестации, осложненных латентной ЦМВИ и плацентарной недостаточностью, в 3 группу – 30 беременных с обострением ЦМВИ и плацентарной недостаточностью и в 4 группу – 30 беременных с обострением ЦМВИ, приводящей к плацентарной недостаточности и угрозе невынашивания. **Результаты.** У женщин 1 группы в сыворотке крови концентрация TNF- $\alpha$  составляла 13,5 (11,5-30,3) пг/мл, IFN- $\gamma$  – 134,4 (114,2-151,3) пг/мл, IL-1 $\beta$  – 18,0 (13,4-36,3) пг/мл, IL-6 – 1,90 (1,40-3,30) пг/мл, IL-4 – 26,2 (20,3-55,4) пг/мл и IL-2 – 27,9 (18,2-38,0) пг/мл. Во 2 группе по сравнению с 1 группой наблюдалось увеличение медианы TNF- $\alpha$  в 1,37 раза ( $p=0,043$ ) и IL-2 – в 1,25 раза ( $p=0,025$ ), что объяснялось умеренной активацией системного воспаления при латентной ЦМВИ. В 3 группе в отличие от 2 группы возрастал уровень TNF- $\alpha$  в 3,45 раза ( $p=0,000001$ ), IFN- $\gamma$  – в 1,69 раза ( $p=0,000001$ ), IL-1 $\beta$  – в 4,37 раза ( $p=0,000001$ ), IL-6 – в 1,78 раза ( $p=0,000001$ ), IL-2 – в 2,21 раза ( $p=0,000001$ ) и снижалось содержание IL-4 в 2,11 раза ( $p=0,000063$ ). Это указывало на дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, повышающий риск невынашивания. В 4 группе в сопоставлении с 3 группой регистрировалось повышение TNF- $\alpha$  в 1,5 раза ( $p=0,0052$ ), IFN- $\gamma$  – в 1,38 раза ( $p=0,00015$ ), IL-1 $\beta$  – в 1,67 раза ( $p=0,0000001$ ), IL-6 – в 1,67 раза ( $p=0,0035$ ), IL-2 – в 1,37 раза ( $p=0,008$ ) при снижении уровня IL-4 в 1,29 раза ( $p=0,0030$ ) на фоне клинико-эхографических признаков плацентарной недостаточности и угрозы прерывания беременности. **Заключение.** Рост содержания провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6) и падение уровня противовоспалительного цитокина (IL-4) у пациенток с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненном плацентарной недостаточностью, ассоциированной с угрозой невынашивания, подтверждают роль активации системного воспалительного ответа в патогенезе инициации преждевременной родовой деятельности.

**Ключевые слова:** системный воспалительный ответ, цитокины, цитомегаловирусная инфекция, беременность.

## SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN WOMEN IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya

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

**SUMMARY. Aim.** To study the systemic inflammatory response during exacerbation of cytomegalovirus infection

### Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, 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: dcfpd@dcfpd.ru

### Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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@dnscfpd.ru

### Для цитирования:

Гориков И.Н., Андреевская И.А. Системный воспалительный ответ при обострении цитомегаловирусной инфекции у женщин во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.62–67. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-62-67

### For citation:

Gorikov I.N., Andrievskaya I.A. Systemic inflammatory response in exacerbation of cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):62–67 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-62-67

(CMVI) in women in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** 120 women were examined at 21-24 weeks of pregnancy, uncomplicated and complicated CMVI. The 1<sup>st</sup> group included 30 seronegative healthy pregnant women, the 2<sup>nd</sup> group – 30 patients with similar gestational periods, complicated by latent CMVI and placental insufficiency, the 3<sup>rd</sup> group – 30 pregnant women with exacerbation of CMVI and placental insufficiency, and the 4<sup>th</sup> group – 30 pregnant women with exacerbation of CMVI, leading to placental insufficiency and the threat of miscarriage. **Results.** In women of the first group, the concentration of TNF- $\alpha$  in the blood serum was 13.5 (11.5-30.3) pg/mL, IFN- $\gamma$  – 134.4 (114.2-151.3) pg/mL, IL-1 $\beta$  – 18.0 (13.4-36.3) pg/mL, IL-6 – 1.90 (1.40-3.30) pg/mL, IL-4 – 26.2 (20.3-55.4) pg/mL and IL-2 – 27.9 (18.2-38.0) pg/mL. In group 2, compared with group 1, an increase in the median of TNF- $\alpha$  was 1.37 times ( $p=0.043$ ) and IL-2 was 1.25 times ( $p=0.025$ ), which was explained by moderate activation of systemic inflammation in latent CMVI. In group 3, in contrast to group 2, the level of TNF- $\alpha$  increased by 3.45 times ( $p=0.000001$ ), IFN- $\gamma$  – by 1.69 times ( $p=0.000001$ ), IL-1 $\beta$  – by 4.37 times ( $p=0.000001$ ), IL-6 – 1.78 times ( $p=0.000001$ ), IL-2 – 2.21 times ( $p=0.000001$ ) and the concentration of IL-4 decreased 2.11 times ( $p=0.000063$ ). This indicated an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines, increasing the risk of miscarriage. In group 4, in comparison with group 3, a 1.5-fold increase in TNF- $\alpha$  was recorded ( $p=0.0052$ ), IFN- $\gamma$  was 1.38 times ( $p=0.00015$ ), IL-1 $\beta$  was 1.67 times ( $p=0.0000001$ ), IL-6 – 1.67 times ( $p=0.0035$ ), IL-2 – 1.37 times ( $p=0.008$ ) with a decrease in the level of IL-4 in 1.29 times ( $p=0.0030$ ) in the setting of clinical and sonographic signs of placental insufficiency and the threat of termination of pregnancy. **Conclusion.** The increase in the concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6) and the decrease in the level of anti-inflammatory cytokine (IL-4) in patients with exacerbation of CMVI in the second trimester of pregnancy, complicated by placental insufficiency, associated with the threat of miscarriage, confirm the role of activation of the systemic inflammatory response in the pathogenesis of initiation of premature labor.

*Key words:* systemic inflammatory response, cytokines, cytomegalovirus infection, pregnancy.

Системному воспалительному ответу отводится важная роль в нарушении формирования фетоплацентарной системы у женщин с осложненным течением беременности [1–3]. Обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) сопровождается цитокинемией [4] и преждевременным прерыванием беременности у 60,6% пациенток [5]. Несмотря на известную роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии плацентарной дисфункции, до настоящего времени не проводилась оценка цитокинового статуса у беременных с обострением ЦМВИ, обуславливающим формирование плацентарной недостаточности и угрозу невынашивания.

Цель работы – изучить системный воспалительный ответ при обострении ЦМВИ у женщин во втором триместре беременности.

#### Материалы и методы исследования

Изучалось содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у 120 женщин на 21-24 неделях беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ. Первую группу составили 30 серонегативных женщин с физиологической беременностью. Во вторую группу вошли 30 женщин с латентным течением ЦМВИ, приводящей к формированию плацентарной недостаточности. Третья группа была представлена 30 пациентками, у которых диагностировалось обострение ЦМВИ и плацентарная недостаточность. Четвертая группа состояла из 30 женщин с обострением ЦМВИ, приводящей к развитию плацентарной недостаточности и к угрозе невынашивания.

*Критерии включения* в основную группу: женщины 18-30 летнего возраста с серонегативной по ЦМВИ беременностью на 21-24 неделях гестации; стойкая ремиссия хронической герпесвирусной инфекции,

обусловленной вирусом простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1,2); пациентки с латентным течением ЦМВИ на 21-24 неделях беременности; отсутствие в анамнезе у пациенток генетических, эндокринных, аутоиммунных и анатомических причин невынашивания беременности; женщины с обострением ЦМВИ на 21-24 неделях гестации без клинико-эхографических симптомов угрозы невынашивания; пациентки с обострением ЦМВИ с клинико-ультразвуковыми признаками угрозы невынашивания (боли в области живота и пояснице, гипертонус миометрия); отсутствие у беременных острой респираторной вирусной инфекции, инфекций, передающихся половым путем, врожденных пороков развития, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии с нарушением функции органов и систем; письменное согласие пациентки на проведение серологического и функционального исследования.

*Критерии исключения:* больные с первичной ЦМВИ и ВПГ-1,2; возраст пациенток менее 18 и более 30 лет, с одноплодной или многоплодной беременностью, осложненной обострением ЦМВИ в третьем триместрах беременности; генетические, эндокринные, аутоиммунные и анатомические причины угрозы невынашивания беременности; обострение ЦМВИ, которое сопровождается клинико-ультразвуковыми признаками угрозы невынашивания (болями в области живота и в пояснице, слизисто-кровянистыми выделениями из половых путей, повышением тонуса матки, эхографически диагностированным гипертонусом миометрия и структурными изменениями шейки матки); наличие у беременных симптомов острой респираторной вирусной инфекции, а также среднетяжелой и тяжелой соматической, акушерской патологии, эндокринных и иммуноассоциированных заболеваний; рубец на матке и аномалии её развития, врожденная па-

тология у плода; отсутствие согласия беременных на проведение исследований.

При диагностике хронической плацентарной недостаточности использовались известные доплерографические и эхографические критерии [6], а также морфологические методы исследования [7].

У обследованных женщин натощак в сыворотке крови из локтевой вены исследовалась концентрация (пг/мл) интерлейкина-1 (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-2 (IL-2) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Верификация обострения ЦМВИ у беременных осуществлялась при выявлении у них типоспецифических антител класса М (иммуноглобулина, Ig) к ЦМВ, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, ДНК возбудителя в крови, моче, буккальном эпителии, содержанием цервикального канала.

Исследование проводилось после получения согласия у беременных и с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013), а также правил надлежащей клинической практики кли-

нической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека, а также общепринятыми нормами международного права.

При статистической обработке данных использовали пакет программ Statistica 10.0. Оценка достоверности различия значений сравниваемых параметров между разными выборками проводилась на основе U-критерия Манна-Уитни (Me – медиана; Q<sub>1</sub> – верхний квартиль и Q<sub>3</sub> – нижний квартиль). Различия считались значимыми при p<0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

У женщин второй группы в сопоставлении с первой возрастала концентрация TNF- $\alpha$  в 1,37 раза (p1=0,043) и IL-2 – в 1,25 раза (p1=0,025) на фоне отсутствия статистически значимых различий между содержанием IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2, IL-4 (табл.). Это указывало на умеренное стимулирующее влияние латентной ЦМВИ на системный воспалительный ответ в женском организме.

Таблица

Содержание цитокинов в сыворотке крови на 21-24 неделях беременности у женщин в исследуемых группах Me (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>)

Показатели, пг/мл	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
TNF- $\alpha$ ,	13,5 (11,5-30,3)	18,5 (14,7-33,1) p <sub>1</sub> =0,043	63,8 (46,3-92,5) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001	96,0 (59,7-115,6) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,0052
IFN- $\gamma$	134,4 (114,2-151,3)	140,2 (127,8-153,6) p <sub>1</sub> =0,224	237,3 (191,4-318,6) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001	328,3 (277,5-403,6) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,00015
IL-1 $\beta$	18,0 (13,4-36,3)	20,0 (17,3-38,7) p <sub>1</sub> =0,414	87,3 (55,6-98,2) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001	146,1 (131,8-174,6) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,000001
IL-6	1,90 (1,40-3,30)	2,95 (1,70- 3,40) p <sub>1</sub> =0,299	5,25 (3,60- 7,40) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,0000001	8,75 (4,30- 9,80) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,0035
IL-4	26,2 (20,3- 55,4)	39,0 (33,5-48,0) p <sub>1</sub> =0,142	18,5 (15,0-31,0) p <sub>1</sub> =0,0047; p <sub>2</sub> =0,000063	14,3 (12,2-20,6) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,0030
IL-2	27,9 (18,2- 38,0)	34,9 (25,7-63,8) p <sub>1</sub> =0,025	77,1 (58,6-92,3) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001	105,3 (70,5-122,5) p <sub>1</sub> =0,000001; p <sub>2</sub> =0,000001 p <sub>3</sub> =0,008

Примечание: p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий по сравнению с первой группой; p<sub>2</sub> – по сравнению со второй группой; p<sub>3</sub> – по сравнению с третьей группой.

В третьей группе по сравнению со второй отмечалось увеличение содержания в сыворотке крови женщин TNF- $\alpha$  в 3,45 раза ( $p=0,000001$ ), IFN- $\gamma$  в 1,69 раза ( $p=0,000001$ ), IL-1 $\beta$  в 4,4 раза ( $p=0,000001$ ), IL-6 в 1,78 раза ( $p=0,000001$ ), IL-2 в 2,21 раза ( $p=0,000001$ ) и снижение уровня IL-4 в 2,1 раза ( $p=0,000063$ ). Рост концентрации основных провоспалительных цитокинов на фоне падения противовоспалительного цитокина отражает дисбаланс цитокиновой сети и является одним из диагностических признаков угрозы невынашивания [8].

У пациенток четвертой группы в отличие от третьей диагностировано повышение уровня TNF- $\alpha$  в 1,5 раза ( $p=0,0052$ ), IFN- $\gamma$  в 1,38 раза ( $p=0,00015$ ), IL-1 $\beta$  в 1,67 раза ( $p=0,0000001$ ), IL-6 в 1,67 раза ( $p=0,0035$ ), IL-2 в 1,37 раза ( $p=0,008$ ) на фоне падения содержания IL-4 в 1,29 раза ( $p=0,0030$ ).

Одним из маркеров системного воспалительного ответа у женщин в период беременности, в том числе и осложненной вирусной инфекцией, является увеличение содержания в сыворотке крови TNF- $\alpha$ , который ограничивает синтез ДНК в клетках трофобласта, имеющих на своей мембране рецепторы, соответствующие данному биомаркеру. Этот провоспалительный цитокин способен угнетать пролиферацию эпителиоцитов и регулировать процесс роста провизорного органа, участвовать в активации натуральных киллеров (NK), обеспечивающих лизис цитолеммы трофобластических клеточных элементов [9].

IL-1 $\beta$  относится к провоспалительным цитокинам, обеспечивающим активацию иммунитета по Т-хелперному пути 1-го типа [10]. Повышение уровня TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  стимулирует выработку эндотелиоцитами кровеносных сосудов значительного количества IL-6, обладающего локальным и системным действием. Под влиянием IL-6 изменяется активность Т- и В-лимфоцитов, а также синтез острофазовых белков в гепатоцитах [11].

IL-2 участвует в стимуляции Th1 и Т-лимфоцитов (цитотоксических), NK, а также В-клеток, которые трансформируются в плазматические клеточные элементы и обеспечивают повышение уровня иммуноглобулинов [12]. При взаимодействии IL-2 с IFN- $\gamma$  наблюдается усиление продукции TNF- $\alpha$  [13].

Рост IFN- $\gamma$  приводит к угнетению пролиферации трофобласта посредством ингибирования синтеза гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Одновременно он активирует NK и цитотоксические Т-клетки. На фоне подъема содержания провоспалительных цитокинов в периферической

крови у женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью и угрозой невынашивания, может возрастать коагуляционный потенциал, который способен стимулировать образование тромбов в ворсинах хориона [14].

При обострении ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью, развитие дисбаланса цитокиновой сети может приводить к активации макрофагов в эндометрии и миометрии матки [15], к инициации преждевременной родовой деятельности и стимуляции созревания шейки матки [16].

### Выводы

1. У пациенток с латентной ЦМВИ во втором триместре гестации и плацентарной недостаточностью, в сопоставлении с женщинами с серонегативной физиологической беременностью, в сыворотке крови отмечается увеличение содержания TNF- $\alpha$  и IL-2. Эти показатели отражают умеренное повышение системного воспалительного ответа у женщин с латентным течением ЦМВИ.

2. Обострение ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью, по сравнению с её латентной формой, инициирующей развитие плацентарной недостаточности, сопровождается подъёмом уровня TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-2 на фоне падения IL-4. Изменение данных параметров позволяет утверждать об усилении системного воспаления и дисбалансе

3. У женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, осложненной плацентарной недостаточностью и угрозой невынашивания, в отличие от пациенток с обострением ЦМВИ, приводящей к плацентарной недостаточности, чаще выявляется максимально высокое содержание TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-2 при падении уровня IL-4. Это может свидетельствовать о важной роли дисбаланса цитокиновой сети в развитии преждевременной родовой деятельности у беременных.

### 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. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С.23–27.
2. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии // Русский медицинский журнал. 2006. Т.14, №1. С.2–5.
3. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложненной беременности // Аку-

шерство и гинекология. 2012. №1. С.128-136.

4. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиев Н.Н. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.55. С.78–81.

5. Серов В.Н., Манухин И.Б., Кузьмин В.И. Цитомегаловирусная инфекция в патологии беременности и плода // Акушерство и гинекология. 1997. №6. С.16–19.

6. Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В., Козлова У.А. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т.9, №2. С.5–11.

7. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с.

8. Тетрашвили Н.К., Сидельникова В.М., Верясов В.Н., Сухих Г.Т. Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. 1999. №3. С.37–44.

9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН, 2003. 400 с.

10. Кулешов В.М., Шваюк А.П., Горбенко О.М., Обухова О.О., Илизарова Н.А., Трунова Л.А., Трунов А.Н., Солодянкина А.Н. Особенности баланса цитокинов в сыворотке крови при прегравидарной подготовке женщин с привычным невынашиванием беременности // Акушерство и гинекология. 2007. №6. С.39–43.

11. Фрейдлин И.С. Иммунофизиология эндотелиальных клеток // Физиология человека. 2006. Т.32, №3. С.124–135.

12. Потапнев М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Иммунология. 1995. №4. С.34–40.

13. Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети // Иммунология. 1995. №3. С.44–48.

14. Газиева И.А., Чистякова Г.Н. Особенности цитокиновой регуляции эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий при угрозе прерывания беременности в I триместре // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т.8, №2. С.16–20.

15. Башмакова Н.В., Моторнюк Ю.И. Особенности иммунного ответа в зависимости от характера течения урогенитальной хламидийной инфекции у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2001. №2. С.8–11.

16. Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E., Hassan S.S. Intra-amniotic administration of HMGB-1 induced spontaneous preterm labor and birth // Am. J. Reprod. Immunol. 2016. Vol.75, №1. P.3–7. doi: 10.1111/aji.12443

## REFERENCES

1. Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy (a review of literature). *Akusherstvo i Ginekologiya* 2012; (1):23–27 (in Russian).

2. Serov V.N. Features of infection in obstetrics, gynecology and perinatology. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2006; 14(1):2–5 (in Russian).

3. Sukhikh G.T., Vanko L.V. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complication. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2012; (1):128–136 (in Russian).

4. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N. Malon dialdehyde and tumor necrosis factor alpha at cytomegalovirus infection during pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; (55):78–81 (in Russian).

5. Serov V.N., Manukhin I.B., Kuz'min V.I. Cytomegalovirus infection in the pathology of pregnancy and the fetus. *Akusherstvo i Ginekologiya* 1997; (6):16–19 (in Russian).

6. Strizhakov A.N., Voloshchuk I.N., Timokhina E.V., Kozlova U.A. Morphofunctional changes in the placenta with placental insufficiency of varying severity. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2010; 9(2): 5–11 (in Russian).

7. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).

8. Tetruashvili N.K., Sidel'nikova V.M., Veryasov V.N., Sukhikh G.T. The role of the cytokine system in the pathogenesis of habitual miscarriage and premature birth. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov i ginekologov* 1999; (3):34–44 (in Russian).

9. Sukhikh G.T., Van'ko L.V. Immunology of pregnancy. Moscow: RAMS; 2003 (in Russian).

10. Kuleshov V.M., Shvayuk A.P., Gorbenko O.M., Obukhova O.O., Ilizarova N.A., Trunova L.A., Trunov A.N., Solodyankina A.N. Features of the balance of cytokines in serum during pregravid preparation of women with habitual miscarriage. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2007; (6):39–43 (in Russian).

11. Freidlin I.S. Immunophysiology of endothelial cells. *Human Physiology* 2006; 32(3):357–367.

12. Potapnev M.P. Neutrophil cytokine network in inflammation. *Immunologiya* 1995; (4):34–40 (in Russian).

13. Freydlin I.S. The key position of macrophages in the cytokine regulatory network. *Immunologiya* 1995; (3):44–48 (in Russian).
14. Gazieva I.A., Chistiakova G.N. Features of the cytokine regulation of endothelial hemostasiological interactions in threatening pregnancy interruption in the first trimester. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2008; 8(2):16–20 (in Russian).
15. Bashmakova N.V., Motornyyuk Yu.I. Features of the immune response depending on the nature of the course of urogenital chlamydial infection in pregnant women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2001; (2):8–11 (in Russian).
16. Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E., Hassan S.S. Intra-amniotic administration of HMGB-1 induced spontaneous preterm labor and birth. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(1):3–7. doi: 10.1111/aji.12443

---

**Информация об авторах:**

**Игорь Николаевич Гориков**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, 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: dcfpd@dcfpd.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:**

**Igor' N. Gorikov**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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

**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

---

Поступила 21.05.2020  
Принята к печати 03.06.2020

---

Received May 21, 2020  
Accepted June 03, 2020

УДК 577.125.8 (618.3-06:616.155.194.8) 578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-68-73

## РОЛЬ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В РАЗВИТИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская

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

**РЕЗЮМЕ.** Цель. Установить роль продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии железодефицитной анемии у беременных первого триместра с обострением цитомегаловирусной инфекции. **Материалы и методы.** В проспективное исследование по типу «случай–контроль», включены 60 женщин в первом триместре беременности (8-12 недель), из них 35 – цитомегаловируссеропозитивные с железодефицитной анемией легкой степени тяжести (основная группа) и 25 – цитомегаловируссеронегативные (контрольная группа). Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности), концентрацию сывороточного ферритина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для оценки интенсивности процессов ПОЛ в сыворотке крови спектрофотометрическим методом измеряли уровни молекулярных продуктов перекисления: диеновые конъюгаты и активные продукты тиобарбитуровой кислоты. Содержание арахидоновой кислоты в сыворотке крови анализировали с помощью метода капиллярной газожидкостной хроматографии. Концентрацию общего гемоглобина в эритроцитах измеряли методом фотометрии. Исследование метаболизма железа включало: определение сывороточного железа спектрофотометрическим методом, общей железосвязывающей способности сыворотки с помощью коммерческих наборов фирмы «Lachema» (Чехия), коэффициента насыщения трансферрина железом расчетным методом. **Результаты.** У женщин основной группы отмечалась активация процессов ПОЛ, о чем свидетельствовало повышение концентрации диеновых конъюгатов в 1,54 раза ( $p<0,001$ ), активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в 2,4 раза ( $p<0,001$ ) и арахидоновой кислоты в 1,3 раза ( $p<0,001$ ) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. При этом было выявлено снижение уровня гемоглобина в 1,2 раза ( $p<0,001$ ), сывороточного железа и ферритина, соответственно, в 1,4 ( $p<0,001$ ) и 2 раза ( $p<0,001$ ), на фоне повышения общей железосвязывающей способности сыворотки при одновременном уменьшении коэффициента насыщения железа трансферрином. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о важной роли продуктов ПОЛ в патогенезе железодефицитной анемии при обострении цитомегаловирусной инфекции в первом триместре гестации.

**Ключевые слова:** цитомегаловирусная инфекция, беременность, перекисное окисление липидов, железодефицитная анемия, ферритин, гемоглобин.

## THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION PRODUCTS IN THE DEVELOPMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANT WOMEN OF THE FIRST TRIMESTER

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya

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

**SUMMARY. Aim.** To establish the role of lipid peroxidation (LPO) products in the development of iron deficiency

### Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, 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: ishutina-na@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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: ishutina-na@mail.ru

### Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Роль продуктов перекисного окисления липидов в развитии железодефицитной анемии при цитомегаловирусной инфекции у беременных первого триместра // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.68–73. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-68-73

### For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. The role of lipid peroxidation products in the development of iron deficiency anemia in cytomegalovirus infection in pregnant women of the first trimester. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):68–73 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-68-73

anemia in pregnant women of the first trimester during exacerbation of cytomegalovirus infection. **Materials and methods.** A prospective case-control study included 60 women in the first trimester of pregnancy (8-12 weeks), of which 35 were cytomegalovirus-positive with mild iron deficiency anemia (main group) and 25 – cytomegalovirus-seronegative (control group). Antibodies of IgM and IgG to CMV, low avid IgG (avidity index), and serum ferritin concentration were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. In order to assess the intensity of LPO processes in blood serum spectrophotometric method was used to measure the levels of molecular products of oxidation: diene conjugates and active products of thiobarbituric acid. The concentration of arachidonic acid in blood serum was analyzed by means of the method of capillary gas-liquid chromatography. The concentration of total hemoglobin in red blood cells was measured by photometry. The study of iron metabolism included: evaluation of serum iron by spectrophotometric method, the total iron binding capacity of serum using commercial kits of the company “Lachema” (Czech Republic), transferrin saturation coefficient by means of calculation method. **Results.** Activation of LPO processes was noted in women of the main group, as evidenced by an increase in the concentration of diene conjugates by 1.54 times ( $p < 0.001$ ), active products of thiobarbituric acid by 2.4 times ( $p < 0.001$ ) and arachidonic acid by 1.3 times ( $p < 0.001$ ) compared with similar indicators of the control group. It has been found that hemoglobin levels were reduced by 1.2 times ( $p < 0.001$ ), serum iron and ferritin, respectively, by 1.4 ( $p < 0.001$ ) and 2 times ( $p < 0.001$ ), in the setting of an increase in the total iron binding capacity of serum while reducing the coefficient of iron saturation with transferrin. **Conclusion.** The data obtained indicate the important role of LPO products in the pathogenesis of iron deficiency anemia during exacerbation of cytomegalovirus infection in the first trimester of gestation.

*Key words:* cytomegalovirus infection, pregnancy, lipid peroxidation, iron deficiency anemia, ferritin, hemoglobin.

В настоящее время установлено, что дефицит железа у беременных не только в манифестных, но и латентных проявлениях неблагоприятно отражается на течении беременности и родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного. К последствиям, которые может повлечь за собой дефицит железа и крайняя его степень – железодефицитная анемия (ЖДА) относятся: нарушение белкового обмена, увеличение частоты возникновения у беременных гестоза, пиелонефрита, невынашивания и преждевременных родов, плацентарной недостаточности, гипотрофии и гипоксии плода, отставания роста, развития и внутриутробной гибели плода, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц, увеличение частоты и объема патологической кровопотери в родах и послеродовом периоде, слабости родовой деятельности [1, 2].

У женщин с рецидивом цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) чаще развивается ЖДА [3], которая сопровождается гипоксией тканей, нарушением транспорта электронов по цепи тканевого дыхания, структуры и функции митохондрий, вследствие чего активируется процесс свободнорадикального окисления [4]. По результатам зарубежных исследователей, а также исследований, проведенных нами ранее, установлено, что высокая концентрация продуктов перекисидации липидов, арахидоновой кислоты вызывает реакцию окислительного стресса, повреждая эритроциты и гемоглобин [5, 6]. Также отмечено, что развитие анемии тесно связано с формированием окислительного стресса и снижением антиоксидантной защиты [7]. Между тем анализ литературы показал отсутствие данных о роли продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе развития ЖДА у беременных с ЦМВИ.

Цель исследования – установить роль продуктов ПОЛ в развитии ЖДА у беременных первого триме-

стра с обострением ЦМВИ.

#### Материалы и методы исследования

В проспективное исследование по типу «случай-контроль» включены 60 женщин в первом триместре беременности (8-12 недель), из них 35 – ЦМВ-серопозитивные с ЖДА легкой степени тяжести (основная группа) и 25 – ЦМВ-серонегативные (контрольная группа).

Критериями включения беременных в исследование явились: информированное согласие женщины; лабораторно подтвержденное обострение хронической ЦМВИ на сроке 8-12 недель беременности; стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции; содержание гемоглобина в пределах от 90 до 110 г/л, сывороточного железа 12,5 мкмоль/л и ниже, сывороточного ферритина  $\leq 20$  мкг/л, что соответствует легкой степени тяжести ЖДА.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВИ; обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии; наличие инфекций, передающихся половым путем. Клинический диагноз первичной ЦМВИ устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности  $< 50\%$ ), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение хронической ЦМВИ – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности  $> 65\%$ ), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия).

Материалом для исследования служили эритроциты, сыворотка периферической крови, моча.

Для оценки интенсивности процессов ПОЛ в сыворотке крови спектрофотометрическим методом измеряли уровни молекулярных продуктов перекисления: первичных – диеновые конъюгаты [8] и конечных – активные продукты тиобарбитуровой кислоты [9]. Содержание арахидоновой кислоты в сыворотке крови анализировали с помощью метода капиллярной газожидкостной хроматографии по методике, описанной J.P.Caudeau, J.P. Dubacq [10].

Концентрацию общего гемоглобина в эритроцитах измеряли методом фотометрии на гематологическом анализаторе Medonic (Швейцария).

Исследование метаболизма железа включало: определение сывороточного железа спектрофотометрическим методом по Т.И.Мжельской [11], общей железосвязывающей способности сыворотки с помощью коммерческих наборов фирмы «Lachema» (Чехия), ферритина методом ИФА с использованием реагентов ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург) и коэффициента насыщения трансферрина железом (сывороточное железо / общая железосвязывающая способность сыворотки  $\times 100\%$ ).

Все исследования были проведены согласно Хель-

сингской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативным документам «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ, а также одобрены этическим комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного пакета Statistika 6.0. Проверку гипотезы о соответствии совокупностей количественных признаков закону нормального распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае подчинения распределения признака закону нормального распределения данные представляли в виде средней величины (М) и стандартной ошибки (m). Для определения значимости различий использовался критерий Стьюдента (t).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования содержания первичных и конечных продуктов ПОЛ в сыворотке крови свидетельствуют о выраженной интенсификации процессов липопероксидации у женщин с ЦМВИ и ЖДА (табл.).

Таблица

Показатели процессов ПОЛ и феррокинетики у беременных основной и контрольной групп (М $\pm$ m)

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p
Арахидоновая кислота, %	3,70 $\pm$ 0,20	4,92 $\pm$ 0,16	<0,001
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	1,68 $\pm$ 0,04	2,58 $\pm$ 0,10	<0,001
Активные продукты тиобарбитуровой кислоты, ммоль/л	7,92 $\pm$ 0,58	19,10 $\pm$ 0,18	<0,001
Гемоглобин, г/л	130 $\pm$ 5,20	106 $\pm$ 2,50	<0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	22,0 $\pm$ 1,50	15,30 $\pm$ 1,20	<0,001
Сывороточный ферритин, мкг/л	40,0 $\pm$ 1,20	18,75 $\pm$ 0,80	<0,001
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л	60,80 $\pm$ 3,20	75,0 $\pm$ 2,0	<0,001
Коэффициент насыщения трансферрина железом, %	37,5 $\pm$ 1,40	20,2 $\pm$ 1,80	<0,001

Так, у пациенток основной группы отмечено увеличение концентрации диеновых конъюгатов в 1,54 раза ( $p<0,001$ ), активных продуктов тиобарбитуровой кислоты – в 2,4 раза ( $p<0,001$ ), по сравнению с данными контрольной группы (табл.). Диеновые конъюгаты, являющиеся первичным продуктом ПОЛ, увеличивают полярность гидрофобных углеводородных хвостов жирных кислот, которые образуют липидный бислой мембраны. При физиологическом процессе регуляции клеточной активности, участки углеводородных хвостов, полярность которых возросла, вытесняются из глубоких слоев мембраны к поверхности, что облегчает процесс самообновления мембраны и влияет на ее проницаемость и ионный транспорт [12]. При избыточном появлении свободнорадикальных форм кислорода, что наблюдается в условиях

ЦМВИ, самоускоряющееся ПОЛ приводит к полному разрушению ненасыщенных липидов, нарушению структуры и функции белков и других молекул и, как следствие, к гибели клетки [6, 12].

Параллельно увеличению продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты, активные продукты тиобарбитуровой кислоты) у женщин основной группы установлено повышение концентрации арахидоновой кислоты в 1,3 раза ( $p<0,001$ ) по сравнению с аналогичным показателем группы контроля (табл.). Арахидоновая кислота является мощным субстратом окисления, поэтому ее высокая концентрация может способствовать развитию окислительного стресса и продукции активных форм кислорода.

Ранее мы установили, что в условиях ЦМВИ угнетается антиоксидантный потенциал организма бере-

менной женщины, как за счет ферментативного звена (уменьшение активности эритроцитарной супероксиддисмутазы), так и неферментных антиоксидантов (снижение уровня  $\alpha$ -токоферола) [6], что подтверждает развитие окислительного стресса у женщин основной группы.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение гематологических показателей и феррокине-тики у беременных с ЦМВИ и ЖДА. При изучении ге-матологических показателей у женщин основной группы на момент включения в исследование выявлено достоверное снижение уровня гемоглобина в 1,2 раза ( $p<0,001$ ), по сравнению с аналогичными данными, установленными у лиц контрольной группы (табл.). При этом показатели сывороточного железа и сыворо-точного ферритина у беременных основной группы оказались достоверно меньше аналогичных в группе контроля, соответственно, в 1,4 ( $p<0,001$ ) и 2 раза ( $p<0,001$ ) (табл.). Содержание сывороточного ферри-тина в крови достаточно четко характеризует состоя-ние запасов железа в организме, поэтому снижение его концентрации указывает на дефицит депонированного железа и развитие ЖДА у беременных основной группы. Доказательством развития ЖДА у беременных с ЦМВИ явилось изменение показателей общей желе-зосвязывающей способности сыворотки и коэффици-ента насыщения трансферрина железом. В основной группе женщин значение показателей общей желе-зосвязывающей способности сыворотки были выше ана-логичных значений контрольной группы в 1,23 раза ( $p<0,001$ ), при одновременном снижении коэффици-

ента насыщения трансферрина железом в 1,9 раза ( $p<0,001$ ) (табл.). Увеличение общей железосвязываю-щей способности сыворотки и снижение процента на-сыщения трансферрина железом у женщин в основной группе свидетельствует об истощении его запасов в ор-ганизме беременной, что ограничивает поступление железа в костный мозг для нужд эритропоэза.

Известно, что дефицит железа и сопутствующая ге-мическая гипоксия [13] стимулирует выброс провос-палительных цитокинов и активацию ПОЛ [14], что приводит к супрессии эритропоэза, повреждению про-дукции эритропоэтина, снижению чувствительности прекурсоров к его действию [15].

Следовательно, активация процессов ПОЛ у бере-менных с обострением ЦМВИ может быть причиной развития ЖДА, что объясняется наличием вторичных продуктов ПОЛ и свободных жирных кислот, которые способствуют повреждению эритроцитов [16], вызы-вая кластеризацию мембраны и окислительную моди-фикацию гемоглобина [17].

Полученные данные свидетельствуют о важной роли продуктов ПОЛ в патогенезе ЖДА при обостре-нии ЦМВИ в первом триместре гестации.

#### **Конфликт интересов**

*Авторы декларируют отсутствие явных и потен-циальных 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. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Жаров Е.В., Охапкин М.Б., Лопухин В.О. Железодефицитные со-стояния у беременных // АГ-инфо. 2008. №3. С.34–40.
2. Ловцова Л.В. Влияние препаратов железа на процесс перекисного окисления липидов при лечении железо-дефицитной анемии у беременных // Медицинский альманах. 2011. №4(17). С.177–180.
3. Быстрицкая Т.С., Бабенко О.П. Беременность, состояние плода и новорожденного у матерей с рецидивом хронической цитомегаловирусной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. №1. С.56–59.
4. Кузин В.Б., Ловцова Л.В., Барсук А.Л., Ганенков А.А., Округ И.Е. Изменение показателей перекисного окис-ления липидов и состояние эндотелия у беременных с железодефицитной анемией на фоне лечения препаратом железа (III) гидроксид полимальтозат // Современные технологии в медицине. 2010. №4. С.51–56.
5. Yuan T., Cong Y., Meng J., Qian H., Ye W., Sun W.S., Zhao J.N., Bao N.R. Arachidonic acid causes hidden blood loss-like red blood cell damage through oxidative stress reactions // Surg. Res. 2017. Vol.211. P.14–20. doi:10.1016/j.jss.2016.11.060
6. Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемогло-бина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Acta biomedica scien-tifica. 2018. Т.3, №4. С.9–14. doi: 10/29413/ABS.2018-3.4.1
7. Tiwari A.K., Mahdi A.A., Zahra F., Chandyan S., Srivastava V.K., Negi M.P. Evaluation of oxidative stress and an-тиoxidant status in pregnant anemic women // Indian J. Clin. Biochem. 2010. Vol.25, №4. P.411–418. doi: 10.1007/s12291-010-0067-1
8. Орел Н.М. Биохимия мембран: методическое пособие: Минск: БГУ, 2010. 28 с.
9. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. 1987. Т.33, №1. С.118–121.
10. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesteri-fication of biological lipid extracts // J. Chromatography. 1978. Vol.151, №3. P.384–390. https://doi.org/10.1016/S0021-

9673(00)88356-9

11. Мжельская Т.И. Определение содержания меди, железа и цинка в сыворотке крови с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра «Спектр» // Лабораторное дело. 1976. №4. С.229–232.
12. Бегова С.В., Османова З.М., Омаров Н. С-М. Процессы перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты сыворотки крови у многорожавших женщин с гестозом в сочетании с железодефицитной анемией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т.6, №3. С.23–27.
13. Петров Ю.А., Горяева А.Э. Железодефицитная анемия у беременных // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. №5-1. С.240–244.
14. Серов В.Н., Шаповаленко С.А. Диагностика и лечение железодефицитных анемий у беременных // Русский медицинский журнал. 2005. Т.17, №13. С.1143–1145.
15. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кутепова О.Л., Мироненко А.Г. Влияние процессов перекисного окисления липидов на кислородтранспортные свойства гемоглобина в эритроцитах периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией // Acta Biomedica Scientifica. 2014. №2. С.24–28.
16. Revin V.V., Filatova S.M., Syusin I.V., Yazykova M.Yu., Revina E.S., Gromova N.V., Devyatkin A.A. Study of correlation between state and composition of lipid phase and change in erythrocytes structure under induction of oxidative processes // Int. J. Hematol. 2015. Vol.101, №5. P.487–496. doi: 10.1007/s12185-015-1758-4
17. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol.352, №10. P.1011–1023. doi:10.1056/NEJMra041809

## REFERENCES

1. Serov V.N., Burlev V.A., Konovodova E.N., Zharov E.V., Okhapkin M.B., Lopukhin V.O. Iron deficiency in pregnant women. *AG-info* 2008; 3:34–40 (in Russian).
2. Lovtsova L.V. The effect of iron preparations on lipid peroxidation in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Meditinskii al'manakh* 2011; 4:177–180 (in Russian).
3. Bystritskaya T.S., Babenko O.P. Pregnancy, status of the fetus and newborn in patient with backset of chronic cytomegalovirus infection. *Pacific Medical Journal* 2015; 1:56–59 (in Russian).
4. Kuzin V.B., Lovtsova L.V., Barsuk A.L., Ganenkov A.A., Okruth I.E. Alteration of the lipid peroxidation values and endothelium state in pregnant females with a ferroddeficient anemia at the background of treatment with a ferrum (III) hydroxide polymaltosate preparation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2010; 4:51–56 (in Russian).
5. Yuan T., Cong Y., Meng J., Qian H., Ye W., Sun W.S., Zhao J.N., Bao N.R. Arachidonic acid causes hidden blood loss-like red blood cell damage through oxidative stress reactions. *J. Surg. Res.* 2017; 211:14–20. doi:10.1016/j.jss.2016.11.060
6. Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Acta biomedica scientifica* 2018; 3(4):9–14 (in Russian). doi: 10/29413/ABS.2018-3.4.1
7. Tiwari A.K., Mahdi A.A., Zahra F., Chandyan S., Srivastava V.K., Negi M.P. Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in pregnant anemic women. *Indian J. Clin. Biochem.* 2010; 25(4):411–418. doi: 10.1007/s12291-010-0067-1
8. Orel N.M. Biochemistry of membranes. Minsk: BSU; 2010 (in Russian).
9. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Analysis of methods for determining the products of lipid peroxidation in serum according to the test with thiobarbituric acid. *Voprosy meditsinskoy khimii* 1987; 33(1):118–121 (in Russian).
10. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J. Chromatography* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)
11. Mzhel'skaya T.I. Determination of the content of cuprum, ferrum and zinc in blood serum using an atomic absorption spectrophotometer "Spectrum". *Laboratornoe delo* 1976; 4:229–232 (in Russian).
12. Begova S.V., Osmanova Z.M., Omarov N.S-M. Lipid peroxidation processes and the system of antioxidant defense of blood serum in multiparous women with gestosis combined with iron-deficiency anemia. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2007; 6(3):21–26 (in Russian).
13. Petrov Yu.A., Goryayeva A.E. Iron deficiency anemia in pregnant women. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2018; (5-1):240–244 (in Russian).
14. Serov V.N., Shapovalenko S.A. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Russkiy meditsinskii zhurnal* 2005;17(13):1143–1145 (in Russian).
15. Ishchitina N.A., Andriyevskaya I.A., Kutepova O.L., Mironenko A.G. Influence of lipid peroxidation processes on oxygen-transport properties of hemoglobin in erythrocytes of peripheral blood of pregnant women with cytomegalovirus infection. *Acta Biomedica Scientifica* 2014; (2):24–28 (in Russian).
16. Revin V.V., Filatova S.M., Syusin I.V., Yazykova M.Yu., Revina E.S., Gromova N.V., Devyatkin A.A. Study of

correlation between state and composition of lipid phase and change in erythrocytes structure under induction of oxidative processes. *Int. J. Hematol.* 2015; 101(5):487–496. doi: 10.1007/s12185-015-1758-4

17. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(10):1011–1023. doi:10.1056/NEJMra041809

---

**Информация об авторах:**

**Наталья Александровна Ишутина**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, 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: ishutina-na@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:**

**Natalia A. Ishutina**, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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: ishutina-na@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

---

Поступила 17.04.2020

Принята к печати 14.05.2020

Received April 17, 2020

Accepted May 14, 2020

---

УДК 576.31:616.233/24:616-053.31(- 053.18)]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-74-79

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ И БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОБИЛИРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПОГИБШИХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

И.А.Андриевская<sup>1</sup>, И.Н.Гориков<sup>1</sup>, Л.М.Сомова<sup>2</sup>, Н.А.Ишутина<sup>1</sup>, А.Н.Одиреев<sup>1</sup>, И.В.Довжикова<sup>1</sup>,  
Л.Г.Нахамчен<sup>1</sup>, Н.Н.Дорофиев<sup>1</sup>, Е.И.Карпетян<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова», 690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Дать эхографическую и биохимическую характеристику гепатобилирной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у погибших доношенных новорожденных. **Материалы и методы.** Проводилось обследование при рождении и в течение первых суток 59 детей, погибших на 2-5 день жизни. Группу 1 (контрольную) составили 25 доношенных новорожденных от матерей, не имеющих среднетяжелой и тяжелой акушерской и соматической патологии, а также респираторных вирусных заболеваний и инфекций, передающихся половым путем. Во 2 группу (сравнения) вошли 18 новорожденных, матери которых перенесли обострение ЦМВИ во втором триместре беременности без маркеров врожденной вирусной инфекции у их потомства. Группа 3 (основная) была представлена 16 новорожденными с врожденной ЦМВИ. Основной причиной смерти детей 1 группы являлись длительная интранатальная гипоксия, ателектаз и гиалиновые мембраны легких; во 2 группе – анте-интра- и постнатальная гипоксия, а также распространенные ателектазы легких; в 3 группе – церебральная ишемия среднетяжелой и тяжелой степени, вентрикуломегалия, псевдокисты сосудистого сплетения и субарахноидальные геморрагии, локальная и генерализованная формы врожденной инфекции. При ультразвуковом анализе определялись размеры, эхоструктурная картина печени и строение желчного пузыря. Биохимическими методами в сыворотке крови из пупочной вены оценивалась активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. **Результаты.** У новорожденных во 2 группе обнаруживалась гепатомегалия в 5,6%, усиление эхогенности кровеносных сосудов и порталных трактов в 11,1%, и S-образная деформация желчного пузыря в 5,6%. При этом не установлены статистически значимые различия частоты повышения эхогенности паренхимы у детей 2 и 1 групп ( $p>0,05$ ). В сыворотке пуповинной крови новорожденных во 2 группе уровень аланинаминотрансферазы составлял  $19,4\pm 2,16$  МЕ/л, аспартатаминотрансферазы –  $21,7\pm 2,31$  МЕ/л,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы –  $124,7\pm 15,51$  МЕ/л и щелочной фосфатазы –  $136,3\pm 13,39$  МЕ/л (в 1 группе, соответственно,  $16,6\pm 1,61$  МЕ/л,  $p>0,05$ ;  $21,7\pm 2,31$  МЕ/л,  $p>0,05$ ;  $120,8\pm 13,98$  МЕ/л,  $p>0,05$ ;  $130,7\pm 11,21$  МЕ/л,  $p>0,05$ ). У детей 3 группы по сравнению со 2 группой возрастала частота обнаружения гепатомегалии (43,8%,  $p<0,05$ ), усиления эхогенности паренхимы (50%,  $p<0,01$ ), кровеносных сосудов и порталных трактов (56%,  $p<0,05$ ). В два раза чаще встречалась S-образная деформация желчного пузыря ( $p>0,05$ ). Увеличивалась активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы до  $185,2\pm 19,83$  МЕ/л ( $p<0,05$ ) и щелочной фосфатазы до  $192,2\pm 16,89$  МЕ/л ( $p<0,05$ ), являющихся маркерами холестаза, на фоне отсутствия статистически значимых различий между показателями аланинаминотрансферазы ( $p>0,05$ ) и аспартатаминотрансферазы ( $p>0,05$ ). Однако в трех случаях диагностированы максимально высокие показатели аланинаминотрансферазы (более 40 МЕ/л), указывающие на доминирование цитолиза и вос-

### Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, 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: dcfpd@dcfpd.ru

### Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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@dncfpd.ru

### Для цитирования:

Андриевская И.А., Гориков И.Н., Сомова Л.М., Ишутина Н.А., Одиреев А.Н., Довжикова И.В., Нахамчен Л.Г., Дорофиев Н.Н., Карпетян Е.И. Ультразвуковая и биохимическая характеристика гепатобилирной системы при врожденной цитомегаловирусной инфекции у погибших доношенных новорожденных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С. 74–79. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-74-79

### For citation:

Andrievskaya I.A., Gorikov I.N., Somova L.M., Ishutina N.A., Odireev A.N., Dovzhikova I.V., Nakhamchen L.G., Dorofienko N.N., Karapetyan E.I. Ultrasonic and biochemical characteristics of the hepatobiliary system in congenital cytomegalovirus infection in dead full-term infants. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):74–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-74-79

паления в печени. **Заключение.** Вышеуказанные ультразвуковые и биохимические изменения подтверждают важную роль экоструктурной картины гепатобилиарной системы и её биохимической оценки в диагностике воспаления и холестаза в печени у новорожденных с врожденной ЦМВИ.

*Ключевые слова:* доношенные новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция, функция печени.

## ULTRASONIC AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN DEAD FULL-TERM INFANTS

I.A.Andrievskaya<sup>1</sup>, I.N.Gorikov<sup>1</sup>, L.M.Somova<sup>3</sup>, N.A.Ishutina<sup>1</sup>, A.N.Odireev<sup>1</sup>, I.V.Dovzhikova<sup>1</sup>,  
L.G.Nakhamchen<sup>1</sup>, N.N.Dorofienko<sup>1</sup>, E.I.Karapetyan<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Str., Vladivostok, 690087, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** To give an echographic and biochemical characterization of the hepatobiliary system in case of congenital cytomegalovirus infection (CMVI) in dead full-term infants. **Materials and methods.** A research was carried out at birth and during the first day of 59 children who died on the 2<sup>nd</sup>-5<sup>th</sup> day of life. Group 1 (control) consisted of 25 full-term newborns from mothers who did not have moderate and severe obstetric and somatic pathologies, as well as respiratory viral diseases and sexually transmitted infections. Group 2 (experimental) included 18 newborns whose mothers suffered from an exacerbation of CMVI in the second trimester of pregnancy without markers of congenital viral infection in their offspring. Group 3 (main) was represented by 16 newborns with congenital CMVI. The main cause of death in 1st group of children was prolonged intranatal hypoxia, atelectasis and hyaline membrane of the lungs; in group 2 – ante-, intra- and postnatal hypoxia, as well as common lung atelectasis; in group 3 – cerebral ischemia of moderate and severe degrees, ventriculomegaly, pseudocysts of the vascular plexus and subarachnoid hemorrhages, local and generalized forms of congenital infection. Ultrasound analysis determined the size, echostructural picture of the liver and the structure of the gallbladder. The activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase and alkaline phosphatase was evaluated by biochemical methods in blood serum from the umbilical vein. **Results.** In newborns of group 2, hepatomegaly was detected in 5.6%, increased echogenicity of blood vessels and portal tracts in 11.1%, and S-shaped deformation of the gallbladder in 5.6%. However, statistically significant differences in the frequency of increase in echogenicity of the parenchyma in children of groups 2 and 1 were not established ( $p>0.05$ ). In the cord blood serum of newborns in group 2, the level of alanine aminotransferase was  $19.4\pm 2.16$  IU/L, aspartate aminotransferase –  $21.7\pm 2.31$  IU/L,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase –  $124.7\pm 15.51$  IU/L and alkaline phosphatase –  $136.3\pm 13.39$  IU/L (in group 1, respectively,  $16.6\pm 1.61$  IU/L,  $p>0.05$ ;  $21.7\pm 2.31$  IU/L,  $p>0.05$ ;  $120.8\pm 13.98$  IU/L,  $p>0.05$ ;  $130.7\pm 11.21$  IU/L,  $p>0.05$ ). In children of group 3 compared with group 2, the frequency of detection of hepatomegaly (43.8%,  $p<0.05$ ), increased echogenicity of the parenchyma (50%,  $p<0.01$ ), blood vessels and portal tracts (56%,  $p<0.05$ ). Twice more often S-shaped deformation of the gallbladder was detected ( $p>0.05$ ). The activity of  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase increased to  $185.2\pm 19.83$  IU/L ( $p<0.05$ ) and alkaline phosphatase to  $192.2\pm 16.89$  IU/L ( $p<0.05$ ), which are markers of cholestasis in the setting of the absence of statistically significant differences between the indices of alanine aminotransferase ( $p>0.05$ ) and aspartate aminotransferase ( $p>0.05$ ). However, in three cases, the highest rates of alanine aminotransferase (more than 40 IU/L) were diagnosed, indicating the dominance of cytolysis and inflammation in the liver. **Conclusion.** The above ultrasound and biochemical changes confirm the important role of the echostructure picture of the hepatobiliary system and its biochemical assessment in the diagnosis of inflammation and cholestasis in the liver in newborns with congenital CMVI.

*Key words:* full-term infants, congenital cytomegalovirus infection, liver function.

При обострении цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у женщин в период беременности возрастает частота функциональных изменений гепатобилиарной системы у их потомства [1]. Гематогенное проникновение вируса в фетальный кровоток при врожденной ЦМВИ часто приводит к структурным изменениям в печени новорожденных [2]. Однако до настоящего времени только в единичных работах дается комплексная оценка гепатобилиарной системы у погибших детей перинатального возраста с антенатальным анамнезом, неотягощенным и отягощенным внутриутробной ЦМВИ.

Цель работы – дать эхографическую и функцио-

нальную характеристику гепатобилиарной системы при врожденной ЦМВИ у погибших доношенных новорожденных.

### Материалы и методы исследования

С помощью ультразвукового и биохимического анализа проводилось исследование функционального состояния гепатобилиарной системы у 59 доношенных новорожденных, погибших на 2-5 день жизни. Все новорожденные были разделены на три группы. Первую группу (контрольную) составили 25 детей от матерей с беременностью, неосложненной респираторной и герпесвирусной инфекциями, инфекциями, передаю-

щимися половым путем, а также среднетяжелой соматической и акушерской патологией. Дети погибли от внутриутробной, интранатальной и постнатальной гипоксии, ателектаза и гиалиновых мембран легких. Во вторую группу вошли 18 новорожденных от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре беременности без признаков антенатальной вирусной агрессии. Причиной смерти их потомства явилась антеинтра- и постнатальная гипоксия, а также ателектаз легких. В третью группу вошли 16 детей аналогичного возраста с врожденной ЦМВИ, которая проявлялась гипертензионно-гидроцефальным синдромом, моноцитозом, везикулезом, пневмонией, гепатитом, менингоэнцефалитом.

Диагностика врожденной ЦМВ инфекции осуществлялась с помощью серологических, молекулярно-генетических и морфологических методов. При иммуноферментном анализе выявляли антитела IgM к ЦМВ, четырехкратный рост титра антител IgG к ЦМВ у новорожденных по сравнению с таковым у их матерей. С помощью полимеразной цепной реакции выделялась ДНК ЦМВ в различных биологических средах, а также в тканях плаценты и органов у погибших детей. При патоморфологическом исследовании регистрировали маркеры вирусного поражения и воспаления в кровеносных сосудах пуповины, магистральных артериях и венах плодной части плаценты, ворсинчатом хорионе и в амниотической оболочке.

Ультразвуковое исследование печени у детей проводилось на 1-2 день жизни. Идентификация анатомических структур органа при его поперечном, продольном и косом сканировании осуществлялась с помощью датчика мощностью 3,5 и 5,0 МГц на аппарате Sim 5000 Plus (Италия).

Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы заключалось в определении в сыворотке пуповинной крови (МЕ/л) активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Биохимический анализ осуществляли стандартными наборами реагентов на анализаторе фирмы «Beckman Coulter, Inc.» (США).

Обследование новорожденных осуществлялось с согласия их матерей и в соответствии с кодексом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 года, Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

Статистический анализ и обработка данных проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Определение достоверности различий

средних значений ( $M \pm m$ ) сравниваемых параметров между разными выборками проводилось с использованием непарного критерия (t) Стьюдента. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

### Результаты исследования и их обсуждение

У погибших доношенных новорожденных второй группы в отличие от первой встречались ультразвуковые признаки патологии гепатобилиарной системы: гепатомегалия, усиление эхогенности кровеносных сосудов и портальных трактов, а также S-образная деформация желчного пузыря (табл. 1). Во второй группе по сравнению с первой в 2,8 раза чаще диагностировалось усиление эхогенности паренхимы ( $p < 0,05$ ). В третьей группе в сравнении со второй статистически достоверно возрастала частота обнаружения гепатомегалии ( $p < 0,05$ ), экоструктурных изменений паренхимы ( $p < 0,05$ ), кровеносного русла и рыхлой волокнистой соединительной ткани портальных трактов ( $p < 0,01$ ), увеличивалась частота регистрации S-образная деформация желчного пузыря ( $p > 0,05$ ). Степень выраженности ультразвуковых изменений органа указывала на антенатально перенесенный воспалительный процесс. Известно, что при врожденной ЦМВИ у каждого третьего новорожденного отмечается увеличение ультразвуковых размеров печени [3].

Обнаружение гепатомегалии у новорожденных обычно отражает реакцию ретикулоэндотелиальной системы на воздействие возбудителя инфекции и рассматривается как интерстициальный гепатит, который развивается при трансплацентарном проникновении вируса в организм плода у матерей, перенесших обострение ЦМВИ во второй половине беременности.

Ка следует из таблицы 2, у новорожденных второй и первой группы биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние гепатобилиарной системы, статистически достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ). По всей видимости, отсутствие статистически значимых изменений биохимических параметров у новорожденных второй группы по сравнению с контролем отмечается в результате более выраженных компенсаторно-приспособительных реакций на уровне гепатоцитов, стенки кровеносных сосудов, а также клеточных и волокнистых элементов рыхлой соединительной ткани печени при внутриутробном воздействии возбудителей инфекции и продуктов их метаболизма.

У погибших детей третьей группы по сравнению с новорожденными второй группы диагностировано увеличение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в 1,49 раза ( $p < 0,05$ ) и щелочной фосфатазы в 1,41 раза ( $p < 0,05$ ) на фоне отсутствия статистически значимых различий уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. В то же время у троих новорожденных обнаруживалось повышение активности аланинаминотрансферазы (более 40 МЕ/л), указывающее на более выраженный цитоллиз и воспалительный

процесс в печени (табл. 2). Как известно, внутриутробное инфицирование вирусом цитомегалии у детей раннего неонатального возраста часто подтверждается

повышением активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы [4].

Таблица 1

**Ультразвуковая характеристика печени у погибших доношенных новорожденных в исследуемых группах (абс./%)**

Ультразвуковые показатели печени	Исследуемые группы		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Гепатомегалия	0 (0%)	1 (5,6%)	7 (43,8%) $p_2 < 0,05$
Усиление эхогенности паренхимы органа	1 (4%)	2 (11,1%) $p_1 > 0,05$	8 (50,0%) $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,05$
Усиление эхогенности стенки кровеносных сосудов и портальных трактов	0 (0%)	2 (11,1%)	9 (56,3%) $p_2 < 0,01$
S-образная деформация желчного пузыря	0 (0%)	1 (5,6%)	2 (12,5%) $p_2 > 0,05$

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

**Биохимические показатели в сыворотке пуповинной крови у погибших доношенных новорожденных в исследуемых группах**

Биохимические показатели, МЕ/л	Исследуемые группы		
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Аланинаминотрансфераза	16,6±1,61	19,4±2,16 $p_1 > 0,05$	25,4±3,40 $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$
Аспартатаминотрансфераза	21,7±2,31	26,8±1,97 $p_1 > 0,05$	31,3±2,24 $p_1 > 0,05$ ; $p_2 > 0,05$
$\gamma$ -глутамилтранспептидаза	120,8±13,98	124,7±15,51 $p_1 > 0,05$	185,2±19,83 $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,05$
Щелочная фосфатаза	130,7±11,21	136,3±13,39 $p_1 > 0,05$	192,2±16,89 $p_1 < 0,01$ ; $p_2 < 0,05$

Формирование экоструктурных изменений гепатобилиарной системы на фоне антенатально персистирующей воспалительной реакции или холестаза сопровождается расширением просвета желчных протоков и кровеносных сосудов, избыточным коллагенообразованием, скоплением моноцитарно-лимфоцитарных клеточных элементов и структурными изменениями стенки кровеносных сосудов при гематогенном инфицировании плода.

Показано, что при врожденной вирусной инфекции в раннем фетальном периоде онтогенеза отмечаются признаки альтеративного и пролиферативного компонентов воспалительной реакции, приводящих к избыточному склерозу. Воздействие вирусной инфекции в позднем фетальном периоде обуславливает альтеративные, пролиферативные и сосудистые изменения в органе на фоне отсутствия реакции плазмочитов [5].

Изменение функционального состояния гепатоби-

лиарной системы при внутриутробной вирусной агрессии объясняется повреждением мембран гепатоцитов и желчевыводящих путей. Фермент  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза обычно катализирует процесс переноса  $\gamma$ -глутамильного остатка с  $\gamma$ -глутамилпептидов на аминокислоты или белки. Максимальная активность фермента отмечается на цитолемме мелких желчных канальцев [6, 7].

Щелочная фосфатаза – мембранно-связанный фермент, активность которого выявляется преимущественно на мембране синусоидального полюса и мембранах микроворсинок клеток печени [8]. Известно, что в диагностике внутриутробного воспалительного процесса в печени у новорожденных важная роль отводится росту концентрации в сыворотке крови  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы [2]. Обобщая полученные результаты следует констатировать, что у погибших доношенных новорожденных с

внутриутробной ЦМВИ регистрируются ультразвуковые и функциональные признаки внутриутробного гепатита и холестаза, которые могут нарушать липидсинтезирующую функцию органа.

### Выводы

1. У погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ по сравнению с детьми аналогичного возраста от матерей с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, не осложненном антенатальной вирусной агрессией, чаще диагностируется гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы и усиление эхогенности кровеносных сосудов и порталных трактов. Обнаруженные особенности эхографической картины являются признаками внутриутробно перенесенного воспаления и деструктивных процессов в печени при трансплацентарном проникновении в фетальный кровоток вируса цитомегалии.

2. В сыворотке пуповинной крови у новорожденных, инфицированных вирусом цитомегалии, в сопоставлении с новорожденными, матери которых перенесли острую фазу ЦМВИ во втором триместре беременности без внутриутробного инфицирования, не выявляются статистически значимые различия ак-

тивности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Однако в трех случаях обнаруживались высокие значения аланинаминотрансферазы (более 40 МЕ/л), указывающие на развитие врожденного гепатита при антенатальной вирусной агрессии.

3. У детей с антенатальной ЦМВИ, погибших на 2-5 день жизни, в сравнении с новорожденными от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре гестации, не осложненном врожденной вирусной инфекцией, в сыворотке пуповинной крови регистрируются более высокие показатели  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Вышеуказанные маркеры отражают развитие холестаза при прямом и опосредованном воздействии на фетальную желчевыводящую систему возбудителя инфекции.

### 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. Гориков И.Н., Ишутина Н.А. Состояние белоксинтезирующей и пигментной функции печени у новорожденных от матерей с цитомегаловирусной инфекцией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017. №2. С.15–18.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д.Ющука, Ю.Я.Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1104 с. ISBN 978-5-9704-4912-7
3. Божбанбаева Н.С. Клинико-лабораторная характеристика внутриутробной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т.55, №1. С.107–111.
4. Учайкин В.Ф. Современная концепция патогенеза инфекционного заболевания // Детские инфекции. 2013. Т.12, №4. С.4–7. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2013-12-4-4-7>
5. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: в 2-х т. Т.2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 736 с.
6. Бородин Е.А. Биохимический диагноз (физиологическая роль и диагностическое значение биохимических компонентов крови и мочи). Часть I. Благовещенск, 1991. 143 с.
7. Попова А.С., Крупичкая Л.И., Дубровская В.П., Горностаева А.Б. Состояние функции печени у новорожденных с различными синдромами, развивающимися в раннем постнатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т.8, №4. С.28–30.
8. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство (пер. с англ.). М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. 860 с.

### REFERENCES

1. Gorikov I.N., Ishutina N.A. The state of protein-synthesizing and pigmentary function of liver in newborns born from mothers with cytomegalovirus infection. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2017; 149(2):15–18 (in Russian).
2. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., editors. Infectious Diseases: National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN 978-5-9704-4912-7
3. Bozhbanbayeva N.S. Clinicolaboratory characteristics of intrauterine cytomegalovirus infection in newborns. *Ros. Vestn. Perinatol. Pediat.* 2010; 55(1):107–111 (in Russian).
4. Uchaykin V.F. The modern concept of the pathogenesis of infectious disease. *Children Infections* 2013; 12(4):4–7 (in Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2013-12-4-4-7>
5. Shabalov N.P. Neonatology. 6th edition. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian).
6. Borodin E.A. Biochemical diagnosis (physiological role and diagnostic value of biochemical components of blood and urine). Part I. Blagoveshchensk; 1991 (in Russian).

7. Popova A.S., Krupichkaya L.I., Dubrovskaya V.P., Gornostayeva A.B. The state of the function of the liver in the neonate with various syndromes developing in the early postnatal period. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2009; 8(4):28–30 (in Russian).

8. Sherlock S.H., Dooley J.S. Diseases of the liver and biliary system. Moscow: GEOTAR-Meditsina; 1999 (in Russian).

---

**Информация об авторах:**

**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

**Игорь Николаевич Гориков**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, 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: dcfpd@dcfpd.ru

**Лариса Михайловна Сомова**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория клеточной биологии и гистопатологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П.Сомова»; e-mail: l\_somova@mail.ru

**Наталья Александровна Ишутина**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, 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: ishutina-na@mail.ru

**Андрей Николаевич Одирев**, 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

**Инна Викторовна Довжикова**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, 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: dov\_kova100@rambler.ru

**Леонид Гиршевич Нахамчен**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

**Николай Николаевич Дорофиев**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, 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: dorofienko-nn@mail.ru

**Елена Ивановна Карапетян**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

---

**Author information:**

**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

**Igor' N. Gorikov**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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

**Larisa M. Somova**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Laboratory of Cell Biology and Histopathology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: l\_somova@mail.ru

**Natalia A. Ishutina**, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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: ishutina-na@mail.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

**Inna V. Dovzhikova**, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist, 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: dov\_kova100@rambler.ru

**Leonid G. Nakhamchen**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

**Nikolay N. Dorofienko**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, 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: dorofienkonn@mail.ru

**Elena I. Karapetyan**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

УДК 577.125.33:615.272/.275:616-08-035]613.165.6(616-092.9:599.323.4)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-80-86

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАМБЕРИНА И ЦИТОФЛАВИНА В КОРРЕКЦИИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, ИНДУЦИРОВАННЫХ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ

Н.В.Симонова, В.А.Доровских, М.А.Котельникова, М.А.Штарберг, А.В.Моталыгина, К.А.Шевчук,  
И.С.Игнатова, М.А.Кабар

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Изучение возможности коррекции свободнорадикального окисления липидов мембран в условиях ультрафиолетового облучения (УФО) введением сукцинатсодержащих препаратов представляет интерес, поскольку поиск антиоксидантных средств является актуальным направлением исследований в экспериментальной и клинической фармакологии. **Цель.** Оценка сравнительной эффективности реамберина и цитофлавина (НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург) в коррекции процессов свободнорадикального окисления липидов мембран организма крыс, индуцированных УФО. **Материалы и методы.** Животные были разделены на 4 группы, в каждой по 20 крыс: интактные животные (1), которые содержались в стандартных условиях вивария; контрольная группа (2), где крысы подвергались воздействию УФО в течение 3 минут ежедневно; подопытная группа (3), где животным перед УФО ежедневно внутривбрюшинно вводили реамберин в дозе 100 мг/кг по сукцинату (20 мл/кг); подопытная группа (4), где животным перед УФО ежедневно внутривбрюшинно вводили цитофлавин в дозе 100 мг/кг по сукцинату (1 мл/кг). **Результаты.** Установлено, что ежедневное УФО в течение трех минут способствует повышению в крови животных содержания гидроперекисей липидов (на 48-53%), диеновых конъюгатов (на 43-48%), малонового диальдегида (на 48-61%) на фоне снижения активности основных компонентов антиоксидантной системы. Введение крысам сукцинатсодержащих препаратов в условиях окислительного стресса способствует увеличению длительности плавания животных на 11-28% уже через 7 дней эксперимента. Введение крысам реамберина способствует снижению в плазме крови гидроперекисей липидов на 16-22%, диеновых конъюгатов – на 16-20%, малонового диальдегида – на 15-20% по сравнению с животными контрольной группы. Введение крысам цитофлавина в условиях окислительного стресса способствует снижению в плазме крови гидроперекисей липидов на 23-25%, диеновых конъюгатов – на 23-25%, малонового диальдегида – на 24-27% по сравнению с животными контрольной группы. При анализе влияния сукцинатсодержащих препаратов на активность компонентов антиоксидантной системы было установлено, что содержание церулоплазмينا в крови животных было достоверно выше аналогичного показателя у крыс контрольной группы на 26-37%, витамина Е – на 25-34%, каталазы – на 18-47%. **Заключение.** Использование сукцинатсодержащих антиоксидантов в условиях УФО приводит к стабилизации процессов пероксидации на фоне повышения физической выносливости крыс. Внутривбрюшинное введение лабораторным животным цитофлавина в дозе 100 мг/кг по сукцинату препятствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов и увеличивает активность основных компонентов антиоксидантной системы в плазме крови крыс, что превосходит аналогичный эффект реамберина в дозе 100 мг/кг по сукцинату в условиях УФО.

**Ключевые слова:** реамберин, цитофлавин, окислительный стресс, ультрафиолетовое облучение, перекисное окисление липидов биологических мембран, продукты пероксидации (гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), антиоксидантная система, физическая выносливость, крысы.

### 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:

Симонова Н.В., Доровских В.А., Котельникова М.А., Штарберг М.А., Моталыгина А.В., Шевчук К.А., Игнатова И.С., Кабар М.А. Сравнительная эффективность реамберина и цитофлавина в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных ультрафиолетовым облучением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С.80–86. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-80-86

### For citation:

Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Kotelnikova M.A., Shtarberg M.A., Motalygina A.V., Shevchuk K.A., Ignatova I.S., Kabar M.A. Comparative effectiveness of Reamberin and Cytoflavin in correction of lipid peroxidation processes induced by ultraviolet radiation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):80–86 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-80-86

## COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF REAMBERIN AND CYTOFLAVIN IN CORRECTION OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES INDUCED BY ULTRAVIOLET RADIATION

N.V.Simonova, V.A.Dorovskikh, M.A.Kotelnikova, M.A.Shtarberg, A.V.Motalygina,  
K.A.Shevchuk, I.S.Ignatova, M.A.Kabar

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

**SUMMARY. Introduction.** The study of the possibility of correct free radical lipid oxidation of membranes in conditions of ultraviolet radiation by the introduction of succinate-containing drugs is of interest, since the search for antioxidant agents is an important area of research in experimental and clinical pharmacology. **Aim.** Evaluation of the comparative effectiveness of Reamberin and Cytoflavin (Scientific and technological pharmaceutical company "Polysan", St.Petersburg) to correct free radical lipid oxidation of rats' organism membranes induced by ultraviolet radiation. **Materials and methods.** The animals were divided into 4 groups and each of them had 20 rats: intact animals (1) which were held in standard conditions of vivarium; the control group (2) in which rats were exposed to ultraviolet radiation during three minutes daily; the experimental group (3) in which before ultraviolet radiation animals had a daily intraabdominal intake of the Reamberin in a dose of 100 mg/kg of succinate (20 mL/kg); the experimental group in which before ultraviolet radiation animals had a daily intraabdominal intake of the Cytoflavin in a dose of 100 mg/kg of succinate (1 mL/kg). **Results.** It was found out that in the blood of experimental animals a daily ultraviolet radiation during three minutes contributes to the increase of lipid hydroperoxides level (by 48-53%), of diene conjugate (by 43-48%), and of malonic dialdehyde (by 48-61%) in the setting of the decrease of antioxidant system activity in the blood of intact animals. The introduction of the succinate-containing drugs to rats in the conditions of oxidative stress contributes to the increase of the duration of rats swimming by 11-28% in 7 days of the experiment. The introduction of the succinate containing Reamberin to rats contributes to the decrease in the blood of lipid hydroperoxides by 16-22%, of diene conjugates – by 16-20%, and of malonic dialdehyde by 15-20% in comparison with the rats of the control group. The introduction of the succinate containing Cytoflavin to rats in the conditions of oxidative stress contributes to the decrease in the blood of lipid hydroperoxides by 23-25%, of diene conjugates – by 23-25%, and of malonic dialdehyde by 24-27% in comparison with the rats of the control group. While analyzing the effect of the succinate containing drugs on the activity of the components of antioxidant system it was shown that the level of ceruloplasmin in the blood of animals was significantly higher by 26-37%, of vitamin E by 25-34%, of catalase by 18-47% in comparison with the same parameters of the rats of the control group. **Conclusion.** The application of the succinate containing antioxidants in the conditions of ultraviolet radiation of the organism of animals under experiment leads to the stabilization of the processes of peroxidation against the increase of physical endurance of rats. The intraabdominal introduction in laboratory animals of the Cytoflavin in a dose of 100 mg/kg of succinate prevents the accumulation of lipoperoxidation products and increases the activity of main components of the antioxidant system in rats' blood plasma, which indirectly exceeds similar effect of the Reamberin in a dose of 100 mg/kg of succinate in the conditions of ultraviolet radiation.

*Key words: Reamberin, Cytoflavin, oxidative stress, ultraviolet radiation, biological membranes lipid peroxidation, products of peroxidation (lipid hydroperoxides, diene conjugates, malonic dialdehyde), antioxidant system, physical endurance, rats.*

Многочисленными доклиническими и клиническими исследованиями показана эффективность сукцинатсодержащих препаратов при различных патологических состояниях и заболеваниях, основанная на повышении адаптационных возможностей организма к действию повреждающих факторов и способности поддержания гомеостаза за счет образования энергии [1–3]. Монополизируя дыхательную цепь, янтарная кислота более выражено, чем другие субстраты цикла Кребса, повышает количество восстановленных митохондриальных никотинамиддинуклеотидов (НАД+), стимулируя протекание восстановительного синтеза в клетке и поддерживая транспорт кальция, что способствует нормализации функционального состояния клеточных и тканевых структур, органов и организма в целом [4–6]. При достаточном количестве на сегодняшний день на фармацевтическом рынке препаратов, содержащих янтарную

кислоту, необходим дифференцированный подход к назначению данных лекарственных средств при конкретной нозологии, поскольку, в основном, сукцинатсодержащие препараты являются комбинированными с включением в рецептуру двух и более активных компонентов, среди них отдельные представители показали более высокую эффективность у пациентов неврологического профиля [7], другие хорошо зарекомендовали себя в кардиологии и т.д. [8, 9]. В связи с этим, изучение эффективности сукцинатсодержащих препаратов в сравнительном аспекте на доклиническом и клиническом этапах исследований представляет особый интерес.

Цель исследования – изучение сравнительной эффективности реамберина и цитофлавина в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных ультрафиолетовым облучением (УФО).

## Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии с курсом фармакологии Амурской государственной медицинской академии. Эксперимент проводили на 80 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г в течение 14 дней.

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». При завершении научных исследований выведение животных из опыта проводили путем декапитации с соблюдением требований гуманности согласно приложению №4 к Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12.08.1977 «О порядке проведения эвтаназии (умерщвления животного)»). Исследование одобрено Этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии.

Животные были разделены на 4 группы, в каждой по 20 крыс: 1 группа – интактные крысы, которые содержались в стандартных условиях вивария; 2 группа – контрольная, в которой животных подвергали УФО в условиях ультрафиолетовой камеры [10] (время экспозиции – 3 мин) ежедневно в течение 14 дней; 3 группа – подопытная, где животным непосредственно перед облучением (время экспозиции 3 мин) ежедневно внутривенно вводили реамберин в дозе 100 мг/кг по сукцинату (20 мл/кг); 4 группа – подопытная, где животным непосредственно перед облучением (время экспозиции 3 мин) ежедневно внутривенно вводили цитофлавин в дозе 100 мг/кг по сукцинату (1 мл/кг). Устойчивость к физической нагрузке определяли по длительности плавания крыс в воде на 7 и 14 день от начала эксперимента. Забой животных путем декапитации производили на 7 и 14 сутки. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали, исследуя содержание в плазме крови животных гидроперекисей липидов (ГП), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и компонентов антиоксидантной системы (АОС) – церулоплазмина, витамина Е, каталазы по методикам, изложенным в ранее опубликованных нами работах [11–13]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента ( $t$ ) с помощью программы Statistica v.6.0. Результаты считали

достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенными нами ранее исследованиями было показано, что воздействие на организм ультрафиолетовых лучей снижает физическую выносливость лабораторных животных, что в очередной раз подтвердилось результатами настоящего эксперимента (табл. 1): продолжительность плавания крыс, подвергнутых облучению, была достоверно ниже аналогичного параметра в группе интактных крыс на 14,9% (7 день) и 24,3% (14 день). Введение животным сукцинатсодержащих препаратов в условиях УФО способствовало увеличению длительности плавания крыс в сравнении с контрольной группой на 11,0% (7 день) и 20,4% (14 день) на фоне применения реамберина, на 16,5% (7 день) и 28,2% (14 день) при использовании цитофлавина, что свидетельствует о наличии актопротекторной активности у лекарственных средств, содержащих янтарную кислоту, более выраженной у препарата цитофлавин. Подтверждение возможности препаратов, содержащих янтарную кислоту, повышать уровень работоспособности вполне обосновано, поскольку в условиях гипоксии экзогенно вводимый сукцинат может поглощаться через альтернативный метаболический путь сукцинатаксоксидазной системы с последующим потреблением янтарной кислоты в дыхательной цепи митохондрий и ускорением с помощью последней кругооборота цикла трикарбоновых кислот, что, соответственно, увеличивает объем энергии, необходимой для синтеза АТФ [14]. Кроме этого, янтарная кислота, за счет усиления транспорта электронов в митохондриях, увеличивает потребление кислорода тканями и улучшает тканевое дыхание на фоне снижения концентрации в клетках молочной кислоты, что в условиях гипоксии, формирующейся при физической нагрузке, подчеркивает целесообразность сукцинатсодержащей фармакокоррекции [15].

Результаты изучения актопротекторной активности сукцинатсодержащих препаратов коррелируют с данными исследования состояния системы ПОЛ/АОС в условиях экспериментальной модели воздействия ультрафиолета на теплокровный организм (табл. 2, 3). УФО индуцирует процессы липопероксидации и способствует накоплению продуктов ПОЛ в крови лабораторных животных относительно интактных крыс: увеличению содержания ГП на 52,7% (7 день) и 47,8% (14 день эксперимента); ДК – на 47,9% (7 день) и 42,8% (14 день эксперимента); МДА – на 60,9% (7 день) и 47,5% (14 день эксперимента). В свою очередь, введение сукцинатсодержащего препарата реамберин на фоне УФО сопровождалось достоверным снижением содержания продуктов радикального характера в сравнении с показателями в контрольной группе: концентрация ГП уменьшилась на 16,3% (7 день) и 22,1% (14 день эксперимента); ДК – на 16,1% (7 день) и 19,9% (14 день эксперимента); МДА – на 19,7% (7 день) и

15,3% (14 день эксперимента). На фоне применения цитофлавина содержание ГП снизилось на 23,2% (7 день) и 24,8% (14 день эксперимента); ДК – на 23,0% (7 день) и 25,2% (14 день эксперимента); МДА – на 27,3% (7 день) и 23,8% (14 день эксперимента). Указанные изменения согласуются с результатами исследований, опубликованными нами ранее, которыми был показан антиоксидантный эффект сукцинатсодержа-

щих препаратов в различных модельных системах [9, 11, 13, 15], что предопределило интерес к изучению эффективности препаратов, содержащих янтарную кислоту, в сравнительном аспекте и позволило настоящим экспериментом констатировать более выраженный стресс-протективный эффект и преобладающую редукцию степени накопления продуктов липопероксидации при использовании цитофлавина.

Таблица 1

**Продолжительность плавания крыс, подвергнутых облучению на фоне введения реамберина и цитофлавина (M±m, минуты)**

Группы животных	7 день	14 день
Интактные крысы (1)	128±6,2	136±6,0
Воздействие УФО – контроль (2)	109±5,0*	103±4,4*
УФО и введение реамберина (3)	121±4,6	124±4,0**
УФО и введение цитофлавина (4)	127±4,1**	132±4,8**

Примечание: здесь и далее \* – достоверность различия показателей по сравнению с группой интактных животных ( $p<0,05$ ); \*\* – достоверность различия показателей по сравнению с группой животных, к которым применяли только воздействие УФО ( $p<0,05$ ).

Таблица 2

**Содержание продуктов ПОЛ в крови экспериментальных животных (M±m)**

Показатели, нмоль/мл	Сроки эксперимента	Интактные крысы	Воздействие УФО – контроль	УФО и введение реамберина	УФО и введение цитофлавина
ГП	7 день	22,6±1,6	34,5±2,1*	28,9±2,0	26,5±1,5**
	14 день	23,0±2,0	34,0±1,6*	26,5±1,5**	25,6±1,6**
ДК	7 день	31,5±2,8	46,6±2,5*	39,1±1,4	35,9±1,3**
	14 день	33,2±2,5	47,4±2,6*	38,0±1,8**	35,5±1,1**
МДА	7 день	4,1±0,3	6,6±0,3*	5,3±0,3**	4,8±0,2**
	14 день	4,0±0,3	5,9±0,2*	5,0±0,2**	4,5±0,3**

Таблица 3

**Содержание компонентов АОС в крови экспериментальных животных (M±m)**

Показатели, нмоль/мл	Сроки эксперимента	Интактные крысы	Воздействие УФО – контроль	УФО и введение реамберина	УФО и введение цитофлавина
Церулоплазмин, мкг/мл	7 день	28,0±1,8	18,8±1,6*	23,6±1,1	24,9±1,1**
	14 день	29,2±2,0	18,6±1,5*	23,9±1,2**	25,5±1,2**
Витамин Е, мкг/мл	7 день	50,6±3,0	34,8±2,1*	43,5±2,2**	46,2±2,0**
	14 день	48,8±2,6	33,6±2,0*	42,2±2,1**	45,0±1,8**
Каталаза, мкмоль $H_2O_2$ г <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>	7 день	100,8±4,5	68,9±5,6*	81,5±5,5	98,5±5,0**
	14 день	102,6±4,6	71,2±5,8*	95,6±5,9**	104,6±6,6**

Способность сукцинатсодержащих препаратов стабилизировать процессы липопероксидации и приводить концентрацию продуктов ПОЛ к стационарному уровню в условиях УФО вполне обоснована с позиции повышения активности основных компонентов АОС в крови облучаемых животных: введение реамберина сопровождалось повышением уровня церулоплазмينا

относительно контрольных крыс на 25,5% (7 день) и 28,5% (14 день эксперимента), витамина Е – на 25,0% (7 день) и 25,6% (14 день эксперимента), каталазы – на 18,3% (7 день) и 34,3% (14 день эксперимента) на фоне достоверного уменьшения аналогичных параметров в контрольной группе в сравнении с интактными животными на 22,9–26,4% (церулоплазмин), на 31,2–31,3%

(витамин Е), на 30,7–31,7% (каталаза). В свою очередь, использование цитофлавина в эксперименте способствовало увеличению концентрации церулоплазмينا на 32,4% (7 день) и 37,1% (14 день эксперимента), витамина Е – на 32,8% (7 день) и 33,9% (14 день эксперимента), каталазы – на 43,0% (7 день) и 46,9% (14 день эксперимента) по сравнению с аналогичными показателями в группе контрольных крыс, что свидетельствует о более выраженном антиоксидантном эффекте цитофлавина в сравнении с реамберином в условиях воздействия на теплокровный организм ультрафиолетовых лучей.

Таким образом, анализ сравнительной доклинической эффективности препаратов, содержащих янтарную кислоту, в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных УФО, свидетельствует о преимуществах цитофлавина как в плане повышения физической выносливости лабораторных животных, так и в отношении нормализации прооксидантно-антиоксидантного равновесия в облучаемом организме, что обосновано, на наш взгляд, дополнением янтарной кислоты в рецептуре препарата такими активными компонентами, как рибоксин, рибофлавин, никотинамид, потенцирующими действие экзогенного сукцината. Рибоксин подавляет продукцию активных форм кислорода за счет снижения активности ксантиноксидазы, рибофлавин способен восстанавливать окисленный глутатион и увеличивать активность су-

кцинатдегидрогеназы, никотинамид активизирует НАД-зависимые ферментные системы [16], что предопределяет индукцию основных метаболических путей в клетках, активацию энергообразующих процессов, направленных на утилизацию свободного кислорода и, как следствие, снижение интенсивности свободнорадикальных (перекисных) процессов [14, 15].

### Выводы

1. Сукцинатсодержащие препараты реамберин и цитофлавин обладают актопротекторной активностью, более выраженной у цитофлавина, в условиях воздействия на теплокровный организм ультрафиолетовых лучей.

2. Подтверждена возможность коррекции процессов липопероксидации, индуцированных УФО, введением препаратов, содержащих янтарную кислоту. Антиоксидантный эффект цитофлавина превосходит аналогичный у реамберина в условиях окислительного стресса в организме облучаемых животных.

### 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. Смирнов А.В., Нестерова О.Б., Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине // Нефрология. 2014. Т.18, №4. С.12–25.
2. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Шмыкова И.И., Гельцер Б.И. Анализ фармакотерапии у беременных // Безопасность лекарств и фармаконадзор. 2009. №2. С.23–29.
3. 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: <https://doi.org/10.17116/onkolog2018706140>
4. Невзорова В.А., Протопопова М.Ю., Елисеева Е.В., Гельцер Б.И. Активность NADPH-диафоразы эпителия бронхов при хронических заболеваниях легких // Морфология. 1998. Т.114, №4. С.77–81.
5. Доровских В.А., Симонова Н.В., Коршунова Н.В. Адаптогены в регуляции холодового стресса. Saabruken, 2013; 266 с.
6. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А., Зеленская А.В., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. №3. С. 16–30.
7. Заболотских Т.В., Симонова Н.В., Носаль Л.А., Доровских В.А., Штарберг М.А. Опыт применения реамберина в комплексном лечении эпилепсии у детей, получающих вальпроовую кислоту // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т.64, №4. С.253.
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](https://doi.org/10.17116/kardio20169542-45)
9. Симонова Н.В., Доровских В.А., Бондаренко Д.А., Носаль Л.А., Штарберг М.А. Сравнительная эффективность реамберина 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](https://doi.org/10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33)
10. Способ и устройство для экспериментального моделирования активации процессов перекисного окисления липидов биологических мембран: патент 2348079 RUC1 / авторы и заявители В.А.Доровских, Н.В. Симонова; патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

заявл. 05.09.2007; опубл. 27.02.2009.

11. Доровских В.А., Симонова Н.В., Переверзев Д.И., Юртаева Е.Ю., Штарберг М.А. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып. 63. С.75–79. doi: 10.12737/article\_58e45635ed6673.27662564

12. Симонова Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением // Вестник КрасГАУ. 2009. №2(29). С.119–124.

13. Симонова Н.В., Доровских В.А., Кротов А.В., Анохина Р.А., Штарберг М.А., Носаль Л.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А., Колесов Б.В. Эффективность янтарной кислоты и реамберина при поражении печени четыреххлористым углеродом в эксперименте // Амурский медицинский журнал. 2018. №4(24). С.50–53. doi: 10.22448/AMJ.2018.4.50-53

14. Орлов Ю.П. Коррекция реологических расстройств с использованием растворов сукцинатов (обмен опытом). СПб.: Тактик-Студио, 2016. 68 с.

15. Симонова Н.В., Доровских В.А., Носаль Л.А., Котельникова М.А., Штарберг М.А., Майсак А.Г., Чернышева А.А. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением карбамазепина в эксперименте // Амурский медицинский журнал. 2019. №4(28). С.45–49. doi: 10.22448/AMJ.2019.4.45-49

16. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases // Clin. Interv. Aging. 2018. Vol.13. P.757–772. doi: 10.2147/CIA.S158513

## REFERENCES

1. Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. Succinic acid and its application in medicine. Part II. Application of succinic acid in medicine. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2014; 18(4):12–24 (in Russian).

2. Eliseeva E.V., Feoktistova Yu.V., Shmykova I.I., Geltser B.I. Analysis of pharmacotherapy in pregnant women. *Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor* 2009; (2):23–29 (in Russian).

3. 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. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* 2018; 7(6):40–44 (in Russian). doi: <https://doi.org/10.17116/onkolog2018706140>.

4. Nevzorova V.A., Protopopova M.Yu., Eliseeva E.V., Geltser B.I. NADPH-Diaphorase Activity of Bronchial Epithelium in Chronic Pulmonary Diseases. *Morfologiya* 1998; 114 (4):77–81 (in Russian).

5. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Korshunova N.V. Adaptogens in the regulation of cold stress. Saabruken, 2013; 266 (in Russian).

6. Shakhmardanov S. A., Gulevskaya O. N., Khananashvili Y. A., Zelenskaya A. V., Nefedov D. A., Galenko-Yaroshovsky P.A. Succinic and fumaric acid drugs for prevention and treatment of various diseases. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii* 2016; 3:16–30 (in Russian).

7. Zabolotskikh T.V., Simonova N.V., Nosal L.A., Dorovskikh V.A., Shtarberg M.A. The experience of using reamberin in the complex treatment of epilepsy in children receiving valproic acid. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2019; 64(4):253 (in Russian).

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; 5:42–45 (in Russian). doi: 10.17116/kardio20169542-45

9. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Bondarenko D.A., Nosal' L.A., Shtarberg M.A. Comparative effectiveness of reamaxol and reamberin for carbon tetrachloride-induced hepatic injury treatment in experiment. *Eksp. Klin. Farm.* 2018; 7:29–33 (in Russian). doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-29-33

10. Dorovskikh V.A., Simonova N.V. Patent 2348079C1 RU. Method and device for experimental modeling of activation of lipid peroxidation processes of biological membranes; published 27.02.2009 (in Russian).

11. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Pereverzev D.I., Yurtaeva E.Yu., Shtarberg M.A. Succinate containing drug for correction of lipid peroxidation processes induced by administration of the carbon tetrachloride. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; (63):75–79 (in Russian). doi: 10.12737/article\_58e45635ed6673.27662564

12. Simonova N.V. Phytopreparations in the correction of lipid peroxidation processes of biomembranes induced by ultraviolet radiation. *Vestnik Krasnojarskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* 2009; (2):119–124 (in Russian).

13. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Kropotov A.V., Anokhina R.A., Shtarberg M.A., Nosal L.A., Maysak A.G., Chernysheva A.A., Kolesov B.V. Effectiveness of succinic acid and reamberin in liver lesions with carbon tetrachloride in the experiment. *Amur Medical Journal = Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2018; (4):50–53 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2018.4.50-53

14. Orlov Yu.P. Correction of rheological disorders using solutions of succinates (exchange of experience). St. Peters-

burg: Tactic Studio; 2016 (in Russian).

15. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Nosal L.A., Kotelnikova M.A., Shtarberg M.A., Maysak A.G., Chernysheva A.A. Efficacy of succinate-containing drug in correction of lipid peroxidation processes induced by introduction of carbamazepine in experiment. *Amur Medical Journal = Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2019; (4):45–49 (in Russian). doi: 10.22448/AMJ.2019.4.45-49

16. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gargiulo G., Testa G., Cacciatore F., Bonaduce D., Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin. Interv. Aging* 2018; 13:757–772. doi: 10.2147/CIA.S158513

---

**Информация об авторах:**

**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

**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

**Мargarita Александровна Котельникова**, аспирант 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

**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

**Анна Владимировна Моталыгина**, студентка 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

**Кирилл Александрович Шевчук**, студент 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

**Ирина Сергеевна Игнатова**, студентка 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

**Кабар Максим Алексеевич**, студент 5 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

---

**Author information:**

**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

**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

**Margarita A. Kotelnikova**, MD, Postgraduate student of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: kaf\_gospit\_terapii@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

**Ana V. Motalygina**, 3<sup>rd</sup> year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

**Kirill A. Shevchuk**, 3<sup>rd</sup> year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

**Irina S. Ignatova**, 3<sup>rd</sup> year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

**Maksim A. Kabar**, 5<sup>th</sup> year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

---

Поступила 22.05.2020  
Принята к печати 02.06.2020

---

Received May 22, 2020  
Accepted June 02, 2020

УДК 616.11-008.8:616-008.6]616-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-87-96

## СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ПОЗДНЕГО ПОСТПЕРИКАРДИОТОМНОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО И МАММАРОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Ю.В.Вахненко, О.Н.Бруева, И.Е.Доровских, Д.С.Поляков, А.В.Олексик, В.А.Шабуров

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

**РЕЗЮМЕ.** Постперикардотомный синдром (ПКТС) развивается после кардиохирургических операций в рамках неспецифической системной воспалительной реакции организма (SIRS) и проявляется признаками общей интоксикации и симптомами вовлечения в аутоиммунный воспалительный процесс листков плевры и/или перикарда с образованием выпота в плевральной и/или перикардальной полостях. ПКТС не является редким патологическим состоянием и часто сопровождает операции на сердце, особенно проводимые в условиях искусственного кровообращения. Однако он может протекать под маской заболеваний легких и плевры, сердечной недостаточности и других осложнений кардиологических заболеваний и кардиохирургических вмешательств. Учитывая специфичность терапии данного синдрома, его правильная и своевременная диагностика призвана облегчить и без того неудовлетворительное состояние больного, перенесшего операцию на сердце, и его послеоперационный прогноз. Несмотря на то, что эта патология описана в середине прошлого века, методы ее лечения обсуждаются до сих пор, в частности, сравнивается эффективность глюкокортикостероидов и колхицина, и рассматривается применение последнего для профилактики ПКТС. В данной работе представлен клинический случай ПКТС, толерантного к гормональной терапии и купированного с помощью колхицина.

**Ключевые слова:** постперикардотомный синдром, гидроторакс, гидроперикард, глюкокортикостероиды, колхицин.

## CASE OF DIAGNOSIS OF LATE POSTPERICARDIOTOMY SYNDROME AFTER AORTOCORONAL AND MAMMARY CORONARY BYPASS

Yu.V.Vakhnenko, O.N.Brueva, I.E.Dorovskikh, D.S.Polyakov, A.V.Oleksik, V.A.Shaburov

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

**SUMMARY.** Postpericardiotomy syndrome (PCTS) develops after cardiosurgical operations as part of the non-specific systemic inflammatory responses syndrome of the body (SIRS) and manifests signs of general intoxication and symptoms of involvement in the autoimmune inflammatory process of pulmonary pleurae and/or pericardial layer to form efflux in the pleural and/or pericardial cavities. PCTS is not a rare pathological condition and often accompanies heart surgeries, especially those which are carried out under cardiopulmonary bypass. However, it can occur in the guise of lung and pleura diseases, cardiac decompensation and other complications of cardiological diseases and cardiosurgical interventions. In the light of the specificity of the therapy of this syndrome, its correct and timely diagnosis is intended to alleviate the already unsatisfactory condition of the patient who has undergone heart surgery and his postoperative prognosis. Although this pathology was described in the middle of the last century, its methods of treatment are still under discussion, in particular the effectiveness of glucocorticosteroids and colchicine is compared and the use of the latter for the prevention of

### Контактная информация

Юлия Викторовна Вахненко, 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, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: gen-45@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

Yulia V. Vakhnenko, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gen-45@rambler.ru

### Для цитирования:

Вахненко Ю.В., Бруева О.Н., Доровских И.Е., Поляков Д.С., Олексик А.В., Шабуров В.А. Случай диагностики позднего постперикардотомного синдрома после аортокоронарного и маммарокоронарного шунтирования // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.87–96. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-87-96

### For citation:

Vakhnenko Yu.V., Brueva O.N., Dorovskikh I.E., Polyakov D.S., Oleksik A.V., Shaburov V.A. Case of diagnosis of late postpericardiotomy syndrome after aortocoronary and mammary coronary bypass. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):87–96. (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-87-96

PCTS is considered. This paper presents the case history of PCTS tolerant to hormone therapy and managed with colchicine.

*Key words:* postpericardiotomy syndrome, hydrothorax, hydropericard, glucocorticosteroids, colchicine.

Постперикардотомный синдром (ПКТС), впервые описанный L.A.Soloff и соавт. в 1953 году у пациента, перенесшего открытую митральную комиссуротомию, в настоящее время считается одним из наиболее распространенных осложнений кардиохирургических вмешательств. Первоначально исследователи связывали его с обострением ревматического процесса, но позже выяснилось, что аналогичные изменения имеют место при самых различных операциях на открытом сердце и даже при эндоваскулярных вмешательствах (ангиопластика, радиочастотная катетерная абляция, имплантация электрокардиостимуляторов), хотя большинству последних подобные осложнения не свойственны. Частота развития ПКТС составляет от 16 до 68%. При этом она достоверно выше после операций с искусственным кровообращением. Удельный же вес случаев с серьезными изменениями гемодинамики не превышает 6% [1–4].

Чаще специалисты имеют дело с ранним ПКТС, развивающимся в течение первых 7 дней после хирургического вмешательства, гораздо реже (11,2% случаев) – с его поздней формой, которая диагностируется после 8-го дня с момента операции. Факторами риска поражения плевры и перикарда при операциях по поводу ишемической болезни сердца является количество сформированных анастомозов, комбинированная операция аортокоронарного шунтирования и реконструкции клапанов сердца, выполнение вмешательства в условиях острого коронарного синдрома, перенесенный в течение последних 6 месяцев острый инфаркт миокарда, использование маммарного кондуита, увеличение продолжительности искусственного кровообращения и пережатия аорты, обострение хронической инфекции и высокая легочная гипертензия в послеоперационном периоде, существенные дренажные потери, использование антикоагулянтов в послеоперационном периоде, переливание донорской крови, особенности иммунитета [5, 6].

Патогенетическими факторами ПКТС считают саму хирургическую травму, контакт крови с оксигенатором и аппаратом искусственного кровообращения, ишемическое и реперфузионное повреждение кардиомиоцитов и действие эндотоксинов в результате перемещения бактериальной микрофлоры кишечника во время искусственного кровообращения – то есть пусковые моменты SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) – синдрома системного воспалительного ответа. Под их влиянием мобилизуются клетки иммунной системы и выделяются медиаторы воспаления. Активируются системные и местные воспалительные реакции. Последние поддерживаются, в том числе, благодаря образованию сгустков крови в полостях плевры и перикарда. В результате повышается проницаемость сосудов и формируется экссудат. Повреждение клеток

является пусковым моментом аутоиммунного механизма развития ПКТС, который объясняет появление антимиокардиальных (антисарколемных и антифибриллярных) антител. Существует гипотеза о роли в развитии ПКТС кардиотропных вирусов (цитомегало-, адено-, Коксаки-вирус В тип 1-6), которые активируются в результате кардиохирургической травмы, однако, на сегодняшний день, она не имеет достоверного подтверждения [7, 8].

ПКТС не имеет специфичных клинических проявлений и состоит из симптомов общей интоксикации и признаков вовлечения в процесс листков плевры и перикарда, а также зависит от количества экссудата в плевральной и перикардиальной полостях. Тем не менее, его диагностическими критериями считают повышение температуры тела в течение первых 7 дней после операции при исключении альтернативных причин (50-60% случаев), плевральную боль в грудной клетке (>80%), шум трения плевры и/или перикарда (30-60%), наличие признаков плеврального и/или перикардиального выпота (60-80%). При этом для подтверждения ПКТС необходимо не менее двух указанных признаков. Однако диагноз данной патологии выносится только после исключения заболеваний и состояний с похожими симптомами [9–11].

На значительное скопление жидкости в полости перикарда указывают дисфагия, кашель или осиплость голоса из-за сдавления возвратного нерва, приступы икоты как признак раздражения диафрагмального нерва, тошнота и «парадоксальный» пульс.

В случае своевременной диагностики и адекватного лечения прогноз ПКТС благоприятен. Однако, возможны его рецидивы и развитие грозных осложнений – тампонады сердца, констриктивного перикардита и ранней окклюзии шунтов с клиникой нестабильной стенокардии [12].

Идентифицировать синдром помогают дополнительные методы исследования, которые в отсутствии определенной клинической симптоматики имеют особое значение. Выявлению выпота в плевральной и перикардиальной полостях способствуют рентгенография, компьютерная томография и магниторезонансная томография органов грудной клетки, эхокардиография [13, 14].

Проведение лабораторных анализов позволяет, во-первых, выявить неспецифические маркеры воспаления, во-вторых, оценить наличие и титры антимиокардиальных (антисарколемных и антифибриллярных) антител и циркулирующих иммунных комплексов, и, в-третьих, определить характер плеврального выпота. При ПКТС повышается содержание маркеров воспаления – эозинофилов, СОЭ, С-реактивного белка (74% случаев), фибриногена, интерлейкина-6. Однако, эти показатели не являются

специфичными для данной патологии. Одним из показателей тяжести воспаления после вмешательства на открытом сердце считают прокальцитонин, который коррелирует с выраженностью клинических проявлений системного неспецифического воспалительного ответа организма и уровнем вышеуказанных показателей сыворотки крови. Его концентрация возрастает через 2-3 часа после мощной антигенной стимуляции или распространения инфекционного процесса, а период полувыведения составляет 24 часа. Поэтому, сохраняющееся на 5 сутки повышение уровня прокальцитонина может быть предиктором инфекционно-воспалительных осложнений или признаком иммунных воспалительных реакций, в частности, ПКТС. Содержание данного гликопротеина при ПКТС без инфекционных осложнений обычно не превышает 1 нг/мл, в то время как при бактериальной инфекции оно, как правило, становится больше 2 нг/мл [15–17].

Рассматриваемый синдром у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, сопровождается также повышением титра антимиеокардиальных антител в сыворотке крови, плевральной и перикардиальной жидкости. При ПКТС последняя имеет характер экссудата, что подтверждается высоким содержанием в ней альбуминов ( $>0$  г/л) и лактатдегидрогеназы ( $>300$  ед/л). Причем соотношение общего белка в полостной жидкости и в сыворотке крови более 0,5, а лактатдегидрогеназы – более 0,6. Указанные критерии диагностики экссудата имеют высокую чувствительность (98%), но низкую специфичность (72%). При анализе выпота выявляется повышение числа лейкоцитов (не более 2000 кл/мл), представленных преимущественно лимфоцитами (более 90%). Нередко жидкость в полостях, особенно перикардиальной, имеет геморрагический характер, благодаря хирургической травме и использованию антикоагулянтов. Доказано, что при ПКТС повышается активность аденозиндезаминазы – фермента, участвующего в обмене пуринов, что характерно для иммуновоспалительных заболеваний с преобладанием Т-лимфоцитарных реакций. Этот феномен в совокупности с повышением лактатдегидрогеназы в крови, альбуминов, лактатдегидрогеназы и лимфоцитов в экссудате может оказать существенную помощь в определении причины выпота [18].

Для купирования ПКТС применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероидные средства (ГКС) и комбинации НПВП с колхицином при рецидивирующих формах синдрома. Из НПВП предпочтение отдается неселективным ингибиторам циклооксигеназы – ибупрофену и индометацину, которые имеют практически одинаковую эффективность и безопасность. В тоже время, эти препараты повышают риск сердечно-сосудистых осложнений (артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и инсульта), которым особенно подвержены больные после аорто-коронарного шунтирования [19–21]. Они же могут способствовать выраженной гипо-

коагуляции у больных, получающих после операции антикоагулянты.

ГКС обладают безусловной эффективностью в купировании ПКТС, но при их назначении необходимо учитывать возможность ухудшения заживления послеоперационной раны, присоединения инфекционных осложнений и развития метаболических изменений. Поэтому в раннем послеоперационном периоде препараты этой группы назначаются только при наличии перикардиального выпота, лихорадке и отсутствии эффекта нестероидных противовоспалительных средств. Рекомендуемая доза преднизолона составляет 0,5 мг/ кг массы тела пациента. Кроме того, имеются данные о том, что при рецидивирующем течении синдрома ГКС уступают по эффективности комбинации НПВП и колхицина (1 мг в сутки). Предварительное клиническое исследование показало, что колхицин может рассматриваться не только для лечения, но и для первичной профилактики ПКТС [22–25]. Однако колхицин не лишен побочных эффектов, одним из которых являются желудочно-кишечные расстройства, и в процессе его испытаний в качестве средства профилактики ПКТС многие исследуемые отказались от его приема. Роль ГКС в профилактике изучаемого синдрома в настоящее время не подтверждена и изучается [26].

В настоящее время ведутся активные исследования по разработке действенной профилактики ПКТС, формирующегося в результате системного неспецифического воспалительного ответа организма. Большая роль отводится качественной предоперационной подготовке пациента – стабилизации гемодинамики и деконтаминации кишечника. Рассматривается возможность модифицированной ультрафильтрации, использования лейкоцитарных фильтров и аппаратов искусственного кровообращения с антикоагулянтным покрытием.

**Клиническое наблюдение.** Больному М., 66 лет, в Кардиохирургической клинике Амурской государственной медицинской академии было выполнено аортокоронарное аутовенозное шунтирование и маммарокоронарное шунтирование по поводу ишемической болезни сердца (ИБС), подтвержденной клиническими данными и результатами функциональных методов исследований, в том числе, селективной коронароангиографией. В процессе операции имело место кровотечение в полость перикарда из притока аутовены, которое было успешно купировано в короткие сроки. Достигнут удовлетворительный гемостаз. Время окклюзии аорты составило 60 минут, продолжительность использования АИК – 1,5 часа. В палате интенсивной терапии пациент получал инфузионно-трансфузионную и респираторную терапию, антибактериальные препараты, анестетики и антикоагулянты. Вследствие описанного кровотечения в периоперационном периоде наблюдалась анемия средней степени тяжести (эритроциты  $2,79 \times 10^{12}/л$ , Hb 79 г/л). Впоследствии указанные показатели воз-

росли и к концу второй недели с момента операции соответствовали анемии легкой степени (эритроциты  $3,42 \times 10^{12}/л$ , Нв 96 г/л). Согласно анализам крови, постепенно снижались СОЭ и удельный вес нейтрофилов (с 60 до 32 мм/час и с 88 до 69%, соответственно). Отделяемое по дренажу имело геморрагический характер, а его объем, в общей сложности, составил 750 мл. С 3-х суток послеоперационного периода выделялась только серозная жидкость. Согласно протокола ЭхоКГ, на тот же момент времени фракция выброса левого желудочка составляла 52%. Вплоть до 13-х суток с момента хирургического вмешательства пациент предъявлял жалобы исключительно на общую слабость и болевые ощущения в области шва. Периодически наблюдался субфебрилитет. Начиная со второй недели появились давящие боли в области сердца и частые перебои в его работе, постоянное ощущение тяжести в грудной клетке, выраженный приступообразный сухой кашель, сменяющийся икотой, усилилась общая слабость. СОЭ увеличилась до 48 мм/час. При осмотре общее состояние больного расценено как среднетяжелое. Телосложение гиперстеническое, питание повышенное. По передней поверхности грудной клетки – послеоперационный шов в хорошем состоянии. Левая граница сердца определяется в V межреберье по левой среднеключичной линии. Тоны глухие, аритмичные за счет частых экстрасистол (до 5 в минуту). I тон на верхушке и в точке Боткина ослаблен. Акцент II тона над аортой. АД 125/75 мм рт. ст., ЧСС 78 в минуту. Пастозность голеней. Над легкими перкуторно легочный звук с коробочным оттенком и

притуплением над нижними отделами по боковой поверхности до V и VI ребер по средней и задней подмышечной линиям, соответственно. Дыхание везикулярное, в местах притупления звука – ослабленное. Хрипов нет. ЧД в покое 20 в минуту. Живот без особенностей.

На ЭКГ – снижение вольтажа зубцов, распространенная депрессия сегмента ST и инверсия зубца T, что при сравнении с предыдущими записями расценено как признаки перикардита. При ЭхоКГ выявлены снижение фракции выброса левого желудочка до 31%, гипокинез межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, свободная жидкость в перикарде и плевральной полости (рис. 1). При компьютерной томографии подтверждено наличие жидкости в указанных полостях. Предполагаемый объем жидкости в полости перикарда определен в пределах 500 мл (рис. 2).

Учитывая анамнез заболевания, характер проведенного хирургического вмешательства, возобновление стенокардитических болей, возникло предположение о гемоперикарде в связи с несостоятельностью шунтов, для исключения которой выполнена мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий и шунтов. Подтверждена проходимость и герметичность последних (рис. 3). В динамике наблюдения зафиксировано достоверное увеличение количества жидкости в полостях плевры перикарда. При холтеровском мониторировании ишемических изменений не обнаружено.



Рис. 1. ЭхоКГ. Наличие жидкости в полостях перикарда и плевры до начала противовоспалительной терапии.

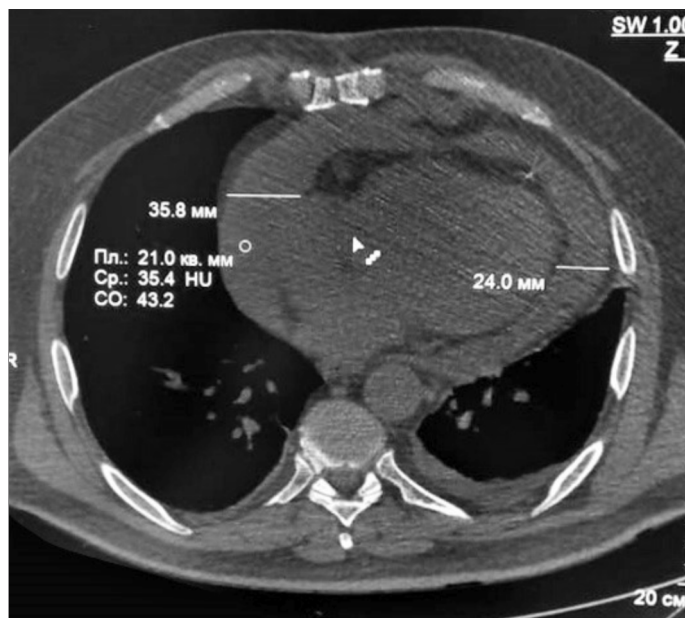


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки. Наличие жидкости в полостях плевры и перикарда до начала противовоспалительной терапии.



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий и аорто-коронарного и маммарокоронарного шунтов (шунтография). Пройодимость шунтов сохранена.



Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки: некоторая положительная динамика на фоне приема преднизолона (17,7).



Рис. 5.1. Компьютерная томография органов грудной клетки до начала противовоспалительной терапии и на фоне лечения колхицином (21,2; 11,6).

На основании анамнеза заболевания, физикальных данных и дополнительных методов исследования на консилиуме выставлен диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения, ФК III. Состояние после операции аорто-коронарного и маммарокоронарного шунтирования. Поздний постперикардотомный синдром. Гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск IV. Желудочковая экстрасистолия III градации по Lowen. ХСН II А. ФК III. Сахарный диабет II типа. Ожирение I степени алиментарно-конституционального генеза, абдоминальный вариант.

Учитывая, что на фоне терапии салуретиками в

терапевтических дозах, антибактериальными и нестероидными противовоспалительными средствами (ибупрофен) существенной динамики самочувствия и объемов жидкости в полостях не наблюдалось, к лечению добавлены глюкокортикостероиды из расчета 0,5 мг/кг массы тела. Отмечено некоторое уменьшение объема жидкости в полостях (рис. 4). Однако вскоре он вновь увеличился, что сопровождалось усугублением клинической симптоматики. В связи с этим решено заменить глюкокортикостероиды на колхикум-дисперт по 1 г/сутки в сочетании с ибупрофеном по 600 мг/сутки. Побочных эффектов не отмечено. Через 7 дней от начала приема колхицина

значительно улучшилось самочувствие и состояние больного – прекратились боли в сердце и перебои в его работе, кашель, икота и ощущение нехватки воздуха на фоне стабильных показателей гемодинамики и отсутствия признаков застойной сердечной недостаточности, нормализовались температура тела, перкуторная и аускультативная картина над легкими.

При контрольной ЭхоКГ выявлено увеличение фракции выброса с 31 до 53%. По данным компьютерной томографии зафиксировано достоверное уменьшение объема жидкости в полостях перикарда и плевры (рис. 5.1, 5.2). Пациент выписан с рекомендациями продолжить прием колхицина в течение 3 месяцев под контролем кардиолога по месту жительства.



Рис. 5.2. Компьютерная томография органов грудной клетки до начала противовоспалительной терапии и на фоне лечения колхицином.

Таким образом, развитию ПКСТ у данного пациента могло способствовать интраоперационное кровотечение в полость перикарда, а одним из факторов риска являлся сахарный диабет. Особенности представленного клинического случая можно считать, во-первых, позднее развитие ПКТС (с 14-го дня от момента операции), в то время как преимущественно он развивается в первые 7 дней после хирургического вмешательства. Во-вторых, анемия, развившаяся у больного вследствие интраоперационного кровотечения из аутовены, возобновившиеся в раннем послеоперационном периоде стенокардитические боли, данные ЭхоКГ о снижении фракции выброса левого желудочка и гипокинезе его стенок обусловили необходимость дифференцировать ПКТС и неполную проходимость и/или негерметичность шунтов с возможным формированием гемоперикарда, что было сделано с помощью контрастной мультиспиральной компьютерной томо-

графии (шунтографии). В-третьих, в связи с тенденцией к рецидивированию синдрома, несмотря на активную терапию глюкокортикостероидными средствами, пришлось прибегнуть к назначению колхицина в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами, что позволило получить положительный результат – клиническое улучшение состояния и нормализацию лабораторных и функциональных показателей, что подтвердило мнение сторонников применения колхицина при данной патологии.

#### 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. Setoyama T., Furukawa Y., Abe M., Nakagawa Y., Kita T., Kimura T. Acute pleuropericarditis after coronary stenting: a case report // Circ. J. 2006. Vol.70, №3. P.358–361. doi: 10.1253/circj.70.358
2. Вахненко Ю.В., Тарасюк Е.С., Найденов А.В., Доровских И.Е., Вереветинов А.Н., Шабуров В.А., Никитин В.Н., Кондратов Г.Ф., Белоглазова И.Г. Возможности лечения нарушений сердечного ритма в Клинике кардиохирургии Амурской государственной медицинской академии (к 60-летию изобретения портативного электрокардиостимулятора) // Амурский медицинский журнал. 2017. 2(18). С.82–86. doi: 10.22448/amj.2017.2.82-86
3. Вереветинов А.Н., Тарасюк Е.С., Доровских И.Е., Вахненко Ю.В., Никитин В.Н., Уразова Г.Е., Бруева О.Н., Басанова И.В., Шкарбан С.В. Клинический случай поздней бессимптомной перфорации правого желудочка при имплантации постоянного электрокардиостимулятора // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019. Т.23, №4. С.91–97. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-4-91-97>
4. Alraies M.C., Al Jaroudi W., Shabrang C., Yarmohammadi H., Klein A.L., Tamarappoo B.K. Clinical features asso-

ciated with adverse events in patients with post-pericardiotomy syndrome following cardiac surgery // *Am. J. Cardiol.* 2014. Vol.114, №9. P.1426–1430. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.078

5. Шлык И.Ф., Сизякина Л.П., Сидоров Р.В., Шлык С.В. Функциональные особенности врожденного иммунитета в развитии постперикардотомного синдрома у пациентов после аортокоронарного шунтирования // *Медицинский вестник Юга России.* 2019. Т.10, №4. С.71–79. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-71-79>

6. Lehto J., Gunn J., Karjalainen P., Airaksinen J., Kiviniemi T. Incidence and risk factors of postpericardiotomy syndrome requiring medical attention: The Finland postpericardiotomy syndrome study // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015. Vol.149, №5. P.1324–1329. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.01.031

7. Игольникова Л.Н., Никулина Е.Г. Постперикардотомный синдром: клинко-лабораторная диагностика, лечение (обзор литературы) // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2012. Т.5, №1. С.42–46.

8. Van Osch D., Nathoe H.M., Jacob K.A., Doevendans P.A., van Dijk D., Suyker W.J., Dieleman J.M. Determinants of the postpericardiotomy syndrome: a systematic review // *Eur. J. Clin. Invest.* 2017. Vol.47, №6. P.456–467. doi: 10.1111/eci.12764. doi: 10.1111/eci.12764

9. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristic A.D., Sabaté-Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. Heart J.* 2015. Vol.36, №42. P.2921–2964. doi.org/10.1007/978-3-319-27156-9\_11

10. Imazio M., Hoit B.D. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol.168, №2. P.648–652. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.052

11. Sasse T., Eriksson U. Post-cardiac injury syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment // *Electronic Scientific Journal of Cardiology Practice.* 2017. Vol.15, №21. URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Post-cardiac-injury-syndrome-aetiology-diagnosis-and-treatment>.

12. Pattakos G., Omer S., Jimenez E. Post-Pericardiotomy Syndrome: Beware or Just Be Aware? // *J. Am. Heart Assoc.* 2018. Vol.7, №22. e011118. doi: 10.1161/JAHA.118.011118

13. Patel R.C., Goyal H., Shah A.I., Ghali J.K. Wearing the mask of ST-elevation myocardial infarction: postpericardiotomy syndrome // *Am. J. Emerg. Med.* 2015. Vol.33, Iss.8. P.1115. e5–7. doi: 10.1016/j.ajem.2015.01.048

14. Tamarappoo B.K., Klein A.L. Post-pericardiotomy Syndrome // *Curr. Cardiol. Rep.* 2016. Vol.18, №11. Article number 116. doi: 10.1007/s11886-016-0791-0

15. Драненко Н.Ю. Постперикардотомный синдром: механизмы патогенеза и критерии диагноза // *Таврический медико-биологический вестник.* 2013. Т.16, №4. С.42–49.

16. Jaworska-Wilczynska M., Magalska A., Piwocka K., Szymański P., Kuśmierczyk M., Wąsik M., Hryniewicz T. Low interleukin-8 level predicts the occurrence of the postpericardiotomy syndrome // *PLoS One.* 2014. Vol.9, №10. P.108–122. doi: 10.1371/journal.pone.0108822

17. Sneffjellå N., Lappegård K.T. Development of Post-Pericardiotomy Syndrome Is Preceded by an increase in pro-inflammatory and a Decrease in Anti-inflammatory Serological Markers // *J. Cardiothorac. Surg.* 2012. Vol.7. Article number 72. doi: 10.1186/1749-8090-7-72

18. Накацева Е.В., Рунов А.Л., Вонский М.С. Постперикардотомный синдром: роль генетических факторов в патогенезе системной воспалительной реакции после операции на открытом сердце // *Российский кардиологический журнал.* 2019. Т.24, №11. С.22–27. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-22-27>

19. Кудайбердиев Т.З. Постперикардотомное поражение перикарда // *Вестник КPCY.* 2016. Т.16, №3. С.44–48.

20. Fries S., Grosser T. The cardiovascular pharmacology of COX-2 inhibition // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2005. P.445–451. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.445

21. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N., Rasmussen S., Buch P., Friberg J., Schramm T.K., Abildstrom S.Z., Køber L., Madsen M., Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction // *Circulation.* 2006. Vol.113, №25. P.2906–2913. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616219

22. Накацева Е.В., Мартынова М.Г., Титаренко О.Т., Вонский М.С., Толмачев Д.А., Моисеева О.М. Современные принципы диагностики и лечения постперикардотомного синдрома // *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова.* 2010. №5. С.95–102.

23. Agarwal S.K., Vallurupalli S., Uretsky B.F., Hakeem A. Effectiveness of colchicine for the prevention of recurrent pericarditis and post-pericardiotomy syndrome: an updated meta-analysis of randomized clinical data // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2015. Vol.1, №2. P.117–125. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv001

24. Artom G., Koren-Morag N., Spodick D.H., Brucato A., Guindo J., Bayes-de-Luna A., Brambilla G., Finkelstein Y., Granel B., Bayes-Genis A., Schwammenthal E., Adler Y. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis // *Eur. Heart J.* 2005. Vol.26, №7. P.723–

727. doi: 10.1016/j.accreview.2005.08.013

25. Imazio M., Cecchi E., Demicheli B., Chinaglia A., Coda L., Ghisio A., De-marie D., Ierna S., Trincherio R. COPPS Investigators. Rationale and design of the COPPS trial: a randomised, placebo-controlled, multicentre study on the use of colchicine for the primary prevention of postpericardiotomy syndrome // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2007. Vol.8, №12. P.1044–1048. doi: 10.2459/jcm.0b013e32801da148

26. Wamboldt R., Bisleri G., Glover B., Haseeb S., Tse G., Liu T., Baranchuk A. Primary prevention of post-pericardiotomy syndrome using corticosteroids: a systematic review // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018. Vol.16, №6. P.405–412. doi: 10.1080/14779072.2018.1475231

## REFERENCES

1. Setoyama T., Furukawa Y., Abe M., Nakagawa Y., Kita T., Kimura T. Acute pleuropericarditis after coronary stenting: a case report. *Circ. J.* 2006. 70(3):358–361. doi: 10.1253/circj.70.358

2. Vakhnenko Yu.V., Tarasyuk E.S., Naidenov A.V., Dorovskikh I.E., Verevetinov A.N., Shaburov V.A., Nikitin V.N., Kondratov G.F., Beloglazova I.G. The possibilities of treatment of heart rhythm disorders in the Clinic of Cardio Surgery of the Amur State Medical Academy (To the 60th anniversary of the invention of the first portable pacemaker). *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; (2):82–86 (in Russian). doi: 10.22448/amj.2017.2.82-86

3. Verevetinov A.N., Tarasyuk E.S., Dorovskikh I.E., Vakhnenko J.V., Nikitin V.N., Urazova G.E., Brueva O.N., Basanova I.V., Shkarban S.V. Clinical case of asymptomatic perforation of right ventricle during permanent pacemaker implantation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery* 2019; 23(4):91–97 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-4-91-97>

4. Alraies M.C., Al Jaroudi W., Shabrang C., Yarmohammadi H., Klein A.L., Tamarappoo B.K. Clinical features associated with adverse events in patients with post-pericardiotomy syndrome following cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114(9):1426–1430. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.078

5. Shlyk I.F., Siziakina L.P., Sidorov R.V., Shlyk S.V. Functional features of innate immunity in the development of postpericardiotomy syndrome in patients after coronary artery bypass grafting. *Medical Herald of the South of Russia* 2019; 10(4):71–79 (in Russian). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-71-79>

6. Lehto J., Gunn J., Karjalainen P., Airaksinen J., Kiviniemi T. Incidence and risk factors of postpericardiotomy syndrome requiring medical attention: The Finland postpericardiotomy syndrome study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2015; 149(5):1324–1329. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.01.031

7. Igol'nikova L.N., Nikulina E.G. Postpericardiotomy Syndrome: clinical & laboratory diagnostics and treatment. Review. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery = Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2012; 5(1):42–46 (in Russian)

8. Van Osch D., Nathoe H.M., Jacob K.A., Doevendans P.A., van Dijk D., Suyker W.J., Dieleman J.M. Determinants of the postpericardiotomy syndrome: a systematic review. *Eur. J. Clin. Invest.* 2017; 47(6):456–467. doi:10.1111/eci.12764. doi:10.1111/eci.12764

9. Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., Brucato A., Gueret P., Klingel K., Lionis C., Maisch B., Mayosi B., Pavie A., Ristic A.D., Sabaté-Tenas M., Seferovic P., Swedberg K., Tomkowski W.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2015. 36(42):2921–2964. doi:10.1007/978-3-319-27156-9\_11

10. Imazio M., Hoit B.D. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168(2):648–652. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.052

11. Sasse T., Eriksson U. Post-cardiac injury syndrome: aetiology, diagnosis, and treatment. *Electronic Scientific Journal of Cardiology Practice* 2017; 15(21). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-15/Post-cardiac-injury-syndrome-aetiology-diagnosis-and-treatment>

12. Pattakos G., Omer S., Jimenez E. Post-Pericardiotomy Syndrome: Beware or Just Be Aware? *J. Am. Heart Assoc.* 2018. 7(22):e011118. doi: 10.1161/JAHA.118.011118

13. Patel R.C., Goyal H., Shah A.I., Ghali J.K. Wearing the mask of ST-elevation myocardial infarction: postpericardiotomy syndrome. *Am. J. Emerg. Med.* 2015. 33(8):1115.e5–7. doi: 10.1016/j.ajem.2015.01.048

14. Tamarappoo B.K., Klein A.L. Post-pericardiotomy Syndrome. *Curr. Cardiol. Rep.* 2016; 18(11):116. doi: 10.1007/s11886-016-0791-0

15. Dranenko N.Y. Postpericardiotomy syndrome: mechanisms of pathogenesis and diagnostic criteria. *Tavrisheskii Mediko-Biologicheskii vestnik.* 2013; 16(4):42–49 (in Russian).

16. Jaworska-Wilczynska M., Magalska A., Piwocka K., Szymański P., Kuśmierczyk M., Wąsik M., Hryniewicz T. Low interleukin-8 level predicts the occurrence of the postpericardiotomy syndrome. *PLoS One* 2014; 9(10):108–122. doi: 10.1371/journal.pone.0108822

17. Sneffjellå N., Lappegård K.T. Development of postpericardiotomy syndrome is preceded by an increase in pro-inflammatory and a decrease in anti-inflammatory serological markers. *J Cardiothorac. Surg.* 2012; 7:72. doi: 10.1186/1749-8090-7-72
18. Nakatseva E.V., Runov A.L., Vonsky M.S. Postpericardiotomy syndrome: the role of genetic factors in the pathogenesis of a systemic inflammatory response after open-heart surgery. *Russian Journal of Cardiology* 2019; (11):22–27 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-11-22-27>
19. Kudaiberdiev T.Z. Postpericardiotomy pericardium defeat. *Vestnik KRSU.* 2016; 16(3):44–48 (in Russian).
20. Fries S., Grosser T. The cardiovascular pharmacology of COX-2 inhibition. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2005: 445–451. doi: 10.1182/asheducation-2005.1.445
21. Gislason G.H., Jacobsen S., Rasmussen J.N., Rasmussen S., Buch P., Friberg J., Schramm T.K., Abildstrom S.Z., Køber L., Madsen M., Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113(25):2906–2913. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.616219
22. Nakatseva E.V., Martynova M.G., Titarenko O.T., Vonskiy M.S., Tolmachev D.A., Moiseeva O.M. Modern Principles of Diagnosis and Treatment of Postpericardiotomy Syndrome. *Byulleten Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii imeni V.A.Almazova* 2010; 5:95–102 (in Russian)
23. Agarwal S.K., Vallurupalli S., Uretsky B.F., Hakeem A. Effectiveness of colchicine for the prevention of recurrent pericarditis and post-pericardiotomy syndrome: an updated meta-analysis of randomized clinical data. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2015; 1(2):117–125. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv001
24. Artom G., Koren-Morag N., Spodick D.H., Brucato A., Guindo J., Bayes-de-Luna A., Brambilla G., Finkelstein Y., Granel B., Bayes-Genis A., Schwammenthal E., Adler Y. Pretreatment with corticosteroids attenuates the efficacy of colchicine in preventing recurrent pericarditis: a multi-centre all-case analysis. *Eur. Heart J.* 2005; 26(7):723–727. doi: 10.1016/j.accreview.2005.08.013
25. Imazio M., Cecchi E., Demicheli B., Chinaglia A., Coda L., Ghisio A., De-marie D., Ierna S., Trincherio R. COPPS Investigators. Rationale and design of the COPPS trial: a randomised, placebo-controlled, multicentre study on the use of colchicine for the primary prevention of postpericardiotomy syndrome. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2007; 8(12):1044–1048. doi: 10.2459/jcm.0b013e32801da148
26. Wamboldt R., Bisleri G., Glover B., Haseeb S., Tse G., Liu T., Baranchuk A. Primary prevention of post-pericardiotomy syndrome using corticosteroids: a systematic review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2018; 16 (6):405–412. doi: 10.1080/14779072.2018.1475231

---

**Информация об авторах:**

**Юлия Викторовна Вахненко**, 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; e-mail: gen-45@rambler.ru

**Ольга Николаевна Бруева**, врач-кардиолог Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: olgabruева1990@mail.ru

**Ирина Евгеньевна Доровских**, канд. мед. наук, зав. диагностическим отделением Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: irina\_dorovsk@mail.ru

**Дмитрий Сергеевич Поляков**, врач-рентгенолог Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dima130371@gmail.com

---

**Author information:**

**Yulia V. Vakhnenko**, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: gen-45@rambler.ru

**Olga N. Bruyeva**, MD, Cardiologist of the Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; e-mail: olgabruева1990@mail.ru

**Irina E. Dorovskikh**, MD, PhD (Med.), Head of the Diagnostic Department of the Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; e-mail: irina\_dorovsk@mail.ru

**Dmitry S. Polyakov**, MD, Radiologist of the Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; e-mail: dima130371@gmail.com

**Алена Владимировна Олексик**, врач-кардиолог Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alenaoleksik@gmail.ru

**Alyona V. Oleksik**, MD, Cardiologist of the Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; e-mail: alenaoleksik@gmail.ru

**Василий Аркадьевич Шабуров**, врач диагностического отделения Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: basilshaburov@mail.ru

**Vasily A. Shaburov**, MD, Doctor of the Diagnostic Department of the Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; e-mail: basilshaburov@mail.ru

*Поступила 08.05.2020  
Принята к печати 22.05.2020*

*Received May 08, 2020  
Accepted May 22, 2020*

УДК 612.73:[612.215.4+612.215.1]:547.466.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-97-106

## ГАМК И ЕЕ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Е.Г.Шелудько, Д.Е.Наумов

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

**РЕЗЮМЕ.** В литературе описана высокая распространенность сочетания обструктивной патологии верхних и нижних дыхательных путей, основными из которой является бронхиальная астма (БА), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ). Так, по результатам мета-анализа средняя распространённость СОАС среди больных БА приближается к 50%. Шанс наличия СОАС у больных БА в 2,64 95%ДИ (1,76; 3,52) раза выше, по сравнению с лицами, у которых БА отсутствует ( $p<0,001$ ). Распространённость ХОБЛ с СОАС трудно оценить. Исследование, проведенное в Европе, показало, что около 1% от общей численности населения и 9,2% пациентов с СОАС имели ХОБЛ по результатам спирометрии. Такая высокая распространённость сочетанного течения говорит о наличии патофизиологического сопряжения данных патологий, которое еще только предстоит раскрыть. Наиболее очевидным общим патогенетическим звеном указанных расстройств могут быть генетически обусловленные нарушения, возникающие на рецепторном уровне. Известно несколько нейропептидных систем, контролирующих тонус мышц дыхательных путей, одна из которых ГАМКергическая. В данном обзоре мы описали распространённость ГАМКергической передачи, её роль в регуляции тонуса дыхательной мускулатуры, локализацию и функциональное значение ГАМК рецепторов, не только в центральной нервной системе, но и в респираторном эпителии и гладкой мускулатуре респираторного тракта. Таким образом, дисбаланс в нейромедиаторной системе может приводить к развитию обструктивных заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей. Кроме того, ГАМКергические рецепторы могут быть очевидной мишенью при лечении обструктивных заболеваний дыхательных путей.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, обструктивное апноэ сна, гамма-аминомасляная кислота, нейромедиаторы.

## GABA AND ITS ROLE IN THE REGULATION OF THE AIRWAY TONE

E.G.Sheludko, D.E.Naumov

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

**SUMMARY.** The literature describes the high prevalence of a combination of the upper and lower obstructive pathology of respiratory tract, the main of which are asthma, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thus, according to the results of a meta-analysis, the average prevalence of OSAS among AD patients is approaching 50%. The chance of the OSAS presence in patients with asthma is 2.64 95%CI (1.76; 3.52) times higher than in individuals who do not have asthma ( $p<0.001$ ). A study in Europe showed that about 1% of the total population and 9.2% of patients with OSAS had COPD according to spirometry. Such a high prevalence of the combined course indicates the presence of a pathophysiological pairing of these pathologies, which has yet to be revealed. The most obvious common pathogenetic link of these disorders can be genetically caused disorders that occur at the receptor level. Several neuropeptide systems are known to control muscle tone of the respiratory tract, one of which is GABAergic. In this review, we described the prevalence of GABAergic transmission, its role in regulating the tone of the respiratory muscles, the localization and functional significance of GABA receptors, not only in the central nervous system, but also in the respiratory epithelium and smooth muscles of the respiratory tract. Thus, an imbalance in the neurotransmitter system

### Контактная информация

Елизавета Григорьевна Шелудько, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории 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: liza.sheludko@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Elizaveta G. Sheludko, MD, PhD, Junior Staff Scientist, 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: liza.sheludko@mail.ru

### Для цитирования:

Шелудько Е.Г., Наумов Д.Е. ГАМК и ее роль в регуляции тонуса дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С. 97–106. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-97-106

### For citation:

Sheludko E.G., Naumov D.E. GABA and its role in the regulation of the airway tone. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):97–106 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-97-106

can lead to the development of obstructive diseases of both the upper and lower respiratory tract. In addition, GABAergic receptors may be an obvious target for the treatment of obstructive airways diseases.

*Key words: asthma, obstructive sleep apnea, gamma-aminobutyric acid, neuromediators.*

Верхние и нижние дыхательные пути представляют собой единый континуум, позволяющий воздуху проникать в лёгкие и выходить из него обратно. Они имеют общую иннервацию, исходящую из моторных ядер респираторной группы в стволе мозга, а также структуру, в том числе реснитчатый эпителий, базальную мембрану, бокаловидные железы, при этом мышечный компонент представлен гладкой мускулатурой в нижних дыхательных путях и поперечно полосатой в верхних. Поддержания баланса между чрезмерным расслаблением и сокращением мускулатуры дыхательных путей на различных уровнях обеспечивает их оптимальную проходимость.

На химическом уровне коммуникация между нейронами в самой центральной нервной системе, а также между нервной системой и мышцами осуществляется благодаря нейротрансмиттерам.

Нейротрансмиттеры делятся на прямые нейромедиаторы, обеспечивающие генерацию потенциала действия в принимающей клетке (нейрон, железа, мышцы), либо его ингибирование, и нейромодуляторы, модифицирующие эффект прямых нейромедиаторов. Является ли нейромедиатор возбуждающим или ингибирующим, зависит от рецептора, с которым он связывается. Существуют две большие группы рецепторов, которые вызывают специфические ответы в рецепторной клетке: рецепторы, которые действуют как лиганд-управляемые ионные каналы или ионотропные рецепторы и приводят к быстрым, но кратковременным ответам, и рецепторы, связанные с системами вторичных сигнальных посредников или metabotropic рецепторы, вызывающие более медленные, но более продолжительные ответы. Когда молекула нейромедиатора связывается с рецептором, который действует как лиганд-управляемый ионный канал, канал открывается, позволяя ионам пассивно течь через мембрану за счёт электрохимического градиента проникающих ионов [1]. Поток положительно заряженных ионов в клетку деполяризует участок мембраны, генерируя потенциал действия. Другие лиганд-управляемые каналы проницаемы для отрицательно заряженных ионов. Увеличение отрицательного заряда внутри клетки затрудняет ее возбуждение. Работа metabotropic рецепторов сложнее. Как уже говорилось, в отличие от ионных каналов, они оказывают эффект путем активации промежуточных молекул, так называемых G-белков. Связывание нейротрансмиттера с metabotropic рецептором, активирует G-белок, который затем отделяется от рецептора и связывается непосредственно с ионным каналом или другими эффекторными белками [2].

#### **Гамма-аминомасляная кислота как ингибирующий нейротрансмиттер**

Выделен ряд центральных нейротрансмиттеров, участвующих в формировании тонуса мышц дыхательных путей, и помимо этого необходимых для оптимизации функции центральной нервной системы, таких как обучение, память, цикл сна, движение тела, гормональная регуляция и многое другое. К ним относятся: ацетилхолин, катехоламины (допамин и норадреналин), индоламин (серотонин), глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Главным ингибирующим нейротрансмиттером в головном мозге является ГАМК, которая синтезируется из глутамата.

Впервые Юджин Робертс и Дж. Авапара в 1950 году независимо друг от друга идентифицировали и описали ГАМК в мозге. Тогда ее функция не была известна, однако изначально предполагалось, что она участвует в метаболизме [3, 4]. Первое доказательство того, что ГАМК также может быть нейротрансмиттером пришли из исследований рецепторов растяжения у раков, где было показано, что она блокирует спонтанный всплеск электрических разрядов [5, 6]. Позднее была проведена серия электрофизиологических и биохимических экспериментов, где показали, что ГАМК выполняет функцию нейротрансмиттера [7–9].

ГАМК изобилует в мозге млекопитающих с широким разнообразием ГАМКергических интернейронов, которые дифференциально распределены в нескольких областях мозга. Так, в неокортексе интернейроны составляют 20-30% общего количества нейронов [10, 11]. Среди других, неокортикальная ГАМКергическая сигнализация имеет важное значение для обработки информации в первичной визуальной и соматосенсорной коре [12–14]. У взрослого человека в гиппокампе до 15-20% всех нейронов ГАМКергические [15]. ГАМК является основным нейротрансмиттером проекционных нейронов базальных ганглиев, составляет более 90% от общего числа нейронов в популяции [16]. Благодаря этому ГАМКергические базальные ганглии могут контролировать другие области мозга, такие как двигательные области в стволе головного мозга, таламусе и коре [17–19].

Синтезируется ГАМК через метаболический путь, называемый шунтом ГАМК, целью которого является производство и сохранение ее внутриклеточного запаса. Глюкоза является основным предшественником для синтеза ГАМК, хотя пируват и другие аминокислоты также могут выступать в качестве предшественников. На первом этапе происходит образование глутамата, как было сказано выше. Затем декарбоксилаза глутаминовой кислоты (GAD) катализирует декарбоксилирование глутамата с образованием ГАМК [20]. Были выделены и секвенированы области ДНК, кодирующие две изоформы GAD у человека – GAD65 и GAD67. Ген GAD65 кодирует полипептид с молекулярной массой 65 кДа и длиной 585 аминокислотных

остатков, тогда как *GAD67* кодирует полипептид 67 кДа, состоящий из 594 аминокислотных остатков. Примечательно, что две изоформы *GAD* различаются по распределению внутри нервных клеток: *GAD67* можно обнаружить во всех отделах нейрона, тогда как *GAD65* расположена преимущественно в терминалах аксонов. В головном мозге практически вся *GAD67* находится в виде голоэнзима – активной формы фермента, насыщенного кофактором – пиридоксаль фосфатом. В отличие от *GAD67*, только около половины *GAD65* существует в активной форме. Обе формы синтезируются в виде растворимых гидрофильных молекул в цитозоле. Далее *GAD65* подвергается поэтапной посттрансляционной модификации в NH<sub>2</sub>-терминальном домене, становясь гидрофобной, а затем обратимо прикрепляется к мембране синаптических пузырьков в нейронах. Пул *GAD65* также обнаруживается в области комплекса Гольджи нейронов. *GAD67* в нейронах выявляется в основном объеме цитоплазмы и проксимальных дендритах, но также в терминалах и области комплекса Гольджи [22].

Как и другие классические непептидные нейротрансмиттеры, ГАМК упаковывается в синаптические везикулы для экзоцитоза, транспортировка ГАМК из цитозоля в синаптические везикулы осуществляется двумя белками везикулярной мембраны: везикулярной H<sup>+</sup> АТФазой, которая генерирует электрохимический протонный градиент [23–25] и везикулярным транспортером ГАМК (*vGAT*) также называемым везикулярным транспортером ингибирующих аминокислот (*VIAAT*), который перемещает цитозольный нейротрансмиттер в просвет везикул в обмен на протоны, что позволяет поглощать ГАМК против градиента её концентрации [26]. *VIAAT* является частью семейства *SLC32* транспортеров, состоит из 9 трансмембранных доменов и не связан с везикулярными транспортерами *SLC17* (глутамат) или *SLC18* (ацетилхолин, моноамины) [27].

Подобно большинству нейротрансмиттеров, экзоцитоз ГАМК из синаптических везикул инициируется деполяризацией пресинаптической мембраны, приводящей к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов, локализованных в области плазматической мембраны, прилегающей к синаптическим везикулам, что вызывает локальное повышение концентрации цитозольного кальция, стимулируя высвобождение везикул из цитоскелета, и увеличение количества везикул, доступных для слияния с плазматической мембраной [28].

После выхода в синаптическую щель ГАМК связывается с целевыми рецепторами в постсинаптической клетке. Действие ГАМК в синапсе заканчивается обратным захватом в нервные окончания и глиальные клетки посредством транспортеров ГАМК, представляющих собой мембраносвязанные белки, участвующие в транспорте сигнальных молекул, таких как ионы и различные аминокислоты. Транспортер ГАМК (*GAT*)

млекопитающих подразделяется на 4 подтипа. Подтипы *GAT1* и *GAT3* составляют основную долю в центральной нервной системе. В частности, *GAT1* в основном экспрессируется в мозге в нейронах [29]; особенно в пресинаптических терминалах аксонов, а также в незначительной концентрации в ганглиях [30], тогда как *GAT3* в основном локализуется в перисинаптических астроцитах [31]. *GAT2* / *BGT1* в головном мозге не обнаруживаются, но экспрессируются в печени, почках, мозговых оболочках, а также на гематоэнцефалическом барьере (BBB) [32]. *GAT1* и *GAT3* играют разные роли в синаптической функции: первый ограничивает выход ГАМК из синаптической щели во время фазовой синаптической передачи, второй контролирует концентрацию ГАМК в окружающей среде, опосредующую тоническое ингибирование [33].

Дегградация ГАМК в глии происходит под действием ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т), трансаминирование осуществляется в присутствии альфа-кетоглутарата, который принимает аминогруппу, превращаясь в глутамин, который транспортируется обратно в нейрон, с образованием янтарного полуальдегида. Янтарная полуальдегиддегидрогеназа окисляет янтарный полуальдегид до образования янтарной кислоты, которая, в свою очередь, завершает цикл Кребса [20, 34].

### Рецепторы ГАМК

ГАМК-рецепторы повсеместно экспрессируются в центральной нервной системе, а модуляция нейрональной активности ГАМК широко изучена. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы передают быстрое синаптическое ингибирование, активируя проводимость Cl<sup>-</sup>. ГАМК<sub>B</sub> рецепторы связаны с G-белками и вовлечены в синаптическое торможение, долгосрочное потенцирование в гиппокампе, медленный волновой сон, расслабление мышц и антиноцицепцию [35]. В центральной нервной системе пресинаптически расположенные ГАМК<sub>B</sub> рецепторы подавляют высвобождение нейротрансмиттеров, угнетая чувствительные к напряжению Ca<sup>2+</sup> каналы, снижая содержание кальция внутри клетки и увеличивая содержания внеклеточного калия. Постсинаптическая стимуляция ГАМК<sub>B</sub> рецепторов вызывает ингибирование аденилатциклазы через белок Gi, а также активацию калиевых каналов типа Kir3 высвобождаемыми субъединицами Gβγ. ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы также способны напрямую взаимодействовать с факторами транскрипции и могут регулировать транскрипции генов при стимуляции [36].

### Роль ГАМК в центральной регуляции тонуса мускулатуры дыхательных путей

Дыхательный центр расположен в продолговатом мозге и представляет собой сложноорганизованную нейросеть, способную молниеносно реагировать на афферентные раздражители. Именно в дыхательном центре расположены нейроны, генерирующие тониче-

скую активность мышц, обеспечивающих поддержание достаточного их тонуса во время бодрствования и сна. Моторная составляющая нейросети, иннервирующей дыхательные пути, возникает от двойного ядра языкоглоточного нерва и от дорсального моторного ядра блуждающего нерва. Из этих двух групп нейронов дыхательные вагальные преганглионарные нейроны играют большую роль в создании холинергического оттока в гладкие мышцы дыхательных путей, секреторные железы и кровеносные сосуды [35].

Активность респираторных вагальных преганглионарных нейронов и холинергической импульсации в дыхательных путях зависят от афферентных сигналов из дыхательных путей и может изменяться за счет входных сигналов от вагусных афферентных волокон в ядро tractus solitarius (NTS). В NTS сигналы обрабатываются и затем отправляются в связанные с дыхательными путями преганглионарные нейроны. Из этих преганглионарных нейронов холинергический сигнал направляется к эффекторным системам трахеобронхиального типа, то есть в сосудистую сеть дыхательных путей, подслизистые железы и гладкую и поперечнополосатую мускулатуру через эфферентные нисходящие волокна и интрамуральные ганглии дыхательных путей [35]. В исследованиях было показано, что фармакологическая блокада ГАМК-рецепторов в пределах двойного ядра увеличивала активность предполагаемых респираторных вагальных преганглионарных волокон и тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей. Таким образом активность вагальных преганглионарных волокон находится под тоническим ГАМКергическим торможением [36].

В исследовании D.Bensmail et al. [37] баклофен, агонист ГАМК<sub>B</sub> рецепторов, вводили интратекально, в результате чего у пациентов наблюдалось увеличение ингибирования тонического сокращения, снижение тонуса верхних дыхательных путей и усугубление респираторных нарушений во сне.

#### ГАМКергические рецепторы в лёгких

ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub> рецепторы были фармакологически идентифицированы на пресинаптической стороне постганглионарных парасимпатических нервов легких, где при этом ГАМК<sub>A</sub> рецепторы опосредуют высвобождение ацетилхолина, а ГАМК<sub>B</sub> рецепторы опосредуют ингибирование высвобождения ацетилхолина. Поэтому эндогенный ГАМК может действовать на холинергические нейроны через эти рецепторы, регулируя тонус и секрецию в дыхательных путях [38]. Было продемонстрировано, что ГАМК способна воздействовать на нейрональный ответ в дыхательных путях, ингибируя нейронально-идущую холинергическую бронхоконстрикцию, но не влияет на сокращение в ответ на экзогенный ацетилхолин [39].

Распределение ГАМК в лёгком млекопитающих неоднородно, больше ГАМК наблюдается в проксимальной и средней части лёгкого, а самая низкая

концентрация отмечается в периферических отделах, что связано с особенностями распределения нервных волокон. Предпринимались неоднократные попытки выделения ГАМК вне центральной нервной системы, в том числе в лёгких. Хотя эти исследования обнаружили повсеместную экспрессию многих субъединиц ГАМК-рецепторов, какие конкретно клеточные компоненты этих тканей экспрессировали субъединицы ГАМК-рецептора не известно, поскольку образцы брались из целого органа [41–44]. Недавние исследования обнаружили мРНК, кодирующую  $\alpha 4$ -,  $\alpha 5$ -,  $\beta 3$ -,  $\delta$ -,  $\gamma 1$ -,  $\gamma 3$ -,  $\pi$ - и  $\theta$ -субъединицы ГАМК<sub>A</sub>, которая была выделена из нативных гладкомышечных клеток человека и морской свинки, и из культивируемых клеток гладкой мускулатуры человека. На уровне белка были идентифицированы  $\alpha 4$ -,  $\alpha 5$ -,  $\beta 3$ - и  $\gamma 2$ -субъединицы ГАМК<sub>A</sub>. В эксперименте мусцимол, специфический агонист ГАМК<sub>A</sub> рецепторов, не влиял на величину или время достижения пикового сократительного эффекта в ответ на субстанцию Р. Кроме того он напрямую ослаблял вызванное тахикинином сокращение в кольцах трахеи морских свинок, которое ингибировалось селективным антагонистом ГАМК<sub>A</sub> габазином. Мусцимол также ослаблял сокращение, вызванное альтернативным сократительным агонистом гистамином. Эти результаты демонстрируют, что функциональные рецепторы ГАМК<sub>A</sub> экспрессируются на гладкомышечных клетках. В нервных тканях активация рецептора ГАМК<sub>A</sub> в зрелых нейронах вызывает внутренний хлоридный ток (приток ионов хлора в клетку) и мембранную гиперполяризацию. В клетках гладких мышц дыхательных путей, гиперполяризация мембран является одним из механизмов, который способствует снижению внутриклеточного кальция и снижению мышечного тонуса. Проникновение хлоридов через ГАМК-мембрану, сопровождающее активацию ГАМК<sub>A</sub> рецепторов, способствует снижению тонуса дыхательных путей и концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ . При этом, соответственно, уменьшается связывание  $\text{Ca}^{2+}$  с белком кальмодулином, что понижает кальмодулин-зависимую активацию киназы лёгких цепей миозина (КЛЦМ), в результате чего сниженное фосфорилирование КЛЦМ уменьшает взаимодействие актина и миозина, и вызывает расслабление мышцы [44].

Известно, что ГАМК<sub>B</sub>-специфические агонисты снижают чувствительность дыхательных путей к различным бронхоконстрикторам, модулируя пресинаптическое высвобождение ацетилхолина из парасимпатических нервов [45, 46]. С другой стороны, агонист рецептора ГАМК<sub>B</sub> баклофен, может ухудшать реакцию дыхательных путей после введения метахолина пациентам с астмой [47]. Это парадоксальное усиление баклофеном чувствительности дыхательных путей демонстрирует наличие постганглионарных функциональных рецепторов ГАМК<sub>B</sub> в гладкой мускулатуре дыхательных путей, которые, будучи связанными с белком Gi, ингибируют аденилатциклазу и

ослабляют расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей [48]. В 2006 году Y.Osawa et al. [49] экспрессировали функциональные ГАБА<sub>В</sub> рецепторы в гладкомышечных клетках, обе субъединицы ГАМКBR1 и ГАМК<sub>В</sub>R2 были обнаружены на уровне мРНК и белка.

Помимо гладкой мускулатуры дыхательных путей, рецепторы ГАМК были обнаружены и в эпителии дыхательных путей. Результаты показали, что GAD65/67 и несколько типов субъединиц ГАМК<sub>А</sub> рецепторов были экспрессированы в линиях эпителиальных клеток бронхов человека (BEAS-2B), эпителиальных клетках человека II типа (клетки A549), первичных эпителиальных клетках малых дыхательных путей человека (SAECs) и в ткани легких мыши. Профили экспрессии GAD65/67 и GABAAR в клетках BEAS-2B были сходны с таковыми в ткани легких мыши. В анализах были обнаружены мРНК, кодирующие GAD67 и  $\alpha 2$ ,  $\beta 2$  и  $\rho$  субъединицы ГАМК<sub>А</sub> рецепторов в клетках BEAS-2B. Эти результаты свидетельствуют о том, что молекулы, связанные с ГАМКергической передачей сигналов, экспрессируются в эпителиальных клетках дыхательных путей.

Конфокальная микроскопия окрашенных тканей показала, что GAD65/67 экспрессировались во всех эпителиальных клетках бронхов, но только в некоторых альвеолярных эпителиальных клетках. Субъединицы ГАМК<sub>А</sub>-рецепторов  $\beta 2$  или  $\beta 3$  были выражены на апикальной мембране нескольких эпителиальных клеток дыхательных путей и некоторых альвеолярных эпителиальных клетках. Эти результаты доказывают, что при нормальных условиях ГАМК рецепторы и возможность продукции ГАМК существует в эпителии дыхательных путей, хотя и в небольших количествах, тем самым образуя полную ГАМКергическую систему.

Кроме того, авторами было показано, что ГАМК в эпителии дыхательных путей является возбуждающим нейромедиатором, вызывая деполяризацию клетки. Экспрессия GAD в цитозоле и ГАМК<sub>А</sub> в мембранах эпителия дыхательных путей значительно увеличивалась, когда мыши были предварительно сенсibilизированы, а затем подвергнуты действию овальбумина. Интраназальное применение селективных ингибиторов ГАМК<sub>А</sub> рецепторов подавляют гиперплазию бокаловидных клеток и гиперпродукцию слизи, вызванную овальбумином или IL-13 у мышей [50].

В другом исследовании было продемонстрировано, что функциональные рецепторы ГАМК<sub>В</sub> экспрессируются в эпителии дыхательных путей как человека, так и морских свинок, и в культивируемых эпителиальных клетках дыхательных путей. Субъединицы ГАМК<sub>В</sub>R1 и ГАМК<sub>В</sub>R2 были обнаружены на уровне мРНК и белка. Агонист ГАМК<sub>В</sub> рецепторов баклофен

ингибировал активность аденилатциклазы и индуцировал фосфорилирование ERK, которое предотвращалось предварительной обработкой культивируемых клеток токсином коклюша, подтверждая классическую связь рецептора ГАМК<sub>В</sub> с сигнальными путями Gi белка в этих клетках. Кроме того, фермент GAD65/67, который синтезирует ГАМК, также был обнаружен в эпителии дыхательных путей на уровне мРНК и белка [50].

### Заключение

Представленные данные демонстрируют участие ГАМКергической регуляции в поддержании тонуса мускулатуры дыхательных путей на разных уровнях. В дыхательном центре ГАМК – это классический тормозный нейромедиатор, контролирующий тоническое сокращение дыхательной мускулатуры. Агонисты ГАМК способствуют усилению ГАМКергического торможения и развитию обструктивной патологии верхних дыхательных путей. Физиологическая роль ГАМК за пределами центральной нервной системы не менее важна. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что существует аутокринно-паракринная ГАМКергическая система в легких. В исследованиях показано, что агонисты ГАМК расслабляют гладкую мускулатуру дыхательных путей, что указывает на прорелаксантную роль ГАМК в поддержании тонуса гладких мышц, но с другой стороны, могут вызывать гиперплазию бокаловидных клеток и увеличение образования слизи, способствуя развитию гиперреактивности дыхательных путей. Широкая распространенность ГАМКергической регуляции, с одной стороны, является перспективной мишенью для терапии обструктивных заболеваний органов дыхания, с другой стороны – ГАМК на разных уровнях регуляции оказывает различное влияние на тонус мускулатуры, что требует дальнейших исследований с целью подбора оптимальных способов доставки лекарственных препаратов к клеткам-мишеням.

### 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.

### Источники финансирования

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-315-00108).

### Funding Sources

This study was supported by Russian Foundation for Basic Research (project №18-315-00108).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A. Ligand-Gated Ion Channels // Br. J. Pharmacol. 2011. Vol.164, Suppl.1. P.115–135. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01649\_4.x

2. Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Katz L.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., Williams S.M. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2001. 681 p.
3. Awapara J., Landua A.J., Fuerst R., Seale B. Free gamma-aminobutyric acid in brain // *J. Biol. Chem.* 1950. Vol.187, №1. P.35–39.
4. Roberts. E., Frankel S., Harman P.J. Amino acids of nervous tissue // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1950. Vol.74, №2. P.383–387.
5. Bazemore A., Elliott K.A., Florey E. Factor I and gamma-aminobutyric acid // *Nature.* 1956. Vol.178, №4541. P.1052–1053. doi: 10.1038/1781052a0
6. Bazemore A.W., Elliot K.A., Florey E. Isolation of factor I // *J. Neurochem.* 1957. Vol.1, №4. P.334–339.
7. Kravitz E.A., Kuffler, S.W., Potter D.D. Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in Crustacea. III. Their Relative Concentrations in Separated Motor and Inhibitory Axons // *J. Neurophysiol.* 1963. Vol.26. P.739–751. doi: 10.1152/jn.1963.26.5.739
8. Otsuka M., Iversen, L.L., Hall Z.W., Kravitz E.A. Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1966. Vol.56, №4. P.1110–1115. doi: 10.1073/pnas.56.4.1110
9. Krnjevic K., Schwartz S. The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurones // *Exp. Brain Res.* 1967. Vol.3, №4. P.320–336. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-05-01503.1987
10. Hendry S.H., Schwark H.D., Jones E.G., Yan J. Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex // *J. Neurosci.* 1987. Vol.7, №5. P.1503–1519. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-05-01503.1987
11. Beaulieu C. Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the GABA population // *Brain Res.* 1993. Vol.609, №1-2. P.284–292. doi: 10.1016/0006-8993(93)90884-p
12. Dykes R.W., Landry P., Metherate R., Hicks T.P. Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shaping receptive fields of cortical neurons // *J. Neurophysiol.* 1984. Vol.52, №6. P.1066–1093. doi: 10.1152/jn.1984.52.6.1066
13. Bolz J., Gilbert C.D. Generation of end-inhibition in the visual cortex via interlaminar connections // *Nature* 1986. Vol.320, №6060. P.362–365. doi:10.1038/320362a0
14. Connors B.W., Malenka R.C., Silva L.R. Two inhibitory postsynaptic potentials, and GABAA and GABAB receptor-mediated responses in neocortex of rat and cat // *J. Physiol.* 1988. Vol.406. P.443–468. doi: 10.1113/jphysiol.1988.sp017390
15. Bernard C., Cossart R., Hirsch J.C., Esclapez M., Ben-Ari Y. What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy? // *Epilepsia.* 2000. Vol.41, №6. P.90–95. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01564.x
16. Tepper J. M., Abercrombie E.D., Bolam J.P. Basal ganglia macrocircuits // *Prog. Brain Res.* 2007. Vol.160. P.3–7. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60001-0
17. Hoover J.E., Strick P.L. Multiple output channels in the basal ganglia // *Science.* 1993. Vol.259, №5096. P.819–821. doi: 10.1126/science.7679223
18. Sommer M. A. The role of the thalamus in motor control // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003. Vol.13, №6. P.663–670. doi: 10.1016/j.conb.2003.10.014
19. Hikosaka O. GABAergic output of the basal ganglia // *Prog. Brain Res.* 2007. Vol.160. P.209–226. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60012-5
20. Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. 1200 p.
21. Kaufman D.L., Houser C.R., Tobin A.J. Two forms of the gamma-aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions // *J. Neurochem.* 1991. Vol.56, №2. P.720–723. doi: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08211.x
22. Kanaani J., Lissin D., Kash S. F., Baekkeskov S. The Hydrophilic Isoform of Glutamate Decarboxylase, GAD67, Is Targeted to Membranes and Nerve Terminals Independent of Dimerization With the Hydrophobic Membrane-Anchored Isoform, GAD65 // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol.274, №52. P.37200–37209. doi: 10.1074/jbc.274.52.37200
23. Fykse E.M., Fonnum F. Uptake of gamma-aminobutyric acid by a synaptic vesicle fraction isolated from rat brain // *J. Neurochem.* 1988, Vol.50, №4. P.1237–1242. doi: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb10599.x
24. Kish P.E., Fischer-Bovenkerk C., Ueda T. Active transport of gamma-aminobutyric acid and glycine into synaptic vesicles // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. Vol.86, №10. P.3877–3881. doi: 10.1073/pnas.86.10.3877
25. Hell J.W., Maycox P.R., Jahn R. Energy dependence and functional reconstitution of the gamma-aminobutyric acid carrier from synaptic vesicles // *J. Biol. Chem.* 1990. Vol.265, №4. P.2111–2117.
26. Gasnier B. The loading of neurotransmitters into synaptic vesicles // *Biochimie.* 2000. Vol.82, №4. P.327–337. doi: 10.1016/s0300-9084(00)00221-2
27. Aubrey K.R. Presynaptic control of inhibitory neurotransmitter content in VIAAT containing synaptic vesicles // *Neurochem. Int.* 2016. Vol.98. P.94–102. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.002

28. Lodish H., Berk A., Zipursky S.L. Molecular Cell Biology. 4th edition. New York: W.H. Freeman; 2000. 1184 p.
29. Jin Xiao-Tao, Galvan A., Wichmann T., Smith Y. Localization and Function of GABA Transporters GAT-1 and GAT-3 in the Basal Ganglia // *Syst. Neurosci.* 2011. Vol.5. P.63. doi: 10.3389/fnsys.2011.00063
30. Besedovsky H.O., Rey A.D. Physiology of Psychoneuroimmunology: A Personal View // *Brain. Behav. Immun.* 2007. Vol.21, №1. P.34–44. doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.008
31. Melone M., Ciappelloni S., Conti F. Plasma membrane transporters GAT-1 and GAT-3 contribute to heterogeneity of GABAergic synapses in neocortex // *Front. Neuroanat.* 2014. Vol.8. P.72. doi: 10.3389/fnana.2014.00072
32. Zhou Y., Danbolt N. GABA and Glutamate Transporters in Brain // *Front. Endocrinol.* 2013. Vol.4. P.165. doi: 10.3389/fendo.2013.00165
33. Beenhakker M.P., Huguenard J.R. Astrocytes as Gatekeepers of GABAB Receptor Function // *J. Neurosci.* 2010. Vol.30, №45. P.15262–15276. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3243-10.2010
34. Schousboe A., Waagepetersen H.S. GABA: homeostatic and pharmacological aspects // *Prog. Brain Res.* 2007. Vol.160. P.9–19. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60002-2
35. Osawa Y., Xu D., Sternberg D., Sonett J.R., D'Armiento J., Panettieri R.A., Emala C.W. Functional expression of the GABAB receptor in human airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006. Vol.291, №5. P.923–931. doi: 10.1152/ajplung.00185.2006/
36. White J.H., McIlhinney R.A., Wise A., Ciruela F., Chan W.Y., Emson P.C., Billinton A., Marshall F.H. The GABAB receptor interacts directly with the related transcription factors CREB2 and ATFx // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000. Vol.97, №25. P.13967–13972. doi: 10.1073/pnas.240452197
37. Bensmail D., Marquer A., Roche N., Godard A., Lofaso F., Quera-Salva M. Pilot study assessing the impact of intrathecal baclofen administration mode on sleep-related respiratory parameters // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012. Vol.93, №1. P.96–99. doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.020
38. Ong J., Kerr D. GABA-receptors in peripheral tissues // *Life Sci.* 1990. Vol.46, №21. P.1489–1501. doi:10.1016/0024-3205(90)90421-m
39. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABAB receptors in the lung // *Trends Pharmacol. Sci.* 1993. Vol.14, №1. P.26–29. doi:10.1016/0165-6147(93)90110-6
40. Perez Fontan J.J., Velloff C.R. Neuroanatomic organization of the parasympathetic bronchomotor system in developing sheep // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1997. Vol.273, №1. P.121–133. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.1.R121
41. Moore C.T., Wilson C.G., Mayer C.A., Acquah S.S., Massari V.J., Haxhiu M.A. A GABAergic inhibitory microcircuit controlling cholinergic outflow to the airways // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol.96, №1. P.260–270. doi: 10.1152/japplphysiol.00523.2003
42. Akinci M.K., Schofield P.R. Widespread expression of GABA(A) receptor subunits in peripheral tissues // *Neurosci. Res.* 1999. Vol.35, №2. P.145–153. doi: 10.1016/S0168-0102(99)00078-4
43. Calver A.R., Medhurst A.D., Robbins M.J., Charles K.J., Evans M.L., Harrison D.C., Stammers M., Hughes S.A., Hervieu G., Couve A., Moss S.J., Middlemiss D.N., Pangalos M.N. The expression of GABA(B1) and GABA(B2) receptor subunits in the CNS differs from that in peripheral tissues // *Neuroscience.* 2000. Vol.100, №1. P.155–170. doi: 10.1016/S0306-4522(00)00262-1
44. Kotlikoff M.I., Kamm K.E. Molecular Mechanisms of Beta-Adrenergic Relaxation of Airway Smooth Muscle // *Annu. Rev. Physiol.* 1996. Vol.58. P.115–141. doi: 10.1146/annurev.ph.58.030196.000555
45. Chapman R.W., Danko G., Rizzo C., Egan R.W., Mauser P.J., Kreutner W. Prejunctional GABA-B inhibition of cholinergic, neurally mediated airway contractions in guinea-pigs // *Pulm. Pharmacol.* 1991. Vol.4, №4. P.218–224. doi: 10.1016/0952-0600(91)90014-T
46. Tohda Y., Ohkawa K., Kubo H., Muraki M., Fukuoka M., Nakajima S. Role of GABA receptors in the bronchial response: studies in sensitized guinea-pigs // *Clin. Exp. Allergy.* 1988. Vol.28, №6. P.772–777. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00289.x
47. Dicipinaitis P.V. Effect of the GABA-agonist baclofen on bronchial responsiveness in asthmatics. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol.12, №4. P.257–260. doi: 10.1006/pupt.1999.0205
48. Billington C.K., Hall I.P., Mundell S.J., Parent J.L., Panettieri R.A.Jr., Benovic J.L., Penn R.B. Inflammatory and contractile agents sensitize specific adenylyl cyclase isoforms in human airway smooth muscle // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999. Vol.21, №5. P.597–606. doi: 10.1165/ajrcmb.21.5.3759
49. Osawa Y., Xu D., Sternberg D., Sonett J.R., D'Armiento J., Panettieri R.A., Emala C.W. Functional expression of the GABAB receptor in human airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006. Vol.291, №5. P.923–931. doi: 10.1152/ajplung.00185.2006
50. Xiang Y.Y., Wang S., Liu M., Hirota, J.A., Li J., Ju, W., Lu, W.-Y. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma // *Nat. Med.* 2007. Vol.13, №7. P.862–867. doi:10.1038/nm1604
51. Olanas M.C., Onali P. GABA(B) Receptor-Mediated Stimulation of Adenylyl Cyclase Activity in Membranes of

Rat Olfactory Bulb // Br. J. Pharmacol. 1999. Vol.126, №3. P.657–664. doi: 10.1038/sj.bjp.0702349

## REFERENCES

1. Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A. Ligand-Gated Ion Channels. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164(Suppl.1):115–135. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01649\_4.x
2. Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Katz L.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., Williams S.M., editors. *Neuroscience*. 2<sup>nd</sup> edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
3. Awapara J., Landua A.J., Fuerst R., Seale B. Free gamma-aminobutyric acid in brain. *J. Biol. Chem.* 1950; 187(1):35–39.
4. Roberts. E., Frankel S., Harman P.J. Amino acids of nervous tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1950; 74(2):383–387.
5. Bazemore A., Elliott K.A., Florey E. Factor I and gamma-aminobutyric acid. *Nature* 1956; 178(4541):1052–1053. doi: 10.1038/1781052a0
6. Bazemore A.W., Elliot K.A., Florey E. Isolation of factor I. *J. Neurochem.* 1957; 1(4):334–339.
7. Kravitz E.A., Kuffler, S.W., Potter D.D. Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in Crustacea. III. Their Relative Concentrations in Separated Motor and Inhibitory Axons. *J. Neurophysiol.* 1963; 26:739–751. doi: 10.1152/jn.1963.26.5.739
8. Otsuka M., Iversen, L.L., Hall Z.W., Kravitz E.A. Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1966; 56(4):1110–1115. doi: 10.1073/pnas.56.4.1110
9. Krnjevic K., Schwartz S. The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurones. *Exp. Brain Res.* 1967; 3(4):320–336. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-05-01503.1987
10. Hendry S.H., Schwark H.D., Jones E.G., Yan J. Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. *J. Neurosci.* 1987; 7(5):1503–1519. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-05-01503.1987
11. Beaulieu C. Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the GABA population. *Brain Res.* 1993; 609(1-2):284–292. doi: 10.1016/0006-8993(93)90884-p
12. Dykes R.W., Landry P., Metherate R., Hicks T.P. Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shaping receptive fields of cortical neurons. *J. Neurophysiol.* 1984; 52(6):1066–1093. doi:10.1152/jn.1984.52.6.1066
13. Bolz J., Gilbert C.D. Generation of end-inhibition in the visual cortex via interlaminar connections. *Nature* 1986; 320(6060):362–365. doi:10.1038/320362a0
14. Connors B.W., Malenka R.C., Silva L.R. Two inhibitory postsynaptic potentials, and GABAA and GABAB receptor-mediated responses in neocortex of rat and cat. *J. Physiol.* 1988; 406:443–468. doi: 10.1113/jphysiol.1988.sp017390
15. Bernard C., Cossart R., Hirsch J.C., Esclapez M., Ben-Ari Y. What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy? *Epilepsia* 2000; 41(6):90–95. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01564.x
16. Tepper J. M., Abercrombie E.D., Bolam J.P. Basal ganglia macrocircuits. *Prog. Brain Res.* 2007; 160:3–7. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60001-0
17. Hoover J.E., Strick P.L. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science.* 1993; 259(5096):819–821. doi: 10.1126/science.7679223
18. Sommer M.A. The role of the thalamus in motor control. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003; 13(6):663–670. doi: 10.1016/j.conb.2003.10.014
19. Hikosaka O. GABAergic output of the basal ganglia. *Prog. Brain Res.* 2007; 160:209–226. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60012-5
20. Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W. editors. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
21. Kaufman D.L., Houser C.R., Tobin A.J. Two forms of the gamma-aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions. *J. Neurochem.* 1991; 56(2):720–723. doi: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08211.x
22. Kanaani J., Lissin D., Kash S. F., Baekkeskov S. The Hydrophilic Isoform of Glutamate Decarboxylase, GAD67, Is Targeted to Membranes and Nerve Terminals Independent of Dimerization With the Hydrophobic Membrane-Anchored Isoform, GAD65. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(52):37200–37209. doi:10.1074/jbc.274.52.37200
23. Fykse E.M., Fonnum F. Uptake of gamma-aminobutyric acid by a synaptic vesicle fraction isolated from rat brain. *J. Neurochem.* 1988; 50(4):1237–1242. doi: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb10599.x
24. Kish P.E., Fischer-Bovenkerk C., Ueda T. Active transport of gamma-aminobutyric acid and glycine into synaptic vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86(10):3877–3881. doi: 10.1073/pnas.86.10.3877
25. Hell J.W., Maycox P.R., Jahn R. Energy dependence and functional reconstitution of the gamma-aminobutyric acid carrier from synaptic vesicles. *J. Biol. Chem.* 1990; 265(4):2111–2117.
26. Gasnier B. The loading of neurotransmitters into synaptic vesicles. *Biochimie* 2000; 82(4):327–337. doi: 10.1016/s0300-9084(00)00221-2
27. Aubrey K.R. Presynaptic control of inhibitory neurotransmitter content in VIAAT containing synaptic vesicles.

*Neurochem. Int.* 2016; 98:94–102. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.002

28. Lodish H., Berk A., Zipursky S.L., editors. *Molecular Cell Biology*. 4<sup>th</sup> edition. New York: W.H. Freeman; 2000.

29. Jin Xiao-Tao, Galvan A., Wichmann T., Smith Y. Localization and Function of GABA Transporters GAT-1 and GAT-3 in the Basal Ganglia. *Syst. Neurosci.* 2011; 5:63. doi: 10.3389/fnsys.2011.00063

30. Besedovsky H.O., Rey A.D. Physiology of Psychoneuroimmunology: A Personal View. *Brain. Behav. Immun.* 2007; 21(1):34–44. doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.008

31. Melone M., Ciappelloni S., Conti F. Plasma membrane transporters GAT-1 and GAT-3 contribute to heterogeneity of GABAergic synapses in neocortex. *Front. Neuroanat.* 2014; 8:72. doi: 10.3389/fnana.2014.00072

32. Zhou Y., Danbolt N. GABA and Glutamate Transporters in Brain. *Front. Endocrinol.* 2013; 4:165. doi: 10.3389/fendo.2013.00165

33. Beenhakker M.P., Huguenard J.R. Astrocytes as Gatekeepers of GABA<sub>B</sub> Receptor Function. *J. Neurosci.* 2010; 30(45):15262–15276. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3243-10.2010

34. Schousboe A., Waagepetersen H.S. GABA: homeostatic and pharmacological aspects. *Prog. Brain Res.* 2007; 160:9–19. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60002-2

35. Osawa Y., Xu D., Sternberg D., Sonett J.R., D'Armiento J., Panettieri R.A., Emala C.W. Functional expression of the GABA<sub>B</sub> receptor in human airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 291(5):L923–931. doi: 10.1152/ajplung.00185.2006/

36. White J.H., McIlhinney R.A., Wise A., Ciruela F., Chan W.Y., Emson P.C., Billinton A., Marshall F.H. The GABA<sub>B</sub> receptor interacts directly with the related transcription factors CREB2 and ATFx. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97(25):13967–13972. doi: 10.1073/pnas.240452197

37. Bensmail D., Marquer A., Roche N., Godard A., Lofaso F., Quera-Salva M. Pilot study assessing the impact of intrathecal baclofen administration mode on sleep-related respiratory parameters. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012; 93(1):96–99. doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.020

38. Ong J., Kerr D. GABA-receptors in peripheral tissues. *Life Sci.* 1990; 46(21):1489–1501. doi:10.1016/0024-3205(90)90421-m

39. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABA<sub>B</sub> receptors in the lung. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993; 14(1):26–29. doi:10.1016/0165-6147(93)90110-6

40. Perez Fontan J.J., Velloff C.R. Neuroanatomic organization of the parasympathetic bronchomotor system in developing sheep. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1997; 273(1):121–133. doi:10.1152/ajpregu.1997.273.1.R121

41. Moore C.T., Wilson C.G., Mayer C.A., Acquah S.S., Massari V.J., Haxhiu M.A. A GABAergic inhibitory microcircuit controlling cholinergic outflow to the airways. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96(1):260–270. doi: 10.1152/jappphysiol.00523.2003

42. Akinci M.K., Schofield P.R. Widespread expression of GABA(A) receptor subunits in peripheral tissues. *Neurosci. Res.* 1999; 35(2):145–153. doi: 10.1016/s0168-0102(99)00078-4

43. Calver A.R., Medhurst A.D., Robbins M.J., Charles K.J., Evans M.L., Harrison D.C., Stammers M., Hughes S.A., Hervieu G., Couve A., Moss S.J., Middlemiss D.N., Pangalos M.N. The expression of GABA(B1) and GABA(B2) receptor subunits in the CNS differs from that in peripheral tissues. *Neuroscience* 2000; 100(1):155–170. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00262-1

44. Kotlikoff M.I., Kamm K.E. Molecular Mechanisms of Beta-Adrenergic Relaxation of Airway Smooth Muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 1996; 58:115–141. doi: 10.1146/annurev.ph.58.030196.000555

45. Chapman R.W., Danko G., Rizzo C., Egan R.W., Mauser P.J., Kreutner W. Prejunctional. GABA-B inhibition of cholinergic, neurallymediated airway contractions in guinea-pigs. *Pulm. Pharmacol.* 1991; 4(4):218–224. doi: 10.1016/0952-0600(91)90014-T

46. Tohda Y., Ohkawa K., Kubo H., Muraki M., Fukuoka M., Nakajima S. Role of GABA receptors in the bronchial response: studies in sensitized guinea-pigs. *Clin. Exp. Allergy* 1988; 28(6):772–777. doi:10.1046/j.1365-2222.1998.00289.x

47. Dicipinigitis P.V. Effect of the GABA-agonist baclofen on bronchial responsiveness in asthmatics. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999; 12(4):257–260. doi: 10.1006/pupt.1999.0205

48. Billington C.K., Hall I.P., Mundell S.J., Parent J.L., Panettieri R.A.Jr., Benovic J.L., Penn R.B. Inflammatory and contractile agents sensitize specific adenylyl cyclase isoforms in human airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 21(5):597–606. doi: 10.1165/ajrcmb.21.5.3759

49. Osawa Y., Xu D., Sternberg D., Sonett J.R., D'Armiento J., Panettieri R.A., Emala C.W. Functional expression of the GABA<sub>B</sub> receptor in human airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 291(5):923–931. doi: 10.1152/ajplung.00185.2006

50. Xiang Y.Y., Wang S., Liu M., Hirota, J.A., Li J., Ju, W., Lu, W.-Y. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2007; 13(7):862–867. doi:10.1038/nm1604

51. Olanas M.C., Onali P. GABA(B) Receptor-Mediated Stimulation of Adenylyl Cyclase Activity in Membranes of Rat Olfactory Bulb. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 126(3):657–664. doi: 10.1038/sj.bjp.0702349

---

**Информация об авторах:**

**Елизавета Григорьевна Шелудко**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

**Денис Евгеньевич Наумов**, канд. мед. наук, зав. лабораторий молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

**Author information:**

**Elizaveta G. Sheludko**, MD, PhD, Junior Staff Scientist, Laboratory of molecular and translational research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

**Denis E. Naumov**, MD, PhD, Head of Laboratory of molecular and translational research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

---

*Поступила 21.02.2020  
Принята к печати 20.03.2020*

*Received February 21, 2020  
Accepted March 20, 2020*

---

УДК 576.54:616.24-092

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-107-117

## РОЛЬ ЭКЗОСОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.С.Целуйко, В.О.Деревянная

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

**РЕЗЮМЕ.** В обзоре литературы представлены современные данные об экзосомах – микроскопических внеклеточных везикулах диаметром 30-180 нанометров, выделяемых в межклеточное пространство клетками органов дыхания. Клетки респираторной системы организма секретируют экзосомы в межклеточное пространство в нормальном состоянии, а также при развитии заболевания. Содержание экзосом зависит от типа клеток и включает в себя мРНК, микроРНК, ДНК и сигнальные белки. Некоторые экзосомальные белки, такие как CD63, CD81, CD9, CD24 и белок теплового шока (Hsp70) являются универсальными и они обычно используются в качестве экзосомальных маркеров. При заболевании органов дыхания, в частности, у больных хронической обструктивной болезнью легких, в экзосомах значительно повышен уровень IL-1 $\beta$  и микроРНК (miR-15b, miR-223, miR-1274a, miR-424, miR-210). Самая распространенная микроРНК, выделенная из ткани лёгких – miR-21, повышение экспрессии которой связано с проявлением симптоматики астмы, идиопатического легочного фиброза и рака легкого. Анализ экзосом позволяет различать легочную и внелегочную формы туберкулеза на основе экзосомальных маркеров, таких как MPT64. Циркулирующие экзосомы стабильны в биологических жидкостях, поэтому анализ экзосомальных микроРНК может характеризовать состояние респираторной системы человека. Данный обзор открывает возможность использовать новые диагностические и терапевтические мишени для различных заболеваний дыхательной системы.

*Ключевые слова:* экзосомы, маркер, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, диагностика, мРНК, микроРНК.

## ROLE OF EXOSOMES IN PATHOGENESIS OF PULMONARY DISEASES (REVIEW)

S.S.Tseluyko, V.O.Derevyannaya

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

**SUMMARY.** The article presents modern data on exosomes – microscopic extracellular vesicles with a diameter of 30-180 nanometers, released into the intercellular space by cells of the respiratory organs. The cells of the body's respiratory system secrete exosomes into the intercellular space in a normal state, as well as during the development of the disease. The concentration of exosomes depends on the type of cell and includes mRNA, miRNAs, DNA and signaling proteins. Some exosomal proteins, such as CD63, CD81, CD9, CD24 and heat shock protein (Hsp70) are universal and they are usually used as exosomal markers. In respiratory diseases, in particular in patients with chronic obstructive pulmonary disease, IL-1 $\beta$  and miRNAs such as miR-15b, miR-223, miR-1274a, miR-424, miR-210 are significantly increased; miR-21 is the most common miRNA isolated from lung tissue, increased expression of this RNA is associated with symptoms of asthma, idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer. Exosome analysis makes it possible to distinguish between pulmonary and extrapulmonary forms of tuberculosis based on exosomal markers such as MPT64. Circulating exosomes are stable in biological fluids; therefore, analysis of exosomal microRNAs may indicate the state of the human respiratory system. This review opens up the possibility of using new diagnostic and therapeutic targets for various diseases of the respiratory system.

*Key words:* exosomes, marker, chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer, diagnosis, mRNA, microRNA.

### Контактная информация

Сергей Семенович Целуйко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: agma.agma@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Sergey S. Tseluyko, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: agma.agma@yandex.ru

### Для цитирования:

Целуйко С.С., Деревянная В.О. Роль экзосом в патогенезе легочных заболеваний (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.107–117. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-107-117

### For citation:

Tseluyko S.S., Derevyannaya V.O. Role of exosomes in pathogenesis of pulmonary diseases (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):107–117 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-107-117

Изучение экзосом с каждым днём становится все актуальнее, так как ведутся исследования, доказывающие роль экзосом и экзосомального содержимого, как новых маркеров в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Экзосомы образуются в результате постоянного ремоделирования и фиброза дыхательных путей, деструкции альвеол (рис. 1 А), что приводит к дыхательной недостаточности и нередко к раку лёгкого [1–3]. Содержание экзосом зависит от типа клеток и включает в себя мРНК, микроРНК, ДНК и белки, такие как аннексины, тетраспанины, молекулы главного комплекса гистосовместимости, белки цитоскелета, ферменты и сигнальные белки [4]. Рост уровня

загрязнения атмосферы и повышение количества курящего населения обуславливает увеличение числа респираторных заболеваний [1]. Хронические заболевания легких могут не вызывать симптомы у больных на протяжении десятилетий, что определяет их позднюю диагностику [5]. Разработка методов ранней диагностики патологии органов дыхания с использованием биомаркеров может изменить эту ситуацию [6–8]. Идеальный биомаркер должен обладать высокой чувствительностью и специфичностью [3, 9]. Анализ содержимого экзосом подходит под данные параметры и может быть внедрен в клиническую практику (рис. 1 Б) [10].

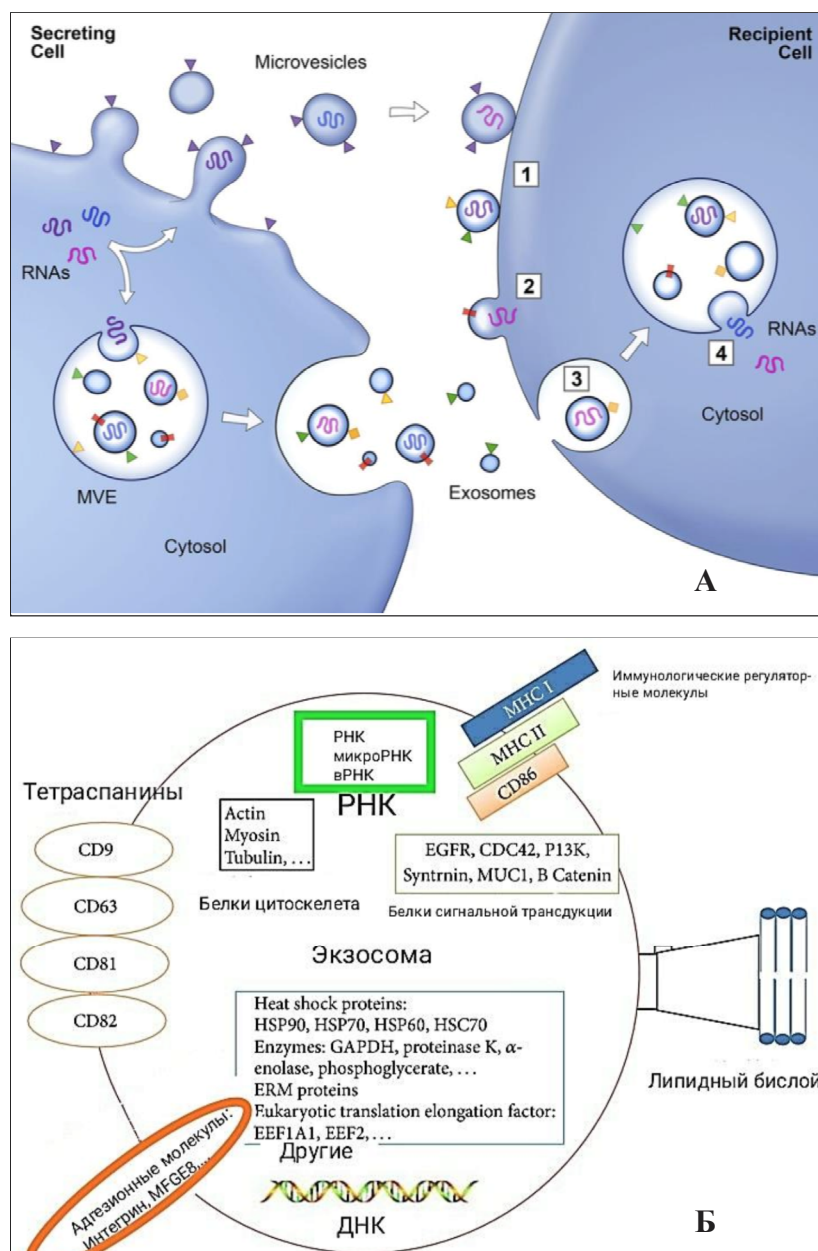


Рис. 1. Структура и содержание экзосом. Экзосомы содержат фосфолипидную двухслойную мембрану из плазматической мембраны (А). Экзосомное содержимое (Б), основанное на типе происхождения клеток, включает мРНК, микроРНК и ДНК, белки, такие как аннексины, тетраспанины, молекулы МНС, цитоскелетные белки, ферменты и белки сигнальной трансдукции [11].

Экзосомы – микроскопические внеклеточные везикулы диаметром 30-180 нанометров (рис. 2), выделяемые в межклеточное пространство клетками различных тканей и органов [5–7, 12]. Внутреннее пространство экзосом имеет цитоплазматическое происхождение [13] и содержит белки, участки ДНК, РНК (в том числе и микро), липиды [2, 7]. Мембрана экзосом образуется в результате впячивания внутрь эндосомальной мембраны [7, 14].

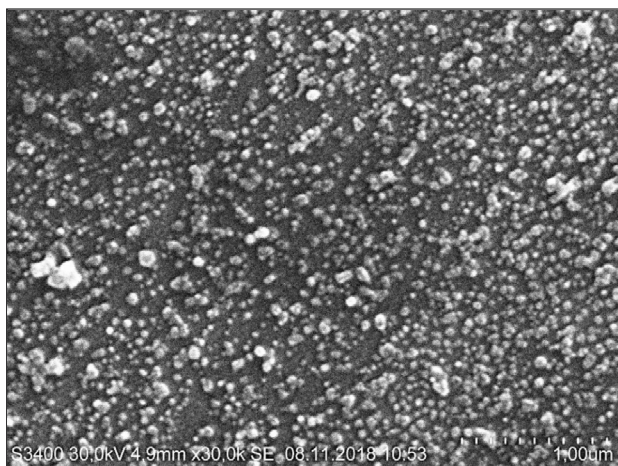


Рис. 2. Препараты экзосом, выделенные из плазмы крови здоровых доноров. Растровая электронная микроскопия. Оригинал авторов. Увеличение: 30000.

Экзосомы имеют сложный состав, различающийся в зависимости от их происхождения: 4563 белков, 194 липидов, 1639 мРНК и 764 микроРНК [13]. Некоторые экзосомальные белки, такие, как CD63, CD81, CD9 и белок теплового шока (Hsp70) являются универсальными, и они обычно используются в качестве экзосомальных маркеров [15]. Циркулирующие экзосомы стабильны в биологических жидкостях [16], поэтому анализ экзосомальных микроРНК может говорить о состоянии клетки-донора и открывает возможность использовать новые диагностические и терапевтические мишени для различных заболеваний дыхательной системы [17]. Также экзосомы способны проходить через гематоэнцефалический барьер и перемещаться в отдаленные ткани, где они сливаются с клеточными мембранами клеток-мишеней, передавая им свое содержимое. Механизмы, вовлеченные в секрецию экзосомы и взаимодействие с клетками-мишенями, пока неясны [13]. Из-за способности обеспечивать межклеточное взаимодействие и передавать информацию клеткам-мишеням экзосомы все чаще рассматриваются как биомаркеры болезней, требующие минимальной инвазивности в процессе забора материала для получения информации от труднодоступных клеток и органов [10, 11].

### ХОБЛ

ХОБЛ – хроническое воспалительное заболевание, образующееся в результате постоянного ремоделирования и фиброза дыхательных путей и деструкции аль-

веол, приводящее к дыхательной недостаточности [18]. Сигаретный дым и другие irritants стимулируют эпителиальные клетки и макрофаги к выделению цитокинов и факторов роста, которые приводят к хроническому воспалению [19]. Экзосомы также играют ключевую роль в регуляции воспаления [20].

Около 1,5% всех случаев ХОБЛ обусловлено дефицитом альфа-1-антитрипсина (ААТ1) [21] – гликопротеина, сывороточного ингибитора трипсина, защищающего легкие от повреждения и воспаления [22]. В эндотелиальных клетках легкого транспорт ААТ1 в альвеолярный эпителий опосредуется экзосомами [23], которые могут быть вовлечены в защиту от воздействия табачного дыма [23]. Также, благодаря паракринным механизмам, опосредуемым экзосомами, эпителием дыхательных путей, может быть выполнен эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), участвующий в ремоделировании и фиброзе мелких дыхательных путей при ХОБЛ [24]. В свою очередь, ЭМП связан с формированием стромальной предраковой ниши [24].

В экзосомах больных ХОБЛ значительно повышен уровень IL-1 $\beta$ , являющегося медиатором воспаления [25, 26], и белков семейства CYR61/CTGF/NOV1(CCN1), выделяющихся эпителием легкого в ответ на сигаретный дым [27]. CCN1 – белок семейства CCN, имеющий множество сигнальных функций, приводящих к повышению выживаемости и ускорению роста, и стимулирующий продукцию медиаторов воспаления, в том числе и IL-8, способный активировать иммунные клетки в паренхиме легких [28, 29]. Кроме того, экзосомы у большинства пациентов с заболеваниями дыхательной системы содержат микроРНК, такие как miR-15b, miR-223, miR-1274a, miR-424, miR-210 [29, 30]. Экспрессия miR-210, например, может увеличиваться в микровезикулах курильщиков, полученных из легочной ткани [31]. Эти везикулы ингибируют аутофагию путем блокировки ATG7 и усиления дифференцировки фибробластов в миофибробласты [30].

О прогрессии заболевания может говорить содержание в экзосомах бронхоальвеолярного лаважа мышечно-специфических микроРНК [32]. Также снижение содержания микроРНК let-7 в экзосомах больных ХОБЛ коррелирует со снижением уровня супрессии опухолевого роста, что обуславливает повышенный риск развития рака легких [33] (табл.1).

### Рак лёгких

Экзосомы, полученные от пациентов с раком легких, как из бронхоальвеолярного лаважа, так и из периферической крови, показывали содержание маркерных РНК [35]. При изучении экзосом больных аденокарциномой легкого получили 12 микроРНК (miR-17-3p, miR-21, miR-106a, miR-146, miR-155, miR-191, miR-192, miR-203, miR-205, miR-210, miR-212, miR-214), наличием которых экзосомы больных людей

отличались от экзосом здоровых доноров [36].

В исследованиях [36] изучены профили микроРНК при немелкоклеточном раке легкого и установлена корреляция между снижением экспрессии miR-21, miR-143, miR-181 и прогнозом для пациента, так как данные РНК вовлечены в инициацию и прогрессию данного заболевания (табл. 2).

Известно, что miR-21-самая распространенная микроРНК, выделенная из ткани лёгких, повышение ее экспрессии связано с проявлением симптоматики астмы, идиопатического легочного фиброза и немелкоклеточного рака легкого. Это антиапоптотическая микроРНК, регулируемая путем EGFR, уровень экспрессии miR-21 коррелирует с уровнем фосфорилирования EGFR [37]. Кроме того, она отвечает за клеточный рост и инвазию путем активации PTEN, которая, в свою очередь, усиливает активность RAS/MEK/ERK и снижает экспрессию проапоптотических белков, таких как Araf1, FasL, RhoB, Pcd4. Также

miR-21 участвует в up-регуляции посредством KRAS при немелкоклеточном раке легкого, и активации MAPK/AP-1 [37, 38].

J.Silva et al. [12] показали различие уровня экзосомальных РНК let-7f и/или miR-30e-3p между группами пациентов с немелкоклеточным раком легкого с резектабельной и нерезектабельной опухолью, уровни экспрессии let-7f, miR-20b и miR-30e-3p у больных были ниже, чем у здоровых доноров (табл. 2).

Семейство let-7 негативно регулируется онкогеном RAS [40], регулирует протоонкогены (KRAS, CDC25a, CDK6, c-MYC, cyclin D, and BCL-2), следовательно, является опухолевым супрессором, контролирует пролиферацию и G1-S переход. Так же ключевую роль играет miR-126 – потенциальный опухолевый супрессор, поскольку обладает антиангиогенными свойствами. Еще miR-126 ингибирует пролиферацию клеток при немелкоклеточном раке легкого (HMPЛ).

Таблица 1

**Ключевые экзосомальные микроРНК при ХОБЛ [34]**

Повышение экспрессии	miR-223, miR-146a, miR-15b (down SMAD7, SMURF2), miR-1274a, miR-145 (SMAD3), miR-29c, miR-126, miR-210 (снижение экспрессии ATG7), miR-155 (воспаление), miR-183, miR-200b, miR-200c; ассоциированные с NFkB: miR-499, miR-133, miR-206; miR-132, miR-212
Снижение экспрессии	miR-181, miR-126, miR-218p – у курильщиков; miR-1, miR-133, miR-206

Таблица 2

**mi-RNA-маркеры рака легкого [39]**

Маркеры для дифференциальной диагностики рака легкого	Прогностические маркеры рака легкого
miR-21, miR-361-3p, miR-625 злокачественная – HMPЛ	miR-23b-3p, miR-10b-5p, miR-21-5p, miR-126 – плохой прогноз рака легкого
miR-99a, miR-451a, miR-143, miR-145, miR-124, miR-214, miR-21, miR-31 доброкачественная форма рака – HMPЛ	miR-1246, miR-21, miR-425, miR-182, miR-541, let7, miR-128 – прогрессирование рака легкого
miR-34-5p, miR-34a, miR-25, miR-191, let-7a, miR-181b-5p, miR-361-5p, miR-10b-5p, miR-320b аденокарцинома и плоскоклеточный рак	miR-21, miR-4257 – плохая выживаемость без прогрессирования
miR-205, miR-320, miR-10b-5p, miR-15b-5p, miR-10b, miR-320b – плоскоклеточный рак	miR-21, miR-155 – возврат опухоли
miR-378a, miR-379, miR-139-5p, miR-200b, miR-181-5p, miR-30a-3p, miR-361-5p – аденокарцинома	miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429, miR-125a-3p, miR-21, miR-106b, miR-93 – метастазирование
miR-17-3p, miR-21, miR-106a, miR-146, miR-155, miR-199, miR-192, miR-203, miR-205, miR-210, miR-212, miR-214, let7b-5p, miR-23a-3p, miR-486-5p HMPЛ у здоровых доноров	miR-10b - метастазы в лимфатические узлы; miR-3168, miR-141, miR-155, miR-1254, miR-574, miR-5p, miR-197, miR-182 – ранняя стадия HMPЛ; miR-411-5p – поздняя стадия HMPЛ
miR-151a-5p, miR-30a-3p, miR-200b-5p, miR-629, miR-100, miR-154-3p, miR-378a, miR-139-5p, miR-379 рак легкого и гранулемы легкого	miR-486, miR-30d, miR-1, miR-499 – длительная выживаемость

## Туберкулез

Каждый год в мире, по данным ВОЗ, регистрируется около 10,4 млн случаев туберкулеза, и около 1,7 млн человек (в том числе 0,4 млн пациентов с ВИЧ) умирают от этой болезни. *Mycobacterium tuberculosis* способна оставаться бездействующей в организме человека в течение многих лет, обуславливая состояние скрытого туберкулеза, из-за чего борьба с заболеванием была длительное время затруднена [41]. Анализ протеома экзосом, полученных из макрофагов инфицированных людей, показал наличие 41 маркерного белка, свойственных живым или мертвым микобактериям *in vitro* [41], в т.ч. антиген SAT-6 (Rv3875), Ag85-комплекс (Rv3804c, Rv1886c и Rv0129c), MPT64 (1980c) и MPT63 (1926c) [11, 17]. Последующие исследования продемонстрировали, что в экзосомах, выделенных из сыворотки пациентов с туберкулезом, находятся двадцать белков микобактерий, включая антигены 85b, BfrB, GlcB и Mpt64 [17]. Некоторые из видов *M. tuberculosis*, обнаруженных в экзосомах, были идентичны в культуре клеток на моделях животных и образцах клинического материала, полученного от человека [42, 43].

Кроме того, анализ экзосом позволяет различать легочную и внелегочную формы туберкулеза на основе экзосомальных маркеров, таких как MPT64 [44], и распознавать активную и скрытую формы заболеваний [44].

В результате исследований в экзосомах, полученных из макрофагов, обработанных фильтратом белков культуры *M. Tuberculosis*, было обнаружено 29 белков, способных стимулировать макрофаги, дендритные клетки и нативные Т-клетки *in vivo*. Это указывает на то, что экзосомы с антигенным содержанием *M. tuberculosis* могут использоваться для разработки вакцин против туберкулеза [43, 45].

*M. Tuberculosis* может индуцировать частичную резистентность к стимуляции интерфероном-гамма в инфицированных макрофагах с помощью липопротеина 19-кДа и комплекса микол-арабиногалактанпептидогликана, связывающегося с Toll-подобным рецептором (TLR)2 на макрофагах [46]. Этот эффект имитируется экзосомами, выделенными из макрофагов, инфицированных *M. Tuberculosis* [47].

## Саркоидоз

Легочный саркоидоз – системное воспалительное заболевание неясной этиологии, характеризующееся формированием неказеозных гранул в легких.

Роль экзосом состоит в активации В- и Т-лимфоцитов, что было доказано увеличением инфильтрации легких данными клетками при повышении продукции легкими экзосом. Помимо этого, экзосомы стимулируют цитокиновый ответ, сходный с воспалительным ответом саркоидоза [48].

Обнаружена связь между гиперэкспрессией белка нейрегулина-1, содержащегося в экзосомах и повыше-

нием клеточной выживаемости и пролиферации [48].

Экзосомы бронхоальвеолярного лаважа больных легочным саркоидозом содержат Th1-подобные цитокины [47], такие как IFN $\gamma$ , а также IL-13, что приводит к воспалению при саркоидозе [48].

## Бронхиальная астма

Астма – хроническое гетерогенное заболевание, основой которого является воспалительный процесс и бронхиальная гиперреактивность дыхательных путей с участием разнообразных клеточных элементов, включая тучные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты [49].

Экзосомы играют большую роль в стимулировании воспаления, так как в экзосомах больных астмой, полученных из бронхоальвеолярного лаважа, было обнаружено повышенное содержание CD81, CD36 и HLA-DR [49]. CD36, в свою очередь, является мембранным гликопротеином, активируемым токоферол-ами  $\alpha$  и  $\gamma$ , моделирующим воспаление путем активации TLR4 (toll-like receptor 4) и TLR6 [40]. Кроме того, в экзосомах больных астмой были обнаружены лейкотриены и IL-8, что стимулировало воспаление в тканях-мишенях [51].

## Идиопатический легочный фиброз

Идиопатический легочный фиброз имеет медиану выживаемости 2-3 года [52]. В экзосомах пациентов наблюдается снижение антифибротических микроРНК, таких как miR-141 и повышение уровня фиброгенных микроРНК, таких как miR-7 [53]. Существует корреляция между развитием болезни и нарушением равновесия данных микроРНК [53].

## Муковисцидоз

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания [40]. Экзосомы больных, в отличие от экзосом здоровых доноров, содержат пролил-эндопептидазу – фермент, необходимый для производства из коллагена пептида Pro-Gly-Pro (PGP), хемоаттрактанта нейтрофилов, играющего роль в ремоделировании дыхательных путей и воспалении [54], влияние может быть усилено липополисахаридами бактерий, действующих через TLR4. Образцы мокроты у пациентов с муковисцидозом, имеющих стойкую бактериальную инфекцию, демонстрируют присутствие экзосом с повышенным уровнем пролил-эндопептидазы, по сравнению со здоровыми донорами, что способно приводить к сильному воспалению [52].

## Заключение

Таким образом, анализ научной литературы свидетельствует о вполне доказанной роли экзосом в качестве новых маркеров в патогенезе заболеваний органов дыхания. Анализ содержимого тканевых и плазменных

экзосом, несомненно, может быть использован при диагностике и определении тактики лечения пациентов с бронхолегочной патологией, в частности, ХОБЛ, рака легкого и других болезней дыхательной системы. Доказанную эффективность применения экзосом для диагностики и определения стадии или факта прогрессии заболевания, определения схемы и результативности лечения еще покажут дальнейшие исследования. В будущем ожидается, что экзосомы станут признанным участником жидких биопсий в клинической практике

благодаря их диагностическим и прогностическим свойствам.

#### **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. Burney P., Jithoo A., Kato B. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty a BOLD analysis // *Thorax*. 2014. Vol.69, №5, P.465–473. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460
2. Choi D.S., Kim D.K., Kim Y.K., Gho Y.S. Proteomics, transcriptomics, and lipidomics of exosomes and ectosomes // *Proteomics*. 2013. Vol.13, №10-11. P.1554–1571. doi: 10.1002/pmic.201200329
3. McVey M.J., Spring C.M., Semple J.W., Maishan M., Kuebler W.M. Microparticles as biomarkers of lung disease: enumeration in biological fluids using lipid bilayer microspheres // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016. Vol.310, №9. P.802–814. doi: 10.1152/ajplung.00369.2015
4. Ryu A., Kim D.H., Kim E., Lee M.Y. The Potential Roles of Extracellular Vesicles in Cigarette Smoke-Associated Diseases // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018. P.1–8. doi: 10.1155/2018/4692081
5. Pant S., Hilton H., Burczynski M. E. The multifaceted exosome: Biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities // *Biochem. Pharmacol.* 2012. Vol.83, №11. P.1484–1494. doi: 10.1016/j.bcp.2011.12.037
6. Emerging Concepts of Tumor Exosome – Mediated Cell-Cell Communication / H.-G.Zhang, ed. // New York: Springer, 2013. doi: 10.1007/978-1-4614-3697-3
7. Деревянная В.О., Целуйко С.С. Выделение и идентификация микровезикул и экзосом, выделенных из эмбриональных клеток крысы // *Биологический журнал: эл. научный журнал*. 2019. №3(3). doi: 10.32743/2658-6460.2019.3.3.90
8. Ayers L., Kohler M., Harrison P., Sargent I., Dragovic R., Schaap M., Nieuwland R., Brooks S.A., Ferry B. Measurement of circulating cell derived microparticles by flow cytometry: sources of variability within the assay // *Thromb. Res.* 2011. Vol.127, №4. P.370–377. doi: 10.1016/j.thromres.2010.12.014
9. Cross L.J., Matthay M.A. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury // *Crit. Care Clin.* 2011. Vol.27. P. 355–377. doi: 10.1016/j.ccc.2010.12.005
10. Cheng L., Sharples R.A., Scicluna B.J., Hill A.F. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood // *J. Extracell. Vesicles*. 2014. Vol.3. doi: 10.3402/jev.v3.23743
11. Alipoor S., Mortaz E., Garssen J., Movassaghi M., Mirsaeidi M., Adcock I.M. Exosomes and Exosomal miRNA in Respiratory Diseases // *Mediators Inflamm.* 2016. Vol.2016. Article ID 5628404. doi: 10.1155/2016/5628404
12. Silva J., García V., Zaballos A., Provencio M., Lombardía L., Almonacid L., García J.M., Domínguez G., Peña C., Diaz R., Herrera M., Varela A., Bonilla F. Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol.37, №3. P.617–623. doi: 10.1183/09031936.00029610
13. Février B., Raposo G. Exosomes. Endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004. Vol.16, №4. P.415–421. doi: 10.1016/j.ceb.2004.06.003
14. Гусаченко О. Н., Зенкова М. А., Власов В.В. Нуклеиновые кислоты экзосом: маркеры заболеваний и молекулы межклеточной коммуникации // *Биохимия*. 2013. Т.78, №1. С.5–13.
15. Tickner J.A., Urquhart A.J., Stephenson S.-A., Richard D.J., O’Byrne K.J. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer // *Front. Oncol.* 2014. Vol.4. P.127. doi: 10.3389/fonc.2014.00127
16. Bhatnagar S., Schorey J.S. Exosomes released from infected macrophages contain *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids and are proinflammatory // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol.282, №35. P.25779–25789. doi: 10.1074/jbc.M702277200
17. Anand P.K., Anand E., Bleck C.K.E., Anes E., Griffiths G. Exosomal hsp70 induces a pro-inflammatory response to foreign particles including mycobacteria // *PLoS One*. 2010. Vol.5, №4. e10136. doi: 10.1371/journal.pone.0010136
18. Moon H.G., Zheng Y., An C.H., Kim Y.K., Jin Y. CCN1 secretion induced by cigarette smoking extracts augments IL-8 release from bronchial epithelial cells // *PLoS One*. 2013. Vol.8, №7. e68199. doi: 10.1371/journal.pone.0068199
19. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms // *Eur. Respir. J.* 2003. Vol.22, №4. P.672–688. doi: 10.1183/09031936.03.00040703

20. Takahashi T., Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol.9. P.303–314. doi: 10.2147/COPD.S38931
21. Beatriz S.P., Acquierb M.F., Joveb O.L., Giugnob E., Paceb S., Livellaraa B., Legala S., Oyhamburua J., Saeza M.S. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients: A Cross-Sectional Study // *Arch. Bronconeumol.* 2015. Vol.51, №11. P. 539–543. doi: 10.1016/j.arbr.2015.09.013
22. Lockett A., Brown M.B, Santos-Falcon N., Rush N., Oueini H., Oberle A., Bolanis E., Fragoso M., Petrusca D., Serban K., Schweitzer K., Presson R., Campos M., Petrache I. Active trafficking of alpha 1 antitrypsin across the lung endothelium // *PLoS One.* 2014. Vol.9, №4. e93979. doi: 10.1371/journal.pone.0093979
23. Sohal S.S., Walters E.H. Role of epithelial mesenchymal transition (EMT) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Res.* 2013. Vol.14, article 120. doi: 10.1186/1465-9921-14-120
24. Barnes P.J., Adcock I.M. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a lethal association // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol.184, №8. P.866–867. doi: 10.1164/rccm.201108-1436ED
25. Chung K.F., Adcock I.M. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol.31, №6. P.1334–1356. doi: 10.1183/09031936.00018908
26. Moon H.G. Kim S.H., Gao J., Quan T., Qin Z., Osorio J.C., Rosas I.O., Wu M., Tesfaigzi Y., Jin Y. CCN1 secretion and cleavage regulate the lung epithelial cell functions after cigarette smoke // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014. Vol.307, №4. P.326–337. doi: 10.1152/ajplung.00102.2014
27. Leu S.J., Sung J., Chen M., Chen C., Cheng J., Wang T., Wang J. The matricellular protein CCN1 suppresses lung cancer cell growth by inducing senescence via the p53/p21 pathway // *J. Cell. Biochem.* 2013. Vol.114, №9. P.2082–2093. doi: 10.1002/jcb.24557
28. Perbal B. CCN proteins: multifunctional signalling regulators // *Lancet.* 2004. Vol.363, №9402. P.62–64. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15172-0
29. Fujita Y., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Kosaka N., Yoshioka Y., Kadota T., Hara H., Kuwano K., Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis // *J. Extracell. Vesicles.* 2015. Vol.4. P.28388. doi: 10.3402/jev.v4.28388
30. Osei E.T., Florez-Sampedro L., Timens W., Postma D.S., Heijink I.H. Unravelling the complexity of COPD by microRNAs: it's a small world after all // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol.46, №3. P.807–818. doi: 10.1183/13993003.02139-2014
31. Fujita Y., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Kosaka N., Yoshioka Y., Kadota T., Hara H., Kuwano K., Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis // *J. Extracell. Vesicles.* 2015. Vol.4. P.28388. doi: 10.3402/jev.v4.28388
32. Shapiro S.D. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol.150, №6 (Pt2). S160–164. doi: 10.1164/ajrccm/150.6\_Pt\_2.S160
33. Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K., Tomida S., Osada H., Endoh H., Harano T., Yatabe Y., Nagino M., Nishimura Y., Mitsudomi T., Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival // *Cancer Res.* 2004. Vol.64, №11. P.3753–3756. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0637
34. Salimian J., Mirzaei H., Moridikia A., Harchegani A.B., Sahebkar A., Salehi H. Chronic obstructive pulmonary disease: MicroRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers // *J. Res. Med. Sci.* 2018. Vol.23. P.27. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_1054\_17
35. Rescusa P., Taverna S., Pucci M., Durendez E., Calabuig S., Manca P., Serrano M.J., Sober L., Pauwels P., Russo A., Rolfo C. Exosomes as diagnostic and predictive biomarkers in lung cancer // *J. Thorac. Dis.* 2017. Vol.9(Suppl.13):S1373–S1382. doi: 10.21037/jtd.2017.10.67
36. Rabinowits G., Gerçel-Taylor C., Day J.M., Taylor D.D., Kloecker G. H. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* 2009. Vol.10, №1. P.42–46. doi: 10.3816/CLC.2009.n.006
37. Seike M., Goto A., Okano T., Bowman E., Schetter A., Horikawa I., Mathe E., Jen J., Yang P., Sugimura H., Gemma A., Kudoh S., Croce C., Harris C. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol.106, №29. P.12085–12090. doi: 10.1073/pnas.0905234106
38. Hatley M.E., Patrick D.M., Garcia M.R., Richardson J.A., Bassel-Duby R., Rooij E., Olson E.N. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21 // *Cancer Cell.* 2010. Vol.18, №3. P.282–293. doi: 10.1016/j.ccr.2010.08.013
39. Chen R., Xu X, Qian Z., Zhang C., Niu Y., Wang Z., Sun J., Zhang X., Yu Y. The biological functions and clinical applications of exosomes in lung cancer // *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. Vol.76. P.4613–4633. doi: 10.1007/s00018-019-03233-y
40. Asef A., Mortaz E., Jamaati H., Velayati A. Immunologic Role of Extracellular Vesicles and Exosomes in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis // *Tanaffos.* 2018. Vol.17. №2. P.66–72.
41. Velayati A.A., Abeel T., Shea T., Zhavnerko G.K., Birren B., Cassell G.H., Earl A.M., Hoffner S., Farnia P. Pop-

- ulations of latent *Mycobacterium tuberculosis* lack a cell wall: isolation, visualization, and whole-genome characterization // *Int. J. Mycobacteriol.* 2016. Vol.5, №1. P.66–73. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.12.001
42. Tufekci K.U., Oner M.G., Meuwissen R.L.J., Genc S. The role of microRNAs in human diseases // *Methods Mol. Biol.* 2014. Vol.1107. P.33–50. doi: 10.1007/978-1-62703-748-849
43. Kruh-Garcia N.A., Wolfe L.M., Dobos K.M. Deciphering the role of exosomes in tuberculosis // *Tuberculosis.* 2015. Vol.95, №1. P.26–30. doi: 10.1016/j.tube.2014.10.010
44. Kruh-Garcia N., Wolfe L., Chaisson L., Worodria W., Nahid P., Schorey J., Davis L., Dobos K. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* peptides in the exosomes of patients with active and latent *M. tuberculosis* infection using MRM-MS // *PLoS One.* 2014. Vol.9, №7. e103811. doi: 10.1371/journal.pone.0103811
45. Beatty W.L., Rhoades E.R., Ullrich H.J., Chatterjee D., Heuser J.E., Russell D.G. Trafficking and release of mycobacterial lipids from infected macrophages // *Traffic.* 2000. Vol.1, №3. P.235–247. doi: 10.1034/j.1600-0854.2000.010306.x
46. Fortune S.M., Solache A., Jaeger A., Hill P.J., Belisle J.T., Bloom B.R., Rubin E.J., Ernst J.D. *Mycobacterium tuberculosis* inhibits macrophage responses to IFN- $\gamma$  through myeloid differentiation factor 88-dependent and -independent mechanisms // *J. Immunol.* 2004. Vol.172, №10. P.6272–6280. doi: 10.4049/jimmunol.172.10.6272
47. Singh P.P., LeMaire C., Tan J.C., Zeng E., Schorey J.S. Exosomes Released from *M. tuberculosis* Infected Cells Can Suppress IFN- $\gamma$  Mediated Activation of Naïve Macrophages // *PLoS One.* 2011. Vol.6, №4. e18564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018564>
48. Qazi K.R., Paredes P.T., Dahlberg B., Grunewald J., Eklund A., Gabrielsson S. Proinflammatory exosomes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis // *Thorax.* 2010. Vol.65, №11. P.1016–1024. doi: 10.1136/thx.2009.132027
49. Admyre C., Bohle B., Johansson S.M., Focke-Tejkl M., Valenta R., Scheynius A., Gabrielsson S. B cell-derived exosomes can present allergen peptides and activate allergen-specific T cells to proliferate and produce TH2-like cytokines // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol.120, №6. P.1418–1424. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.040
50. Huang W., Febbraio M., Silverstein R.L. CD9 tetraspanin interacts with CD36 on the surface of macrophages: a possible regulatory influence on uptake of oxidized low density lipoprotein // *PLoS One.* 2011. Vol.6, №12. e29092. doi: 10.1371/journal.pone.0029092
51. Ley B., Collard H.R., King T.E.Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol.183, №4. P.431–440. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI
52. Minnis P., Kane R., Anglin R., Walsh S., Worrel J., Khan F., Lumsden R., Whitty S., Keane M. Serum exosomes from IPF patients display a fibrotic miRNA profile that correlates to clinical measures of disease severity // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol.46, Suppl.59. Article ID PA3845. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3845
53. Johnson S., Grosshans H., Shingara J., Byrom M., Jarvis R., Cheng A., Labourier E., Reinert K., Brown D., Slack F. RAS is regulated by the let-7 microRNA family // *Cell.* 2005. Vol.120, №5. P.635–647. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.014
54. Szul T., Bratcher P., Fraser K., Kong M., Tirouvanziam R., Ingersoll S., Sztul E., Rangarajan S., Blalock E., Xin Xu. Toll-like receptor 4 engagement mediates prolyl endopeptidase release from airway epithelia via exosomes // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016. Vol.54, №3. P.359–369. doi: 10.1165/rcmb.2015-0108OC

## REFERENCES

1. Burney P., Jithoo A., Kato B. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty a BOLD analysis. *Thorax* 2014; 69(5):465–473. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204460
2. Choi D.S., Kim D.K., Kim Y.K., Gho Y.S. Proteomics, transcriptomics, and lipidomics of exosomes and ectosomes. *Proteomics* 2013; 13(10-11):1554–1571. doi: 10.1002/pmic.201200329
3. McVey M.J., Spring C.M., Semple J.W., Maishan M., Kuebler W.M. Microparticles as biomarkers of lung disease: enumeration in biological fluids using lipid bilayer microspheres. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310(9):L802–L814. doi: 10.1152/ajplung.00369.2015
4. Ryu A., Kim D.H., Kim E., Lee M.Y. The Potential Roles of Extracellular Vesicles in Cigarette Smoke-Associated Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018;1–8. doi: 10.1155/2018/4692081
5. Pant S., Hilton H., Burczynski M. E. The multifaceted exosome: Biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 83(11):1484–1494. doi: 10.1016/j.bcp.2011.12.037
6. Zhang H.-G., editor. Emerging Concepts of Tumor Exosome – Mediated Cell-Cell Communication. New York: Springer; 2013. doi: 10.1007/978-1-4614-3697-3.
7. Derevyannaya V.O., Tseluyko S.S. Isolation and identification microvesicles and exosomes from embrional rat's cell. *Biologicheskii zhurnal* 2019; (3) (in Russian). doi: 10.32743/2658-6460.2019.3.3.90
8. Ayers L., Kohler M., Harrison P., Sargent I., Dragovic R., Schaap M., Nieuwland R., Brooks S.A., Ferry B. Measurement of circulating cell derived microparticles by flow cytometry: sources of variability within the assay. *Thromb. Res.*

2011; 127(4):370–377. doi: 10.1016/j.thromres.2010.12.014

9. Cross L.J., Matthay M.A. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin.* 2011; 27:355–377. doi: 10.1016/j.ccc.2010.12.005

10. Cheng L., Sharples R.A., Scicluna B.J., Hill A.F. Exosomes provide a protective and enriched source of miRNA for biomarker profiling compared to intracellular and cell-free blood. *J. Extracell. Vesicles* 2014; 3. doi: 10.3402/jev.v3.23743

11. Alipoor S., Mortaz E., Garssen J., Movassaghi M., Mirsaeidi M., Adcock I.M. Exosomes and Exosomal miRNA in Respiratory Diseases. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016:5628404. doi: 10.1155/2016/5628404

12. Silva J., García V., Zaballos A., Provencio M., Lombardía L., Almonacid L., García J.M., Domínguez G., Peña C., Diaz R., Herrera M., Varela A., Bonilla F. Vesicle-related microRNAs in plasma of nonsmall cell lung cancer patients and correlation with survival. *Eur. Respir. J.* 2011; 37(3):617–623. doi: 10.1183/09031936.00029610

13. Février B., Raposo G. Exosomes. Endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16(4):415–421. doi: 10.1016/j.ceb.2004.06.003

14. Gusachenko O.N., Zenkova M.A., Vlasov V.V. Nucleic acids in exosomes: Disease markers and intercellular communication molecules. *Biochemistry (Moscow)* 2013; 78(1):1–7. doi: 10.1134/S000629791301001X

15. Tickner J. A., Urquhart A. J., Stephenson S.-A., Richard D. J., O’Byrne K. J. Functions and therapeutic roles of exosomes in cancer. *Front. Oncol.* 2014; 4:127. doi: 10.3389/fonc.2014.00127

16. Bhatnagar S., Schorey J.S. Exosomes released from infected macrophages contain Mycobacterium avium glycopeptidolipids and are proinflammatory. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(35):25779–25789. doi: 10.1074/jbc.M702277200

17. Anand P.K., Anand E., Bleck C.K.E., Anes E., Griffiths G. Exosomal hsp70 induces a pro-inflammatory response to foreign particles including mycobacteria. *PLoS One* 2010; 5(4):e10136. doi: 10.1371/journal.pone.0010136

18. Moon H.G., Zheng Y., An C.H., Kim Y.K., Jin Y. CCN1 secretion induced by cigarette smoking extracts augments IL-8 release from bronchial epithelial cells. *PLoS One* 2013; 8(7):e68199. doi: 10.1371/journal.pone.0068199

19. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22(4):672–688. doi: 10.1183/09031936.03.00040703

20. Takahashi T., Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:303–314. doi: 10.2147/COPD.S38931

21. Beatriz S.P., Acquierb M.F., Joveb O.L., Giugnob E., Paceb S., Livellaraa B., Legala S., Oyhamburua J., Saeza M.S. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in COPD Patients: A Cross-Sectional Study. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51(11):539–543. doi: 10.1016/j.arbr.2015.09.013

22. Lockett A., Brown M.B., Santos-Falcon N., Rush N., Oueini H., Oberle A., Bolanis E., Fragoso M., Petrusca D., Serban K., Schweitzer K., Presson R., Campos M., Petrache I. Active trafficking of alpha 1 antitrypsin across the lung endothelium. *PLoS One* 2014; 9(4):e93979. doi: 10.1371/journal.pone.0093979

23. Sohal S.S., Walters E.H. Role of epithelial mesenchymal transition (EMT) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Res.* 2013;14:120. doi: 10.1186/1465-9921-14-120

24. Barnes P.J., Adcock I.M. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a lethal association. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(8):866–867. doi: 10.1164/rccm.201108-1436ED

25. Chung K.F., Adcock I.M. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur. Respir. J.* 2008; 31(6):1334–1356. doi: 10.1183/09031936.00018908

26. Moon H.G. Kim S.H., Gao J., Quan T., Qin Z., Osorio J.C., Rosas I.O., Wu M., Tesfaigzi Y., Jin Y. CCN1 secretion and cleavage regulate the lung epithelial cell functions after cigarette smoke. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307(4):L326–337. doi: 10.1152/ajplung.00102.2014

27. Leu S.J., Sung J., Chen M., Chen C., Cheng J., Wang T., Wang J. The matricellular protein CCN1 suppresses lung cancer cell growth by inducing senescence via the p53/p21 pathway. *J. Cell. Biochem.* 2013; 114(9):2082–2093. doi: 10.1002/jcb.24557

28. Perbal B. CCN proteins: multifunctional signalling regulators. *Lancet* 2004; 363(9402):62–64. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15172-0

29. Fujita Y., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Kosaka N., Yoshioka Y., Kadota T., Hara H., Kuwano K., Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. *J. Extracell. Vesicles* 2015; 4:28388. doi: 10.3402/jev.v4.28388

30. Osei E.T., Florez-Sampedro L., Timens W., Postma D.S., Heijink I.H. Unravelling the complexity of COPD by microRNAs: it's a small world after all. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(3):807–818. doi: 10.1183/13993003.02139-2014

31. Fujita Y., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Kosaka N., Yoshioka Y., Kadota T., Hara H., Kuwano K., Ochiya T. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. *J. Extracell. Vesicles* 2015; 4:28388. doi: 10.3402/jev.v4.28388

32. Shapiro S.D. Elastolytic metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150(6 Pt 2): S160–164. doi: 10.1164/ajrccm/150.6\_Pt\_2.S160

33. Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K., Tomida S., Osada H., Endoh H., Harano T., Yatabe Y., Nagino M., Nimura Y., Mitsudomi T., Takahashi T. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res.* 2004; 64(11):3753–3756. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0637
34. Salimian J., Mirzaei H., Moridikia A., Harchegani A.B., Sahebkar A., Salehi H. Chronic obstructive pulmonary disease: MicroRNAs and exosomes as new diagnostic and therapeutic biomarkers. *J. Res. Med. Sci.* 2018; 23:27. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_1054\_17
35. Rescusa P., Taverna S., Pucci M., Durendez E., Calabuig S., Manca P., Serrano M.J., Sober L., Pauwels P., Russo A., Rolfo C. Exosomes as diagnostic and predictive biomarkers in lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9(Suppl 13):S1373–S1382. doi: 10.21037/jtd.2017.10.67
36. Rabinowits G., Gerçel-Taylor C., Day J.M., Taylor D.D., Kloecker G.H. Exosomal microRNA: a diagnostic marker for lung cancer. *Clin. Lung Cancer* 2009; 10(1):42–46. doi: 10.3816/CLC.2009.n.006
37. Seike M., Goto A., Okano T., Bowman E., Schetter A., Horikawa I., Mathe E., Jen J., Yang P., Sugimura H., Gemma A., Kudoh S., Croce C., Harris C. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106(29):12085–12090. doi: 10.1073/pnas.0905234106
38. Hatley M.E., Patrick D.M., Garcia M.R., Richardson J.A., Bassel-Duby R., Rooij E., Olson E.N. Modulation of K-Ras-dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21. *Cancer Cell.* 2010; 18(3):282–293. doi: 10.1016/j.ccr.2010.08.013
39. Chen R., Xu X., Qian Z., Zhang C., Niu Y., Wang Z., Sun J., Zhang X., Yu Y. The biological functions and clinical applications of exosomes in lung cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* 2019; 76:4613–4633. doi: 10.1007/s00018-019-03233-y
40. Asef A., Mortaz E., Jamaati H., Velayati A. Immunologic Role of Extracellular Vesicles and Exosomes in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis. *Tanaffos* 2018; 17(2):66–72.
41. Velayati A.A., Abeel T., Shea T., Zhavnerko G.K., Birren B., Cassell G.H., Earl A.M., Hoffner S., Farnia P. Populations of latent Mycobacterium tuberculosis lack a cell wall: isolation, visualization, and whole-genome characterization. *Int. J. Mycobacteriol.* 2016; 5(1):66–73. doi: 10.1016/j.ijmyco.2015.12.001
42. Tufekci K.U., Oner M.G., Meuwissen R.L.J., Genc S. The role of microRNAs in human diseases. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1107:33–50. doi: 10.1007/978-1-62703-748-849
43. Kruh-Garcia N.A., Wolfe L.M., Dobos K.M. Deciphering the role of exosomes in tuberculosis. *Tuberculosis* 2015; 95(1):26–30. doi: 10.1016/j.tube.2014.10.010
44. Kruh-Garcia N., Wolfe L., Chaisson L., Worodria W., Nahid P., Schorey J., Davis L., Dobos K. Detection of Mycobacterium tuberculosis peptides in the exosomes of patients with active and latent M. tuberculosis infection using MRM-MS. *PLoS One* 2014; 9(7):e103811. doi: 10.1371/journal.pone.0103811
45. Beatty W.L., Rhoades E.R., Ullrich H.J., Chatterjee D., Heuser J.E., Russell D.G. Trafficking and release of mycobacterial lipids from infected macrophages. *Traffic* 2000; 1(3):235–247. doi: 10.1034/j.1600-0854.2000.010306.x
46. Fortune S.M., Solache A., Jaeger A., Hill P.J., Belisle J.T., Bloom B.R., Rubin E.J., Ernst J.D. Mycobacterium tuberculosis inhibits macrophage responses to IFN- $\gamma$  through myeloid differentiation factor 88-dependent and -independent mechanisms. *J. Immunol.* 2004; 172(10):6272–6280. doi: 10.4049/jimmunol.172.10.6272
47. Singh P.P., LeMaire C., Tan J.C., Zeng E., Schorey J.S. Exosomes Released from M.tuberculosis Infected Cells Can Suppress IFN- $\gamma$  Mediated Activation of Naïve Macrophages. *PLoS One* 2011; 6(4):e18564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018564>
48. Qazi K.R., Paredes P.T., Dahlberg B., Grunewald J., Eklund A., Gabrielsson S. Proinflammatory exosomes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with sarcoidosis. *Thorax* 2010; 65(11):1016–1024. doi: 10.1136/thx.2009.132027
49. Admyre C., Bohle B., Johansson S.M., Focke-Tejkl M., Valenta R., Scheynius A., Gabrielsson S. B cell-derived exosomes can present allergen peptides and activate allergen-specific T cells to proliferate and produce TH2-like cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120(6):1418–1424. doi: 10.1016/j.jaci.2007.06.040
50. Huang W., Febbraio M., Silverstein R.L. CD9 tetraspanin interacts with CD36 on the surface of macrophages: a possible regulatory influence on uptake of oxidized low density lipoprotein. *PLoS One* 2011; 6(12):e29092. doi: 10.1371/journal.pone.0029092
51. Ley B., Collard H.R., King T.E.Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183(4):431–440. doi: 10.1164/rccm.201006-0894CI
52. Minnis P., Kane R., Anglin R., Walsh S., Worrel J., Khan F., Lumsden R., Whitty S., Keane M. Serum exosomes from IPF patients display a fibrotic miRNA profile that correlates to clinical measures of disease severity. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(Suppl.59). Article ID PA3845. doi: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3845
53. Johnson S., Grosshans H., Shingara J., Byrom M., Jarvis R., Cheng A., Labourier E., Reinert K., Brown D., Slack F. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005; 120(5):635–647. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.014
54. Szul T., Bratcher P., Fraser K., Kong M., Tirouvanziam R., Ingersoll S., Sztul E., Rangarajan S., Blalock E., Xin Xu. Toll-like receptor 4 engagement mediates prolyl endopeptidase release from airway epithelia via exosomes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2016; 54(3):359–369. doi: 10.1165/rcmb.2015-0108OC

---

**Информация об авторах:**

**Сергей Семенович Целуйко**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии и биологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [agma.agma@yandex.ru](mailto:agma.agma@yandex.ru)

**Валерия Олеговна Деревянная**, студентка 4 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [derevyannaya@bk.ru](mailto:derevyannaya@bk.ru)

**Author information:**

**Sergey S. Tseluyko**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Histology and Biology, Amur State Medical Academy; e-mail: [agma.agma@yandex.ru](mailto:agma.agma@yandex.ru)

**Valeria O. Derevyannaya**, 4<sup>th</sup> year student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: [derevyannaya@bk.ru](mailto:derevyannaya@bk.ru)

---

*Поступила 12.05.2020  
Принята к печати 25.05.2020*

*Received May 12, 2020  
Accepted May 25, 2020*

---

УДК 616.24-008.64-005.98(616.714.1-001.5+616.831-001.31)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-118-125

## НЕЙРОГЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

С.В.Зиновьев, Н.Г.Плехова, И.В.Радков, В.Б.Шуматов

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

**РЕЗЮМЕ.** Развитие дыхательной недостаточности при черепно-мозговой травме (ЧМТ) связано с возникновением некардиогенного, нейрогенного отека легких (НОЛ) и нейровоспаления. Согласно современным представлениям, существует несколько теорий развития НОЛ: вследствие нейро-сердечного или нейрогемодинамического отеков; «теория взрыва»; по причине адренергической гиперчувствительности легочной вены; теория «двойного удара». Последняя основана на утверждении, что повреждение легких при ЧМТ возникает в ответ на системную воспалительную реакцию при появлении медиаторов этого процесса, продуцируемых глиями. Показано, что при ЧМТ развивается нейровоспалительный ответ, который способствует формированию острого респираторного дистресс-синдрома. Данные воспалительные явления сопровождаются продукцией и активацией компонентов, цитокинов, молекул адгезии и других multifunctional пептидов. Причем нейровоспалительная активность при ЧМТ инициируется преимущественно в микроглии и астроцитах, что указывает на их ключевую роль в качестве мощного источника медиаторов воспаления. Также продемонстрировано, что развитие острого повреждения легких после ЧМТ связано с наличием экспрессии системного воспалительного ответа и НОЛ, пневмонии и т.д. В легочных тканях отмечается инициация функциональной активности клеток врожденного иммунитета на фоне массовой секвестрации интерстициальными нейтрофилами, которые затем мигрируют в альвеолы. В настоящее время необходимо проведение исследования роли различных молекулярных посредников, в том числе, эндотелина-1 в развитии патологии дыхательной системы, обусловленной ЧМТ.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, дыхательная система, нейрогенный отек легких, нейровоспаление.

## NEUROGENIC DYSFUNCTION OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

S.V.Zinoviev, N.G.Plekhoa, I.V.Radkov, V.B.Shumatov

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

**SUMMARY.** The development of respiratory distress in traumatic brain injury (TBI) is associated with the occurrence of non-cardiogenic, neurogenic pulmonary edema (NPE) and neuroinflammation. According to modern concepts, there are several theories for the development of NPE: due to neuro-cardiac or neurohemodynamic edema; “blast theory”; due to adrenergic hypersensitivity of the pulmonary venule; theory of “double strike”. The latter is based on the assertion that pulmonary injury in TBI occurs in response to a systemic inflammatory reaction when mediators of this process produced by glial tissue appear. It has been shown that with TBI, a neuro-inflammatory response develops, which contributes to the formation of acute respiratory distress syndrome. TBI causes a neuro-inflammatory response, which contributes to the formation of acute respiratory distress syndrome. The inflammation after TBI is caused by the production and activation of complement, cytokines, adhesion molecules, and other multifunctional peptides. Along with this neuroinflammatory

### Контактная информация

Сергей Викторович Зиновьев, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 4. E-mail: sinowev@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Sergey V. Zinoviev, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University, 4 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation. E-mail: sinowev@mail.ru

### Для цитирования:

Зиновьев С.В., Плехова Н.Г., Радков И.В., Шуматов В.Б. Нейрогенная дисфункция дыхательной системы при черепно-мозговой травме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 76. С. 118–125. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-118-125

### For citation:

Zinoviev S.V., Plekhova N.G., Radkov I.V., Shumatov V.B. Neurogenic dysfunction of the respiratory system in traumatic brain injury. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):118–125 (in Russian). DOI:10.36604/1998-5029-2020-76-118-125

activity is initiated by microglia and astrocytes; therefore, cells of the central nervous system are a powerful source of inflammatory mediators in TBI. It has also been demonstrated that the development of acute lung injury after TBI is associated with the expression of a systemic inflammatory response and NPE, pneumonia, etc. In the lung tissue, the initiation of the functional activity of innate immunity cells is observed against the background of massive sequestration by interstitial neutrophils, which then migrate to the alveoli. At the moment, there is a need to study the role of various molecular mediators, including endothelin-1 in the development of respiratory system pathology due to TBI.

*Key words: traumatic brain injury, respiratory system, neurogenic pulmonary edema, neuroinflammation.*

Распространённым осложнением при черепно-мозговой травме (ЧМТ) является развитие дыхательной недостаточности вследствие легочной экспрессии системного воспалительного ответа, вентилятор-ассоциированной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и нейрогенного отека [1–3]. Изменение строения и функции нервной ткани после ЧМТ инициирует синтез нейрогенных факторов, которые могут индуцировать такое развитие дыхательной недостаточности. К этим факторам относятся нейрогенный отек легких (некардиогенный) и нейровоспаление [3–5]. При нейрогенном отеке легких (НОЛ) увеличивается объем легочной интерстициальной и альвеолярной жидкости вследствие повреждения центральной нервной системы [1, 4, 6]. Механизмы развития и патогенез НОЛ к настоящему времени изучены недостаточно. Указывается, что одной из причин развития НОЛ являются системные осложнения после ЧМТ [7]. В частности, массивный выброс катехоламинов в кровоток и нейровоспалительный ответ, связанный с повреждением головного мозга, приводят к развитию указанной патологии. Также травматическое повреждение головного мозга вызывает стимуляцию деятельности надпочечников при массивном синтезе адреналина и норадреналина. Это приводит к следующим последствиям: повреждение сердца при нарушении его сократительной активности и сужение сосудов с повышением системного сосудистого сопротивления. Многие гипотезы возникновения НОЛ предполагают его формирование в результате вторичного ответа на выброс катехоламинов, обусловленного наличием ЧМТ. «Теория взрыва», объясняющая механизм развития НОЛ, утверждает, что острый «симпатический всплеск катехоламинов» вызывает повышение системного, легочного и капиллярного давления [8].

Изучение анатомических особенностей механизма развития НОЛ при ЧМТ показало наличие определенных центров в головном мозге, ответственных за возникновение симпатического криза. Эти «триггерные зоны НОЛ», в частности, область А1, А5, ядра одиночного тракта (nucleus tractus solitarii) и область постrema (area postrema) находятся в гипоталамусе и продолговатом мозге [7]. Зона А1 расположена в вентrolатеральном аспекте продолговатого мозга и состоит из катехоламиновых нейронов, которые выступают в гипоталамус [7]. Нейроны из области А5 расположены в верхней части продолговатого мозга, выступают в преганглионарные центры симпатического оттока спин-

ного мозга [9]. Было показано, что повреждение зоны А1 или нарушение эфферентного пути между А5 и шейным канатиком приводит к образованию НОЛ. Стимуляция области А5 также вызывает повышение системного артериального давления [9]. Указывалась связь между образованием НОЛ и ядрами одиночного тракта и областью постrema мозгового вещества. Эти области связаны с дыхательной регуляцией и получают информацию от каротидного синуса. В моделях на животных двустороннее раздражение ядер одиночного тракта вызывало тяжелую гипертензию и возникновение НОЛ. Причем, односторонняя стимуляция области постrema приводила к глубоким гемодинамическим изменениям, включая увеличение сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления и развитие гипертензии. Выявлены анатомические особенности повреждения сложных рефлекторных дуг, приводящие к развитию НОЛ, и было показано, что индукция поражений в гипоталамусе лабораторных животных также вызывает это состояние [9]. У пациентов, страдающих НОЛ, продемонстрированы значительные рентгенологические нарушения в гипоталамусе, которые сопровождаются ухудшением прогноза течения заболевания [9].

Для объяснения клинического синдрома НОЛ были высказаны несколько предположений о причинах его развития: 1) нейро-сердечная; 2) нейрогемодинамическая; 3) «теория взрыва»; 4) адренергическая гиперчувствительность легочной вены. В отношении нейро-сердечной причины развития НОЛ показано, что у некоторых пациентов неврологическое повреждение приводит к прямому повреждению миокарда и развитию отека легких [13]. В отличие от прямого токсического воздействия на миокард, теория «нейрогемодинамики» утверждает, что функция желудочков сердца косвенно изменяется вследствие резкого повышения системного и легочного давления после повреждения центральной нервной системы (ЦНС) [10–13]. В эксперименте показано, что наличие повышенного давления в системных сосудах и сосудах левого предсердия и легких вызывает НОЛ. Обе теории, изложенные выше, предполагают, что изменения в гидростатических силах и силах Старлинга являются центральными для формирования отека легких после повреждения ЦНС [8, 9]. Подобно нейрогемодинамической модели, «теория взрыва» утверждает, что резкое увеличение системных и легочных давлений после выброса катехоламинов приводит к чистому смещению объема крови из системного кровотока в легочное кро-

воображение с низким сопротивлением [13]. Это повышение легочного венозного давления приводит к развитию транссудативного отека легких. «Теория взрыва» (blast theory) доказывает, что резкое повышение капиллярного давления повреждает капиллярно-альвеолярную перегородку. В конечном итоге, такое структурное повреждение эндотелия легких приводит к стойкому отеку с высоким содержанием белка [14–16]. Начальная фаза НОЛ является результатом массивного симпатического воздействия. Наличие интенсивной, генерализованной, временной вазоконстрикции с результирующим смещением крови из системного кровообращения с высоким сопротивлением в легочное, с низким сопротивлением, в конечном итоге, увеличивает объем крови органа. Одновременно, снижение диастолической и систолической податливости левого желудочка сердца приводит к увеличению его объема. Такое увеличение вызывает повышение конечного давления наполнения и давления левого предсердия и объясняет, почему НОЛ может быть вызвано незначительным увеличением периферического артериального сопротивления и ухудшением в условиях брадикардии. Отмеченное увеличение сосудистого давления и объема крови вызывают отек легких из-за гидростатического эффекта повышения капиллярного давления. Легочная гипертензия и гиперволемиа повреждают кровеносные сосуды, изменяя проницаемость капилляров и вызывая кровоизлияние. После того, как прекратится преходящая системная и легочная сосудистая гипертензия, пациент остается с аномальной проницаемостью капилляров и сохраненным отеком на фоне нормальной гемодинамики [14, 17].

Следующая альтернативная гипотеза развития НОЛ – теория «адренергической гиперчувствительности легочной вены». Она заключается в том, что массивный выброс катехоламинов в кровь при повреждении ЦНС оказывают непосредственное влияние на легочное сосудистое русло при условии наличия отека независимо от каких-либо системных изменений. Эта концепция нейронно-индуцированных изменений в целостности эндотелия подтверждается наличием  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов на поверхности клеток сосудов легких [12]. Таким образом, изолированная легочная веноконстрикция или разрушение эндотелия после повреждения ЦНС ответственны за формирование отека легких [12, 17].

ЧМТ вызывает нейровоспалительный ответ, который способствует формированию ОРДС [13]. Это характеризуется, прежде всего, продукцией и активацией комплементов, цитокинов, молекул адгезии и других многофункциональных пептидов. Нейровоспалительная активность при ЧМТ также инициируется микроглией, астроцитами и клетками ЦНС, которые являются мощными источниками медиаторов воспаления при ЧМТ [15, 16]. Нейровоспалительный ответ после ЧМТ активирует врожденную иммунную си-

стему [9, 18, 19]. Разрушение клеточной мембраны в результате первичного механического повреждения при ЧМТ вызывает высвобождение молекулярных паттернов, ассоциированных с внутриклеточным повреждением (Damage Associated Molecular Patterns, DAMP) [20]. Структура DAMP состоит из белка 1 группы высокой подвижности (HMGB1), белков S-100, аденозинтрифосфатов, мочевой кислоты, ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) и других компонентов [21]. Экспрессия этих рецепторов инициируется воспалением и индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-18, что влияет на увеличение синтеза TNF $\alpha$  и IL-6 глияльными клетками и инфильтрирующими иммунными клетками [22]. Воспаление является многопротеиновым комплексом, который играет роль в активации каспазы-1 и процессинге IL-1 и IL-18, IL-11 [20]. При ЧМТ в ЦНС экспрессируются провоспалительные цитокины и компоненты комплемента, что приводит к рекрутированию периферических клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов) через гематоэнцефалический барьер [22–26].

Системный иммунный ответ в повреждении легких при ЧМТ играет критическую роль. В экспериментальных моделях доказана стимуляция воспалительного поражения легких при повышении продукции провоспалительных медиаторов, включая TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, S-100B, E-селектин и каспазу-1 [20]. В дисфункции легких при ЧМТ показана важная роль высоко-подвижных белков группы 1 (High Mobility Group Box 1, HMGB1) и рецепторов для конечных продуктов с высоким уровнем гликирования (RAGE) [27]. Также продемонстрировано, что ЧМТ индуцирует массовую секвестрацию легких интерстициальными нейтрофилами, которые после небольшого воспалительного инсульта мигрируют в альвеолярный отдел [25, 26]. В экспериментальных исследованиях после повреждения головного мозга у крыс на фоне высокой продукции лейкотриена B<sub>4</sub> в легких показана миграция макрофагов и нейтрофилов в основные дыхательные пути и альвеолярные пространства. На ультраструктурном уровне было определено повреждение пневмоцитов II типа и их внутриклеточных вакуолей, сопряженное с повышением перекисного окисления липидов [18, 22–24]. У доноров при инсульте уровень IL-8 в бронхоальвеолярном лаваже значительно выше, чем у здоровых людей или у пациентов с искусственной вентиляцией легких, причем инфильтрация нейтрофилов в легких коррелирует с уровнем этого цитокина. Нейровоспаление при ЧМТ приводит к развитию системного воспаления, которое характеризуется увеличением количества и активности лейкоцитов и тромбоцитов, неконтролируемой активацией коагуляции крови, что приводит к изменению проницаемости альвеолярных эндотелиальных и эпителиальных барьеров [2, 3, 27, 28]. В свою очередь, повышение проницаемости гистогематических барьеров ведет к накоплению в альвео-

лах легких внесосудистой жидкости, что служит кардинальным признаком острого воспаления и ОРДС [28]. Аккумуляция нейтрофилов в легких на фоне снижения их количества в системном кровотоке является ключевым звеном развития воспаления в легочной ткани при ОРДС [18]. Так же одной из причин формирования острого повреждения легких и ОРДС является повышение содержания в сыворотке крови эндотелина-1 [29]. Актуальность исследования состояния эндотелина-1 обусловлена тем, что в отличие от оболочек головного мозга, для нервной ткани характерно отсутствие ноницепции. В нейронах головного мозга содержится эндотелин-1, который выполняет функцию нейротрансмитера и участвует в ноницепции [30–32]. Этот медиатор является сильнодействующим вазоконстриктором, нарушает агрегатное состояние крови, принимает участие в формировании болевой чувствительности и обладает выраженной провоспалительной активностью. Экспрессия генов эндотелина-1 отмечается при болевом синдроме и гипоксии. Будучи мощным вазоконстриктором, он вызывает нарушение микроциркуляции в тканях головного мозга при ЧМТ. Было показано, что концентрация нейронального эндотелина-1 в ликворе и плазме крови после ЧМТ увеличивается [33–35]. На настоящий момент, имеется недостаточное количество данных об участии эндотелина-1 в формировании ОРДС и НОЛ при ЧМТ. На модели Мармаруса (Marmarous' model) показано, что при тяжелом диффузном повреждении головного мозга уровень эндотелина-1 в плазме и тканях легких крыс начинал увеличиваться через 1 час, и достигал пика через 6 часов, причем, высокий уровень сохранялся в течение 48 часов [36]. Эндотелин-1 играет ключевую роль в вазоконстрикции, фиброзе и воспалении, ключевых особенностях системного склероза [37–39]. После травмы головного мозга отмечается застой, отек в легочных микрососудах, появление расширенных пространств в легочной интерстициальной ткани и

инфильтрация ее лейкоцитами с преобладанием нейтрофилов. Данные изменения структуры легочной ткани коррелируют с повышением содержания эндотелина-1 в многоядном эпителии, покрывающем просветы главного и каудального бронхов, а также в миокарде внутрилегочных вен левого легкого крыс [40]. Это указывает на возможную роль эндотелина-1 в повышении легочного венозного давления в момент формирования дыхательной недостаточности при ЧМТ. В гладкомышечных клетках легочных артерий и артериол эндотелин-1 не обнаружен. Легочные артерии и артериолы сопровождают в составе адвентиции интрамуральные бронхи, тогда как, эндотелин-1 присутствует в эпителии слизистой оболочки терминальных бронхиол. Это указывает на важную роль кровеносных сосудов в развитии ЧМТ [41].

Таким образом, результаты широко представленных в мировой научной литературе экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что развитие дыхательной недостаточности при ЧМТ связано с возникновением некардиогенного, нейрогенного отека легких вследствие: 1) нейро-сердечного отека; 2) нейрогемодинамического отека; 3) «теории взрыва»; 4) адренергической гиперчувствительности легочной вены; 5) теории «двойного удара». Показано, что при ЧМТ развивается нейровоспалительный ответ, который способствует формированию ОРДС.

#### **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. Hu P.J., Pittet J.F., Kerby J.D., Bosarge P.L., Wagener B.M. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017. Vol.313, №1. L1–L15. doi: 10.1152/ajplung.00485.2016
2. Gundappa P. Extracranial Complications of Traumatic Brain Injury: Pathophysiology – A Review // *J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care.* 2019. Vol.6, №3. P.200–212. doi: 10.1055/s-0039-1692883
3. Rajagopal R., Ganesh S., Vetrivel M. Neurogenic Pulmonary Edema in Traumatic Brain Injury // *Indian J. Crit. Care Med.* 2017. Vol.21, №5. P.329–331. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_431\_16
4. Guo T., Zhang Y., Li Z., Zhao J., Feng N. Microneedle-mediated transdermal delivery of nanostructured lipid carriers for alkaloids from *Aconitum sinomontanum* // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018; Vol.46, №8. P.1541–1551. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1376676>
5. Finsterer J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema // *Eur. Neurol.* 2019. Vol.81, №1-2. P.94–102. doi: 10.1159/000500139
6. Dai Q., Su L. Neurogenic pulmonary edema caused by spontaneous cerebellar hemorrhage: a fatal case report // *Surg. Neurol. Int.* 2014. Vol.5. P.103. doi: 10.4103/2152-7806.135579
7. Aneja A., Arora N., Sanjeev R., Semalti K. Neurogenic Pulmonary Edema Following Status Epilepticus: An Unusual Case // *Int. J. Clin. Pediatr.* 2015. Vol.4, №4. P.186–188. doi: <http://dx.doi.org/10.14740/ijcp230w>
8. O'Leary R., McKinlay J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema // *Contin. Educ. Anaesth. Crit.*

Care Pain. 2011. Vol.11, №3. P.87–92. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr006>

9. Tsubaki K., Inoue S., Kawaguchi M. A diagnostic dilemma in an alert patient with pulmonary oedema following craniotomy: A case report // *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2017. Vol.45, Suppl.1. P.71–75. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2016.10.004>

10. Cruza A.S., Menezesb S., Silvaa M. Neurogenic pulmonary edema due to ventriculo-atrial shunt dysfunction: a case report // *J. Rev. Bras. Anesthesiol*. 2016. Vol.66. №2. P.200–203. doi: 10.1016/j.bjane.2013.10.009

11. Busl K.M., Bleck T.P. Neurogenic Pulmonary Edema // *Crit. Care Med*. 2015. Vol.43, №8. P.1710–1715. doi: 10.1097/CCM.0000000000001101

12. Davison D.L., Terek M., Chawla L.S. Neurogenic pulmonary edema // *Crit. Care*. 2012. Vol.16, №2. P.212. doi: 10.1186/cc11226

13. Lin X., Xu Z., Wang P., Xu Y., Zhang G. Role of PiCCO monitoring for the integrated management of neurogenic pulmonary edema following traumatic brain injury: A case report and literature review // *Exp. Ther. Med*. 2016. Vol.12, №4. P.2341–2347. doi: 10.3892/etm.2016.3615

14. Ridenti F.A.S. Neurogenic pulmonary edema: a current literature review // *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2012. Vol.24, №1. P.91–96.

15. Kerr N., Pablode J., Vaccari R., Dietrich W.D., Keane R.W. Neural-respiratory inflammasome axis in traumatic brain injury // *Exp. Neurol*. 2020. Vol.323. P.113080. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113080>

16. Romero Osorio O.M., Abaunza Camacho J.F., Sandoval Briceño D., Lasalvia P., Narino Gonzalez D. Postictal neurogenic pulmonary edema: Case report and brief literature review // *Epilepsy Behav. Case Rep*. 2018. Vol.9. P.49–50. doi: 10.1016/j.ebcr.2017.09.003

17. Šedý J., Kuneš J., Zicha J. Pathogenetic Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema // *J. Neurotrauma*. 2015; Vol.32, №15. P.1135–1145. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3609>

18. Mrozek S., Constantin J.M., Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients // *World J. Crit. Care Med*. 2015. Vol.4, №3. P.163–178. doi: 10.5492/wjccm.v4.i3.163

19. Humphries D.C., O'Neill S., Scholefield E., Dorward D.A., Mackinnon A. C., Rossi A.G., Haslett C., Andrews P.J.D., Rhodes J., Dhaliwal K. Cerebral Concussion Primes the Lungs for Subsequent Neutrophil-Mediated Injury // *Crit. Care Med*. 2018. Vol.46, №9. P.937–944. doi: 10.1097/CCM.0000000000003270

20. Simon D.W., McGeachy M., Bayir H., Clark R.S.B., Loane D.J., Kochanek P.M. Neuroinflammation in the evolution of secondary injury, repair, and chronic neurodegeneration after traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurol*. 2017. Vol.13, №3. P.171–191. doi: 10.1038/nrneurol.2017.13

21. Frank M.G., Weber M.D., Watkins L.R., Maier S.F. Stress sounds the alarm: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming // *Brain Behav. Immun*. 2015. Vol.48. P.1–7. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.010

22. Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury // *JAMA Neurol*. 2015. Vol.72, №3. P.355–362. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558

23. Della Torre V., Badenes R., Corradi F., Racca F., Lavinio A., Matta B., Bilotta F., Robba C. Acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: how do we manage it? // *J. Thorac. Dis*. 2017. Vol.9, №12. P.5368–5381. doi: 10.21037/jtd.2017.11.03

24. Liao Y., Liu P., Guo F., Zhang Z.Y., Zhang Z. Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human // *PLoS One*. 2013. Vol.8, №7. P.68963. doi: 10.1371/journal.pone.0068963

25. Weaver L.C., Bao F., Dekaban G.A., Hryciw T., Shultz S.R., Cain D.P., Brown A. CD11d integrin blockade reduces the systemic inflammatory response syndrome after traumatic brain injury in rats // *Exp. Neurol*. 2015. Vol.271. P.409–422. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.07.003

26. Mortaz E., Zadian S.S., Shahir M., Folkerts G., Garssen J., Mumby S., Adcock I.M. Does Neutrophil Phenotype Predict the Survival of Trauma Patients? // *Front. Immunol*. 2019. Vol.10. P.2122. doi: 10.3389/fimmu.2019.02122

27. Weber D.J., Gracon A.S., Ripsch M.S., Fisher A.J., Cheon B.M., Pandya P.H., Vittal R., Capitano M.L., Kim Y., Allette Y.M., Riley A.A., McCarthy B.P., Territo P.R., Hutchins G.D., Broxmeyer H.E., Sandusky G.E., White F.A., Wilkes D.S. The HMGB1-RAGE axis mediates traumatic brain injury-induced pulmonary dysfunction in lung transplantation // *Sci. Transl. Med*. 2014. Vol.6, №252. P.252ra124. doi: 10.1126/scitranslmed.3009443

28. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Invest*. 2012. Vol.122, №8. P.2731–2740. doi: 10.1172/JCI60331

29. Comellas A.P., Briva A. Role of endothelin-1 in acute lung injury // *Transl. Res*. 2009. Vol.153, №6. P.263–271. doi: 10.1016/j.trsl.2009.02.007

30. Dashwood M.R., Loesch A. Endothelin-1 as a neuropeptide: neurotransmitter or neurovascular effects // *J. Cell Commun. Signal*. 2010. Vol.4, №1. P.51–62. doi: 10.1007/s12079-009-0073-3

31. Shihoya W., Nishizawa T., Okuta A., Tani K., Dohmae N., Fujiyoshi Y., Nurekiet O. Activation mechanism of endothelin ETB receptor by endothelin-1 // *Nature*. 2016. Vol.537, №7620. P.363–368. doi: 10.1038/nature19319

32. Khodorova A., Montmayeur J.P., Strichartz G.J. Endothelin receptors and pain // *J. Pain*. 2009. Vol.10, №1. P.4–28. doi: 10.1016/j.jpain.2008.09.009
33. Chatfield D.A., Brahmabhatt D.H., Sharp T., Perkes I.E., Outtrim J.G., Menon D.K. Juguloarterial endothelin-1 gradients after severe traumatic brain injury // *Neurocrit. Care*. 2011. Vol.14, №1. P.55–60. doi: 10.1007/s12028-010-9413-7
34. Tu Y.F., Lin C.H., Lee H.T., Yan J.J., Sze C.I., Chou Y.P., Huang C.C. Elevated cerebrospinal fluid endothelin 1 associated with neurogenic pulmonary edema in children with enterovirus 71 encephalitis // *Int. J. Infect. Dis*. 2015. Vol.34. P.105–111. doi: 10.1016/j.ijid.2015.03.017
35. Poulat P., Couture R. Increased pulmonary vascular permeability and oedema induced by intrathecally injected endothelins in rats // *Eur. J. Pharmacol*. 1998. Vol.344, №2-3. P.251–259. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01569-0
36. Duan G.X., Zhou K.S., Zhao C.X., Jing Y.L., Hu Y.Q. Function of endothelin-1 in neurogenic pulmonary edema // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2004. Vol.20, №3. P.268–271.
37. Pan D.S., Feng S.-Z., Cao P., Li J.J. Endothelin B receptor promotes the proliferation and immune escape of malignant gliomas // *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol*. 2018. Vol.46, №6. P.1230–1235. doi: 10.1080/21691401.2017.1366336
38. Dow C.A., Templeton D.L., Lincenberg G.M., Greiner J.J., Stauffer B.L., DeSouza C.A. Elevations in C-reactive protein and endothelin-1 system activity in humans // *Life Sci*. 2016. Vol.159. P.66–70. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.030
39. Gonsalves C., Kalra V.K. Endothelin-1-Induced Macrophage Inflammatory Protein-1 $\beta$  Expression in Monocytic Cells Involves Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and AP-1 and is Negatively Regulated by microRNA-195 // *J. Immunol*. 2010. Vol.185, №10. P.6253–6264. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000660>
40. Зиновьев С.В., Плехова Н.Г., Радьков И.В. Особенности строения корня левого легкого при экспериментальной компенсированной черепно-мозговой травме // *Фундаментальные вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания: материалы XIV Всероссийской с международным участием Школы-конференции: Ульяновск, 2019. С.77–80.*
41. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016. №2. С.72–80. <https://doi.org/10.17238/1609-1175.2016.2.72>

## REFERENCES

1. Hu P.J., Pittet J.F., Kerby J.D., Bosarge P.L., Wagener B.M. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2017; 313(1):L1–L15. doi: 10.1152/ajplung.00485.2016
2. Gundappa P. Extracranial Complications of Traumatic Brain Injury: Pathophysiology – A Review. *J. Neuroanaesthesiol. Crit. Care* 2019; 6(3):200–212. doi: 10.1055/s-0039-1692883
3. Rajagopal R., Ganesh S., Vetrivel M. Neurogenic Pulmonary Edema in Traumatic Brain Injury. *Indian J. Crit. Care Med*. 2017; 21(5):329–331. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM\_431\_16
4. Guo T., Zhang Y., Li Z., Zhao J., Feng N. Microneedle-mediated transdermal delivery of nanostructured lipid carriers for alkaloids from *Aconitum sinomontanum*. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol*. 2018; 46(8):1541–1551. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1376676>
5. Finsterer J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema. *Eur. Neurol*. 2019, 81(1-2):94–102. doi: 10.1159/000500139
6. Dai Q., Su L. Neurogenic pulmonary edema caused by spontaneous cerebellar hemorrhage: a fatal case report. *Surg. Neurol. Int*. 2014; 5:103. doi: 10.4103/2152-7806.135579
7. Aneja A., Arora N., Sanjeev R., Semalti K. Neurogenic Pulmonary Edema Following Status Epilepticus: An Unusual Case. *Int. J. Clin. Pediatr*. 2015; 4(4):186–188. doi: <http://dx.doi.org/10.14740/ijcp230w>
8. O'Leary R., McKinlay J. Neurological Perspectives of Neurogenic Pulmonary Edema. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain*. 2011; 11(3):87–92. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr006>
9. Tsubaki K., Inoue S., Kawaguchi M. A diagnostic dilemma in an alert patient with pulmonary oedema following craniotomy: A case report. *Revista Colombiana de Anestesiología* 2017; 45(Suppl.1):71–75. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2016.10.004>
10. Cruza A.S., Menezes S., Silvaa M. Neurogenic pulmonary edema due to ventriculo-atrial shunt dysfunction: a case report. *J. Rev. Bras. Anesthesiol*. 2016; 66(2):200–203. doi: 10.1016/j.bjane.2013.10.009
11. Busl K.M., Bleck T.P. Neurogenic Pulmonary Edema. *Crit. Care Med*. 2015; 43(8):1710–1715. doi: 10.1097/CCM.0000000000001101
12. Davison D.L., Terek M., Chawla L.S. Neurogenic pulmonary edema. *Crit. Care* 2012; 16(2):212. doi: 10.1186/cc11226
13. Lin X., Xu Z., Wang P., Xu Y., Zhang G. Role of PiCCO monitoring for the integrated management of neurogenic pulmonary edema following traumatic brain injury: A case report and literature review. *Exp. Ther. Med*. 2016; 12(4):2341–

2347. doi: 10.3892/etm.2016.3615

14. Ridenti F.A.S. Neurogenic pulmonary edema: a current literature review. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 2012; 24(1):91–96.
15. Kerr N., Pablode J., Vaccari R., Dietrich W.D., Keane R.W. Neural-respiratory inflammasome axis in traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* 2020; 323:113080. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113080>
16. Romero Osorio O.M., Abaunza Camacho J.F., Sandoval Briceño D., Lasalvia P., Narino Gonzalez D. Postictal neurogenic pulmonary edema: Case report and brief literature review. *Epilepsy Behav. Case Rep.* 2018; 9:49–50. doi: 10.1016/j.ebcr.2017.09.003
17. Šedý J., Kuneš J., Zicha J. Pathogenetic Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema. *J. Neurotrauma* 2015; 32(15):1135–1145. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3609>
18. Mrozek S., Constantin J.M., Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients. *World J. Crit. Care Med.* 2015; 4(3):163–178. doi: 10.5492/wjccm.v4.i3.163
19. Humphries D.C., O'Neill S., Scholefield E., Dorward D.A., Mackinnon A. C., Rossi A.G., Haslett C., Andrews P.J.D., Rhodes J., Dhaliwal K. Cerebral Concussion Primes the Lungs for Subsequent Neutrophil-Mediated Injury. *Crit. Care Med.* 2018; 46(9):e937–e944. doi: 10.1097/CCM.0000000000003270
20. Dennis W., Simon M., McGeachy M., Bayir H., Clark R.S.B., Loane D.J., Kochanek P.M. Neuroinflammation in the evolution of secondary injury, repair, and chronic neurodegeneration after traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.* 2017; 13(3):171–191. doi: 10.1038/nrneurol.2017.13
21. Frank M.G., Weber M.D., Watkins L.R., Maier S.F. Stress sounds the alarm: the role of the danger-associated molecular pattern HMGB1 in stress-induced neuroinflammatory priming. *Brain Behav. Immun.* 2015; 48:1–7. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.010
22. Corps K.N., Roth T.L., McGavern D.B. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury. *JAMA Neurol.* 2015; 72(3):355–362. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3558
23. Della Torre V., Badenes R., Corradi F., Racca F., Lavinio A., Matta B., Bilotta F., Robba C. Acute respiratory distress syndrome in traumatic brain injury: how do we manage it? *J. Thorac. Dis.* 2017; 9(12):5368–5381. doi: 10.21037/jtd.2017.11.03
24. Liao Y., Liu P., Guo F., Zhang Z.Y., Zhang Z. Oxidative burst of circulating neutrophils following traumatic brain injury in human. *PLoS One* 2013; 8(7):e68963. doi: 10.1371/journal.pone.0068963
25. Weaver L.C., Bao F., Dekaban G.A., Hryciw T., Shultz S.R., Cain D.P., Brown A. CD11d integrin blockade reduces the systemic inflammatory response syndrome after traumatic brain injury in rats. *Exp. Neurol.* 2015; 271:409–422. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.07.003
26. Mortaz E., Zadian S.S., Shahir M., Folkerts G., Garssen J., Mumby S., Adcock I.M. Does Neutrophil Phenotype Predict the Survival of Trauma Patients? *Front. Immunol.* 2019; 10:2122. doi: 10.3389/fimmu.2019.02122
27. Weber D.J., Gracon A.S., Ripsch M.S., Fisher A.J., Cheon B.M., Pandya P.H., Vittal R., Capitano M.L., Kim Y., Allette Y.M., Riley A.A., McCarthy B.P., Territo P.R., Hutchins G.D., Broxmeyer H.E., Sandusky G.E., White FA3, Wilkes D.S. The HMGB1-RAGE axis mediates traumatic brain injury-induced pulmonary dysfunction in lung transplantation. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(252):252ra124. doi: 10.1126/scitranslmed.3009443
28. Matthay M.A., Ware L.B., Zimmerman G.A. The acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(8):2731–2740. doi: 10.1172/JCI60331
29. Comellas A.P., Briva A. Role of endothelin-1 in acute lung injury. *Transl. Res.* 2009; 153(6):263–271. doi: 10.1016/j.trsl.2009.02.007
30. Dashwood M.R., Loesch A. Endothelin-1 as a neuropeptide: neurotransmitter or neurovascular effects. *J. Cell Commun. Signal.* 2010; 4(1):51–62. doi: 10.1007/s12079-009-0073-3
31. Shihoya W., Nishizawa T., Okuta A., Tani K., Dohmae N., Fujiyoshi Y., Nurekiet O. Activation mechanism of endothelin ETB receptor by endothelin-1. *Nature* 2016; 537(7620):363–368. doi: 10.1038/nature19319
32. Khodorova A., Montmayeur J.P., Strichartz G.J. Endothelin receptors and pain. *J. Pain* 2009; 10(1):4–28. doi: 10.1016/j.jpain.2008.09.009
33. Chatfield D.A., Brahmabhatt D.H., Sharp T., Perkes I.E., Outrim J.G., Menon D.K. Juguloarterial endothelin-1 gradients after severe traumatic brain injury. *Neurocrit. Care* 2011; 14(1):55–60. doi: 10.1007/s12028-010-9413-7
34. Tu Y.F., Lin C.H., Lee H.T., Yan J.J., Sze C.I., Chou Y.P., Huang C.C. Elevated cerebrospinal fluid endothelin 1 associated with neurogenic pulmonary edema in children with enterovirus 71 encephalitis. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 34:e105–e111. doi: 10.1016/j.ijid.2015.03.017
35. Poulat P., Couture R. Increased pulmonary vascular permeability and oedema induced by intrathecally injected endothelins in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1998; 344(2-3):251–259. doi: 10.1016/s0014-2999(97)01569-0
36. Duan G.X., Zhou K.S., Zhao C.X., Jing Y.L., Hu Y.Q. Function of endothelin-1 in neurogenic pulmonary edema. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2004; 20(3):268–271.
37. Pan D.S., Feng S.-Z., Cao P., Li J.J. Endothelin B receptor promotes the proliferation and immune escape of ma-

lignant gliomas. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018; 46(6): 230–1235. doi: 10.1080/21691401.2017.1366336

38. Dow C.A., Templeton D.L., Lincenberg G.M., Greiner J.J., Stauffer B.L., DeSouza C.A. Elevations in C-reactive protein and endothelin-1 system activity in humans. *Life Sci.* 2016; 159:66–70. doi: 10.1016/j.lfs.2015.12.030

39. Gonsalves C., Kalra V.K. Endothelin-1-Induced Macrophage Inflammatory Protein-1 $\beta$  Expression in Monocytic Cells Involves Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and AP-1 and is Negatively Regulated by microRNA-195. *J. Immunol.* 2010; 185(10):6253–6264. doi: 10.1007/s12079-009-0073-3

40. Zinoviev S.V., Plekhova N.G., Radkov I.V. Features of the structure of the radix of the left lung with experimental compensated traumatic brain injury. In: Fundamental issues of experimental and clinical physiology of respiration: Proceedings of the XIV All-Russian School-Conference. Ulyanovsk; 2019:77–80 (in Russian).

41. Chertok V.M., Chertok A.G. Regulatory capacity of the brain capillaries. *Pacific Medical Journal* 2016; (2):72–80 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/1609-1175.2016.2.72>

---

**Информация об авторах:**

**Сергей Викторович Зинovieв**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: sinowev@mail.ru

**Наталья Геннадьевна Плехова**, д-р биол. наук, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: pl\_nat@hotmail.com

**Иван Валерьевич Радков**, аспирант, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: radiarest@gmail.com

**Валентин Борисович Шуматов**, д-р мед. наук, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mail@tgmu.ru

---

**Author information:**

**Sergey V. Zinoviev**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University; e-mail: sinowev@mail.ru

**Natalia G. Plekhova**, PhD, D.Sc. (Biol.), Head of the Central Research Laboratory, Pacific State Medical University; e-mail: pl\_nat@hotmail.com

**Ivan V. Radkov**, Postgraduate student, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University; e-mail: radiarest@gmail.com

**Valentin B. Shumatov**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Rector of Pacific State Medical University; e-mail: mail@tgmu.ru

---

Поступила 15.05.2020  
Принята к печати 29.05.2020

---

Received May 15, 2020  
Accepted May 29, 2020

УДК 616.24-002(618.3-06:618.5-06+618.33-007)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-126-132

## ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН С ПНЕВМОНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.В.Берёза<sup>1</sup>, И.В.Жуковец<sup>1</sup>, И.А.Андриевская<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр  
физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ.** Цель – изучить осложнения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с пневмониями на основании проведенного анализа научной литературы. Заболеваемость пневмонией и смертность от ее осложнений у беременных превышает показатели у небеременных. Данный факт обусловлен угнетением иммунитета во время беременности, наличием хронических заболеваний, никотиновой интоксикацией и появлением новых возбудителей. Анализ статей, систематических обзоров отечественных и зарубежных авторов свидетельствует о неоднозначности результатов и факторов, оказывающих влияние на исходы беременности, родов и состояние новорожденных. Частыми осложнениями беременности у женщин с острыми заболеваниями дыхательных путей являются: плацентарные нарушения (15,2-100%), преэклампсия (25%), маловодие и многоводие (20%). Частота самопроизвольного выкидыша на ранних сроках по данным литературы составляет от 13 до 42%, на более поздних сроках от 20 до 25%. Преждевременные роды диагностируются у 16-52,3% беременных. Частота осложнений беременности зависит от индекса массы тела, наличия анемии во время беременности и гестационного срока возникновения пневмонии. С учетом проанализированных данных можно сказать, что состояние новорожденных будет зависеть от степени тяжести пневмонии. Новорожденные от матерей с пневмонией имеют высокий риск низкой массы тела при рождении, внутриутробного инфицирования и церебральной ишемии. Резюмируя опубликованные данные об осложнениях у беременных с пневмониями, вызванными COVID-19, невозможно сделать однозначный вывод. В ряде исследований у беременных с пневмониями, вызванными COVID-19, самопроизвольный выкидыш диагностирован у каждой третьей, преждевременные роды – у каждой четвертой женщины, из них у 20,7% был диагностирован преждевременный разрыв плодных оболочек. В других исследованиях не подтверждается высокий процент осложнений беременности, но показан высокий риск оперативного родоразрешения у данной когорты беременных. Уровень перинатальной смертности в исследованиях достигал 11,1%. В каждом исследовании оценивался вертикальный путь передачи путем забора амниотической жидкости, пуповинной крови, мазка из горла новорожденного. Подтверждений вертикального пути передачи COVID-19 в источниках не найдено. Обзор полученных данных показывает необходимость продолжения исследования в данном направлении.

**Ключевые слова:** пневмония, беременность, осложнения беременности, новорожденные.

## COMPLICATIONS OF PREGNANCY, CHILDBIRTH AND CONDITION OF NEWBORNS IN WOMEN WITH PNEUMONIA (REVIEW)

K.V.Bereza<sup>1</sup>, I.V.Zhukovets<sup>1</sup>, I.A.Andrievskaya<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,  
675000, Blagoveshchensk, Russian Federation

**SUMMARY.** The aim is to study the complications of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in women

### Контактная информация

Кристина Владимировна Берёза, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького 95. E-mail: kristinka\_bereza@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Kristina V. Bereza, MD, Postgraduate Student, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: kristinka\_bereza@mail.ru

### Для цитирования:

Берёза К.В., Жуковец И.В., Андриевская И.А. Осложнения беременности, родов и состояние новорожденных у женщин с пневмониями (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С.126–132. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-126-132

### For citation:

Bereza K.V., Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A. Complications of pregnancy, childbirth and condition of newborns in women with pneumonia (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):126–132 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-126-132

with pneumonia based on the conducted analysis of scientific literature. The incidence of pneumonia and mortality rate due to its complications in pregnant women is higher than in non-pregnant women. This fact is associated with immune suppression during pregnancy, the presence of chronic diseases, nicotine intoxication and the emergence of new pathogens. The analysis of articles, systematic reviews of domestic and foreign authors indicates the inequality of the results and factors that influence the outcomes of pregnancy, childbirth and health of the newborns. Frequent complications of women pregnancy with acute respiratory diseases are: placental disorders (15.2-100%), preeclampsia (25%), oligohydramnios and polyhydramnios (20%). According to the literature analysis the incidence of spontaneous miscarriage in the early stages is from 13 to 42%, in the later stages is from 20 to 25%. Premature birth is diagnosed in 16-52.3% of pregnant women. The rate of pregnancy complications depends on the body mass index, the presence of anemia during pregnancy and the gestational period of pneumonia. During the analyzed data, we can say that the condition of the newborns will depend on the severity of pneumonia. The newborns of pneumonia-positive mothers have a high risk of low birth weight, intrauterine infection, and cerebral ischemia. Summarizing the published information on complications in pregnant women with pneumonia caused by COVID-19, it is impossible to draw a definitive conclusion. In a number of researches in pregnant women with pneumonia caused by COVID-19, spontaneous miscarriage was diagnosed in every third, premature birth in every fourth, of which 20.7% were diagnosed with premature rupture of membranes. Other studies do not confirm a high percentage of pregnancy complications, but a high risk of surgical delivery in this group of pregnant women is shown. The perinatal mortality rate in the researches reached 11.1%. In each research, the vertical transmission pathway was evaluated by taking amniotic fluid, umbilical cord blood, and a throat swab from a newborn. There is no evidence of COVID-19 vertical transmission in the sources. A review of the data shows the need for further research in this area.

*Key words: pneumonia, pregnancy, complications of pregnancy, newborns.*

На сегодняшний день, учитывая сложную эпидемиологическую обстановку в мире, связанную с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, наиболее актуальным представляется оценка совокупности данных по заболеваемости пневмониями. Пневмонии относятся к наиболее распространенным заболеваниям у людей всех возрастных групп и сопровождаются высокой частотой осложнений [1]. Анализ статей и интернет-ресурсов медицинских сообществ в Российской Федерации и за рубежом позволяют утверждать, что вирусы, вызывающие респираторные заболевания, остаются практически неконтролируемой глобальной инфекцией. При этом вирусные пандемии развиваются примерно три раза в столетие, унося жизни до 20% населения земного шара [2, 3]. В межпандемический период ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают до 500 млн человек (10-20% населения), у 305 млн инфекция протекает в тяжелой или осложненной форме с сотнями тысяч летальных исходов [4].

Заболеваемость внебольничными пневмониями в Европе и Северной Америке составляет 5-10 случаев на 1 тыс. населения [5, 6]. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 г. заболеваемость внебольничными пневмониями составила 491,67 случаев на 100 тыс. населения, что на 16% выше заболеваемости 2017 г. – 412,32 на 100 тыс. населения. В структуре общей заболеваемости болезней органов дыхания в Российской Федерации пневмонии занимают второе место среди взрослого населения после острого ларингита и трахеита. Основными возбудителями вирусных и вирусно-бактериальных пневмоний у взрослых являются вирусы гриппа А и В, аденовирусы, РС-вирус, вирусы парагриппа, реже обнаруживается метапневмовирус [7]. В санитарно-эпидемиологических правилах от 18 ноября 2013 г. №62 отмечено появление ряда новых возбудителей, вызывающих тяжелые клинические формы внебольничных

пневмоний, например, коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV), ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV), а так же новый штамм коронавируса (SARS-CoV-2), вызывающий COVID-19, идентифицированный в г. Ухань в Китае в конце 2019 г. Анализ литературных данных свидетельствует, что все коронавирусные пандемии, за исключением ближневосточной, исходят из Китая – приграничной территории Амурской области.

Главным возбудителем бактериальных внебольничных пневмоний является *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [5, 7, 8]. В 2018 г. заболеваемость внебольничными пневмониями в Российской Федерации, вызванная пневмококками, составила 9,95 на 100 тыс. населения, что на 38,2% выше показателя 2017 г. (7,2 на 100 тыс. населения). Из вышесказанного следует, что как в Российской Федерации, так и за рубежом отмечается ежегодный рост заболеваемости пневмониями. В Амурской области заболеваемость пневмониями в последние три года остается стабильно высокой в пределах 446 тыс. на 100 тыс. населения. Согласно государственному докладу о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения от 2019 г. показатель смертности от внебольничной пневмонии в 2018 г. на различных территориях Российской Федерации варьировал от 0 до 25,75 на 100 тыс. населения, в среднем по стране составил 4,25 на 100 тыс. населения – 6244 случая. По данным Амурстата за 2017 год зарегистрировано 127 случаев смерти от внебольничной пневмонии (2016 г. – 174 случая, 2015 г. – 261 случай).

Беременные являются более уязвимыми к вирусным и бактериальным инфекциям, что обусловлено физиологической иммуносупрессией во время беременности [9]. В этой связи пневмония у беременных рассматривается как потенциально фатальное неаку-

шерское инфекционное заболевание. Распространенность пневмонии у беременных варьирует в широких пределах. Так, до 70-х годов XX века заболеваемость пневмонией у беременных составляла 6‰ (6:1000); в последующие два десятилетия этот показатель неуклонно снижался, однако в настоящее время вновь отмечен его рост, что связано с увеличением числа женщин, беременность у которых протекает на фоне хронических заболеваний внутренних органов, иммунодефицитных заболеваний, курения, а также с появлением ряда новых возбудителей [7].

По данным канадских исследователей пневмония осложняет течение беременности у 1,47 на 1000 беременных, в США у 1 на 1000 беременных [10]. Данные в Великобритании сопоставимы с данными США, при этом в структуре заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей пневмонии составляют менее 1,5% [10]. В Тайване пневмония осложняет беременность в 6,7 случаев на 1000 беременностей [11]. По данным азиатских исследователей в Китае этот показатель еще выше [12]. В период пандемии гриппа в 2013-2014 гг. в Японии в префектуре Осака заболеваемость пневмониями у беременных женщин составила 2,54 на 10000, у небеременных данный показатель был в два раза ниже – 1,08 на 10000 женщин [13]. В Российской Федерации на пике пандемии 2009 г. в отдельных регионах России заболеваемость пневмониями у беременных достигала 14% [14]. При этом частота варьировала в зависимости от региона: например, в Ивановской области она составила 16%, а в Забайкальском крае достигала 28% [15]. Смертность среди беременных от вирусной пневмонии выше по сравнению с показателями у небеременных. При пандемии «испанского» гриппа в 1918 г. показатели летальности у беременных составляли 30-50% [10, 7]. В разгар пандемии «азиатского» гриппа (1957-1958 гг.) около 10% от числа всех летальных исходов приходилось на беременных. Во время пандемии «свиного» гриппа H1N1 (2009-2010 гг.) беременные рассматривались как самостоятельная группа риска, что характеризовалось более высокими показателями летальности [7]. В 2009 г. материнская смертность в Российской Федерации от гриппа и его осложнений составила 83 случая, что составило 0,3% от всех беременных женщин [14]. В настоящее время подводить итоги по заболеваемости беременных и материнской смертности от COVID-19 не представляется возможным в связи с тем, что пандемия еще не закончилась. При этом согласно данным исследователей КНР 3% беременных умирают от пневмонии, вызванной COVID-19 [16].

Наиболее частыми осложнениями у беременных с пневмониями являются плацентарные нарушения, которые, по данным разных авторов, составляют от 15,2 до 100% и проявляются внутриутробной гипоксией у 12% и задержкой роста плода у 9% женщин [17–20]. Также респираторные инфекции рассматриваются как фактор риска потери плода – самопроизвольного вы-

кидыша, внутриутробной гибели плода, преждевременных родов. Респираторные инфекции оказывают как непосредственно эмбриотоксическое действие, так и приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока на фоне интоксикации и гипертермии [17, 21]. У беременных с острыми заболеваниями дыхательных путей частота самопроизвольного выкидыша на ранних сроках составляет 13-18%, на более поздних сроках – 20-25% [20], преждевременные роды диагностируются у 16,5% рожениц [21]. По данным В.В.Малиновской и соавт. [18] угроза прерывания беременности у женщин с острыми заболеваниями дыхательных путей в 86,8% возникают в I и II триместрах. Маловодие, многоводие, преждевременная отслойка плаценты у беременных с острыми заболеваниями дыхательных путей достигают 20% [17, 19].

Преэклампсия на фоне пневмонии диагностируется до 25% случаев, что может быть обусловлено патофизиологическими изменениями в виде гипоксемии, которая впоследствии вызывает гипоксию плаценты [22]. Плацента, испытывающая гипоксию, высвобождает провоспалительные факторы, которые индуцируют эндотелиальную дисфункцию [23]. Преэклампсия, в свою очередь, усугубляет течение самой пневмонии, вызывая отек легких, что является отрицательным прогностическим фактором для неблагоприятного исхода [12].

Многоцентровое исследование беременных с пневмониями показало, что осложнения беременности будут зависеть от степени тяжести пневмонии, которая определяется, в том числе, низким индексом массы тела и наличием анемии во время беременности [16]. Так, у пациенток с тяжелой пневмонией, в сравнении с группой других внебольничных пневмоний, частота самопроизвольного выкидыша и мертворождения составила 42,3% против 3,3%, преждевременных родов – 52,3% против 6,3% [16].

В настоящее время уже опубликован метаанализ о заболеваемости беременных с коронавирусом спектром (SARS, MERS, COVID 1-19), состоящий из 19 исследований. У беременных с коронавирусом спектром самопроизвольный выкидыш был диагностирован в 39,1% (95% ДИ 20,2-59,8) случаев, преждевременные роды – в 24,3% (95% ДИ 12,5-38,6), преждевременный разрыв плодных оболочек – в 20,7% (95% ДИ 9,5-34,9), преэклампсия – в 16,2% (95% ДИ 4,2-34,1) случаев, 84% беременных были родоразрешены путем операции кесарева сечения [24].

В настоящее время ведется активная дискуссия по поводу влияния инфекционного агента и непосредственно пневмонии на плод и новорожденного. Японские ученые доказали возможность развития местной воспалительной реакции в тканях оболочек плода при инфицировании вирусом гриппа типа А [22]. Установлена способность вируса гриппа А вызывать апоптоз клеток хориона и экспрессию в них генов провоспалительных цитокинов [21]. Дискутабельным остается во-

прос о внутриутробном инфицировании плода коронавирусом COVID-19. На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о вертикальном пути передачи коронавируса COVID-19 [25].

При этом, согласно данным систематического обзора, у беременных с COVID-19 уровень перинатальной смертности составил 11,1% (95% ДИ 84,8-19,6) и 57,2% (95% ДИ 3,6-99,8) новорожденных были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Ни один из оцениваемых новорожденных не показал клинических признаков вертикальной передачи [24].

Опубликовано отдельное исследование, направленное на изучение внутриматочного, вертикального пути передачи инфекции COVID-19 у беременных, госпитализированных в больницу Чжуннань университета Ухань. В исследование вошли беременные с лабораторно подтвержденной (мазком из ротоглотки) инфекцией и пневмонией, вызванной COVID-19. Во время беременности у женщин проводился забор амниотической жидкости и пуповинной крови, у новорожденных – мазок из ротоглотки. Все беременные были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Новорожденные имели по шкале Апгар 8-9 баллов. Образцы амниотической жидкости, пуповинной крови, мазок из горла новорожденных дали отрицательный результат. В целом исследование подтвердило отсутствие вертикального пути передачи COVID-19 [26].

Другое исследование новорожденных от матерей в возрасте 25-31 год, перенесших пневмонию, вызванную COVID-19 при сроке гестации от 38 до 41 недель, проведенное в провинции Хубэй в период с 20 января по 10 февраля 2020 года показало, что все дети были рождены с хорошей оценкой по шкале Апгар. Оценка по шкале Апгар проводилась через 1, 5 и 10 минут после родов. Осложнений у новорожденных в данной когорте не наблюдалось [27, 28].

С учетом результатов многоцентрового исследования можно сказать, что состояние новорожденных будет зависеть от степени тяжести пневмонии. Имеются данные, что новорожденные от женщин с тяжелой пневмонией в 90% имеют низкую массу тела. В исследовании показано, что средний вес новорожденных составил  $2165 \pm 681$  мг [16]. По данным других исследователей у 2% новорожденных диагностируется внутриутробная пневмония и у каждого пятого (20%) церебральная ишемия. В доступной литературе имеются данные о том, что выраженность последствий для плода и новорожденного будет определяться гестационным сроком на момент заболевания [26].

На сегодняшний день пока отсутствуют данные об отдаленных последствиях влияния COVID-19 на новорожденного, и в ближайшее время они будут накапли-

ваться. При этом авторы рекомендуют максимальное обследование всех беременных в условиях эпидемии для своевременного лечения и нивелирования последствий на течение беременности и ее исходы.

Таким образом, пневмония на сегодняшний день является наиболее распространенным заболеванием среди пациентов всех возрастных групп. Беременные женщины составляют группу риска по развитию тяжелых осложнений, что в первую очередь обусловлено физиологической иммуносупрессией и наличием хронических заболеваний у будущей матери. Анализ пандемий показал увеличение заболеваемости и смертности среди беременных в сравнении с небеременными женщинами. Респираторные инфекции рассматриваются как фактор риска потери плода и преждевременных родов. Заболеваемость пневмонией во время беременности увеличивает риск развития плацентарных нарушений, преэклампсии, оперативного родоразрешения и инфицирования новорожденного. Последствия влияния на плод и новорожденного определяются степенью тяжести пневмонии и сроком гестации. Отдельно заслуживает внимания последствия перенесенной пневмонии, вызванной COVID-19. Опубликованные исследования единичны, что обусловлено разгаром пандемии во всем мире. Однако в ряде исследований выявлен высокий уровень смертности беременных и их новорожденных от пневмонии, вызванной COVID-19. Другие исследования, напротив, не показывают ближайших последствий на новорожденного. На сегодняшний день нет данных о вертикальном пути передачи инфекции от матери к плоду, но вместе с тем также отсутствуют данные об отдаленных последствиях на здоровье, как матери, так и новорожденного, что требует дальнейшего изучения данной проблемы. Появление новых возбудителей инфекций дыхательных путей и близкое расположение КНР делает изучение данной нозологии особенно актуальной на территории Амурской области.

#### **Источники финансирования**

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 19-013-00781).

#### **Funding Sources**

The study was supported by Russian Foundation for Basic Research (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. Бекметова Ш.К., Мирзаева Н.С., Джуманиязова Г.М. Течение и исход беременности у женщин с тяжелой внебольничной пневмонией // Авиценна. 2017. №7. С.4–6.
2. Тарбаева Д.А. Беременность и роды при гриппе A(H1N1)PDM09: Клинико-эпидемиологическое исследова-

ние в Забайкальском крае: автореф. дис. д-ра мед. наук. Чита, 2017. 47 с.

3. Трубицина А.Ю. Беременность и роды при тяжелых осложненных формах гриппа А(H1N1): автореф. дис. канд. мед. наук. Иркутск, 2013. 22 с.

4. Сергеева И.В. Особенности течения гриппа у беременных в сезон 2015-2016 года // Международный академический вестник. 2016. №5(17). С.35–37.

5. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Одиреев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.71. С.120–134. doi: 10.12737/article\_5c89acc410e1f3.79881136

6. Синопальников А.И., Фесенко О.В. Внебольничная пневмония. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 112 с. ISBN 978-5-9704-4289-0.

7. Синопальников А.И., Стырт Е.А. Внебольничная пневмония у беременных // Клиническая медицина. 2016. Т.94, №4. С.249–254. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-4-249-254

8. Архипов В.В., Валеев Р.Ш., Махмудходжаев А.Ш., Огородова Л.М., Тимошина Е.Л., Фассахов Р.С., Цой А.Н. Заболевания легких при беременности / под ред. А.Г.Чучалина, В.И.Краснопольского, Р.С.Фассахова. М.: Атмосфера, 2002. 88 с.. ISBN 5-902123-03-8

9. Mathad J.S., Gupta A. Pulmonary Infections in Pregnancy // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2017. Vol.38, №2. P.174–184. doi: 10.1055/s-0037-1602375

10. Игнатова Г.В., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Рекомендации пульмонологов по ведению беременных с различными заболеваниями легких // РМЖ. 2015. №18. С.1067–1073.

11. Chen Y.H., Keller J., Wang I.T., Lin C.C., Lin H.C. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol.207, №4. P.288. e1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.023>

12. Tang P., Wang J., Song Y. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review // BMC Pregnancy Childbirth. 2018. Vol.18, №1. P.434. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2070-0>.

13. Ohfuji S., Deguchi M., Tachibana D., Koyama M., Takagi T., Yoshioka T., Urae A., Fukushima W., Hirota Y.; Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Estimating influenza disease burden among pregnant women: Application of self-control method // Vaccine. 2017. Vol.35, №36. P.4811–4816. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.006

14. Киндалова Е.С. Характеристика гриппа А(H1N1)pdm09, осложненного пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом, у беременных: автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2017. 16 с.

15. Панова И.А., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Чаша Т.В. Профилактика гриппа и острых инфекций у беременных и новорожденных // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017. №1. С.32–41.

16. He Y.J., Mai C.Y., Chen L.J., Zhang X.M., Zhou J.Y., Cai M., Chen Y.X., Qi Q.L., Yang Z.D. Clinical characteristics and risk factors in pregnancy with severe community-acquired pneumonia // Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2018. Vol.53, №12. P.842–848. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x. 2018.12.008

17. Бабич М.В., Гоборов Н.Д., Григоренко А.А., Доровских В.А., Лазуткина Е.Л., Ландышев Ю.С., Маркова Е.В., Панамарева Т.П., Ткачева С.И. Пневмонии в период пандемии гриппа А/H1N1swl. Благовещенск: ОАО ПКИ Зея, 2011. 172 с.

18. Малиновская В.В., Баранов И.И., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н. Лечение острых респираторных инфекций у беременных // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. 2019. Т.7, №4. С.72–78. doi: 10.24411/2303-96982019-14006

19. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Акушерские и перинатальные исходы у беременных в период эпидемии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Эффективность профилактических мер // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т.17, №4. С.92–96.

20. Саиджалилова Д.Д., Худайбергенова И.К. Перинатальные осложнения беременных, перенесших пневмонию в различные сроки гестации // Биология и интегративная медицина. 2016. №5. С.63–68.

21. Давыдова, Ю.В., Лиманская А.Ю. Безопасность применения препаратов интерферона в лечении ОРВИ у беременных высокого риска // Перинатология и педиатрия. 2016. №1(65). С.27–32. doi: 10.15574/PP.2016.65.27

22. Xiao J., Shen F., Xue Q., Chen G., Zeng K., Stone P., Zhao M., Chen Q. Is ethnicity a risk factor for developing preeclampsia? An analysis of the prevalence of preeclampsia in China // J. Hum. Hypertens. 2014. Vol.28, №11. P.694–698. doi: <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.148>

23. Sava R.I., March K.L., Pepine C.J. Hypertension in pregnancy: taking cues from pathophysiology for clinical practice // Clin. Cardiol. 2018. Vol.41, №2. P.220–227. doi: 10.1002/clc.22892

24. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M., Vecchiet J., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.

25. Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy. Information for healthcare professionals // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2020. URL: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>

26. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hou W.,

Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // *Lancet*. 2020. Vol.395, №7. P.809–815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3

27. Chen S., Liao E., Cao D., Sun G., Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia // *J. Med. Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25789

28. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang D., Yang L., Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis // *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2020. Vol.18. P.1–6. doi:10.2214/AJR.20.23072

## REFERENCES

1. Bekmetova S.K., Mirzayeva N.S., Djumaniyazova G.M. The course and outcome of pregnancy in women with severe out- nosocomial pneumonia. *Avitsenna* 2017; (7):4–6 (in Russian).

2. Tarbaeva D.A. Pregnancy and childbirth during the influenza A(H1N1)PDM09: clinical and epidemiological study in Zabaykalsky krai: abstract of PhD (DSc) thesis. Chita; 2017 (in Russian).

3. Trubitsina A.Yu. Pregnancy and childbirth in severe complicated forms of influenza A(H1N1): abstract of PhD thesis. Irkutsk; 2013 (in Russian).

4. Sergeeva I.V. Features during flu in pregnant women in 2015-2016 season of the year. *Mezhdunarodnyy akademicheskij vestnik* 2016; (5):35–37 (in Russian).

5. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (71):120–134 (in Russian). doi: 10.12737/article\_5c89acc410e1f3.79881136

6. Sinopal'nikov A.I., Fesenko O.V. Community-acquired pneumonia. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (in Russian). ISBN 978-5-9704-4289-0.

7. Sinopal'nikov A.I., Styrt E.A. Community-acquired pneumonia in pregnancy. *Klin. Med.* 2016; 94(4):249–254 (in Russian). doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-4-249-254

8. Arkhipov V.V., Valeev R.Sh., Makhmutkhodzhaev A.Sh., Ogorodova L.M., Timoshina E.L., Fassakhov R.S., Tsoy A.N. Pulmonary disease in pregnancy. Moscow: Atmosfera; 2002 (in Russian). ISBN 5-902123-03-8

9. Mathad J.S., Gupta A. Pulmonary Infections in Pregnancy. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 38(2):174–184. doi: 10.1055/s-0037-1602375

10. Ignatova G.L., Blinova E.V., Antonov V.N., The recommendation of pulmonologists in the management of pregnant women with different pulmonary diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2015; (18):1067–1073 (in Russian).

11. Chen Y.H., Keller J., Wang I.T., Lin C.C., Lin H.C. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207(4):288.e1-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.023>

12. Tang P., Wang J., Song Y. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18(1):434. doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2070-0>.

13. Ohfuchi S., Deguchi M., Tachibana D., Koyama M., Takagi T., Yoshioka T., Urae A., Fukushima W., Hirota Y.; Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. Estimating influenza disease burden among pregnant women: Application of self-control method. *Vaccine* 2017; 35(36):4811–4816. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.006

14. Kindalova E.S. Characteristics of influenza A(H1N1)pdm09, complicated by pneumonia and acute respiratory distress syndrome in pregnant women: abstract of PhD thesis. St. Petersburg; 2017 (in Russian).

15. Panova I.A., Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Chasha T.V. Prevention of influenza and acute viral infections in pregnant women and newborns. *Infectious diseases: News, Opinions, Training* 2017; (1):32–41 (in Russian).

16. He Y.J., Mai C.Y., Chen L.J., Zhang X.M., Zhou J.Y., Cai M., Chen Y.X., Qi Q.L., Yang Z.D. Clinical characteristics and risk factors in pregnancy with severe community-acquired pneumonia. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018; 53(12):842–848. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x. 2018.12.008.

17. Babich M.V., Gaborov N.D., Grigorenko F.F., Dorovskikh V.A., Lazutkina E.L., Landyshev Y.S., Markova E.V., Panamareva T.P., Tkacheva S.I. Pneumonia induced by A/H1N1swl flu pandemic. Epidemiology, clinical course and symptoms, diagnosis, and treatment. *Blagoveshchensk*; 2011 (in Russian).

18. Malinovskaya V.V., Baranov I.I., Vyzhlova E.N., Shuvalov A.N. Treatment of acute respiratory infections in pregnant women. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training* 2019; 7(4):72–78 (in Russian). doi: 10.24411/2303-96982019-14006

19. Kravchenko E.N., Kuklina L.V. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women during the acute respiratory viral infections epidemic. The efficacy of prevention. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2018; 17(4):92–96 (in Russian).

20. Saidjalilova D.D., Khudaybergenova I.K. Perinatal complications of pregnancy suffered from pneumonia at different stages of gestation. *Biologiya i integrativnaya meditsina* 2016; 5:63-68 (in Russian).

21. Davydova Yu.V., Limanskaya A.Yu. The safety of use of interferon preparations in the treatment of acute respiratory viral infections in high risk pregnant women. *Perinatologiya i pediatriya* 2016; (1):27–32 (in Russian). doi: 10.15574/PP.2016.65.27
22. Xiao J., Shen F., Xue Q., Chen G., Zeng K., Stone P., Zhao M., Chen Q. Is ethnicity a risk factor for developing preeclampsia? An analysis of the prevalence of preeclampsia in China. *J. Hum. Hypertens.* 2014; 28(11):694–698. doi: <https://doi.org/10.1038/jhh.2013.148>
23. Sava R.I., March K.L., Pepine C.J. Hypertension in pregnancy: taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clin. Cardiol.* 2018; 41(2):220–227. doi: 10.1002/clc.22892
24. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M., Vecchiet J., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.
25. Coronavirus (COVID-19) Infection in pregnancy. Information for healthcare professionals. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2020. Available at: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy>
26. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hou W., Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395(7):809–815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3
27. Chen S., Liao E., Cao D., Sun G., Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. *J. Med. Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.25789
28. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang D., Yang L., Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2020; 18:1–6. doi:10.2214/AJR.20.23072

---

**Информация об авторах:**

**Кристина Владимировна Берёза**, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [kristinka\\_bereza@mail.ru](mailto:kristinka_bereza@mail.ru)

**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; e-mail: [zhukovet040875@mail.ru](mailto:zhukovet040875@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](mailto:irina-andrievskaja@rambler.ru)

---

**Author information:**

**Kristina V. Bereza**, MD, Postgraduate Student, Amur State Medical Academy; e-mail: [kristinka\\_bereza@mail.ru](mailto:kristinka_bereza@mail.ru)

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

---

Поступила 12.05.2020  
Принята к печати 26.05.2020

---

Received May 12, 2020  
Accepted May 26, 2020



**Наш Учитель - талантливый  
Ученый, Врач, Педагог и  
Руководитель  
(к 90-летию со дня  
рождения академика  
Луценко  
Михаила Тимофеевича)**

**В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Ю.М.Перельман**

Он всегда был первым: первым в научном поиске, организации новых и эффективных, стратегически обоснованных направлений и форм медицинской помощи в системе регионального здравоохранения, инициатором создания, организатором и первым директором Института физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ныне – Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания). Путь первопроходца всегда труден: будь то заснеженная тропа, маршрут альпиниста или стезя ученого-исследователя. Но для преодоления возможных в пути преград первоходец и исследователь должен обладать определенными качествами: целеустремленностью, глубокими знаниями, активной жизненной энергией и творческим талантом. Все эти качества в полной мере были присущи нашему Учителю, доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному деятелю науки РФ, академику РАН **Михаилу Тимофеевичу Луценко** (1930-2017).

Почти вся творческая и профессиональная деятельность Михаила Тимофеевича Луценко была связана с Дальним Востоком, Амурской областью, куда он – выпускник Ставропольского медицинского института – прибыл после окончания аспирантуры для работы в Благовещенском государственном медицинском институте (1957 г.) и прошел все ступени профессионального

роста: от ассистента до профессора и заведующего кафедрой гистологии, проректора по научной работе, а в последующем (1975-1986 гг.) и ректора этого ВУЗа.

Именно в этот период своей профессиональной деятельности проявились особенности его характера и человеческих качеств – напористость и целеустремленность, широкая эрудиция и равнодушие к проблемам профессионального сообщества, так необходимые для формирования личности крупного руководителя и решения важных социальных задач. Когда в 1974 году началось строительство Байкало-Амурской железной дороги, М.Т.Луценко принял активное участие в организации медицинского обслуживания строителей БАМ: приказом МЗ РСФСР он был назначен председателем «Координационного совета по вопросам медицинского обслуживания строителей БАМ». В этот период им была создана Межведомственная лаборатория по изучению механизмов адаптации организма человека к факторам окружающей среды в зонах строительства Байкало-Амурской железнодорожной магистрали и освоения новых территорий проживания населения, послужившая основой для формирования научно-исследовательского института, инициатором которого был профессор М.Т.Луценко.

Создание академического научного учреждения пульмонологического профиля на территории Дальневосточного региона России было обусловлено комплек-

сом социально-экономических и медико-демографических проблем, связанных с освоением и перспективами развития этой обширной территории. Под руководством профессора М.Т.Луценко были проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к действию экстремальных факторов окружающей среды, в частности, низкой температуры. Установлены особенности внутрисистемных и межсистемных взаимосвязей эндокринной, сердечно-сосудистой и респираторной систем при воздействии на человека экстремальных экологических факторов Дальнего Востока в норме и при заболеваниях легких. Экспериментально и теоретически обоснованы представления об этапах формирования патологических процессов в бронхолегочном аппарате в этих условиях.

Сформулированы методологические подходы к изучению влияния факторов внешней среды на дыхательную систему человека.

Для решения этих научных проблем Сибирское отделение АМН СССР в 1981 году в соответствии с Постановлением Совета Министров РСФСР и Приказом Министерства здравоохранения СССР создало опорные пункты академической науки в Дальневосточном регионе, в том числе Научно-исследовательский институт физиологии и патологии дыхания (Благовещенск) во главе с профессором М.Т.Луценко, совмещавшим должность директора научного учреждения и ректора медицинского ВУЗа до 1986 года. Это положительно сказалось на формировании специализированной медицинской помощи и подготовке научных кадров в регионе.



На фото: директор Института академик М.Т.Луценко и председатель Президиума Сибирского отделения РАМН академик Ю.И.Борodin.

Несмотря на то, что организация научного учреждения пульмонологического профиля на Дальнем Востоке России была обусловлена объективными причинами, прежде всего, высоким уровнем заболеваний органов дыхания, связанным с действием на организм человека неблагоприятных климатических и профессиональных факторов, необходимо было убедить в этом органы государственной власти. И это было успешно и блистательно сделано М.Т.Луценко. Вполне закономерными стали основные направления научного поиска, реализуемые творческим коллективом вновь созданного Института. К ним следует отнести изучение закономерностей регуляции гомеостаза дыхательной системы при адаптации к факторам внешней среды, влияния климатических и производственных факторов на распространенность болезней органов дыхания, разработка методов их диагностики, лечения и профилактики.

Со дня открытия научно-исследовательского института в 1981 году, в течение 24 лет М.Т.Луценко работал

его директором. Под его руководством состоялось формирование кадрового потенциала и трудового коллектива, материально-технической базы и научных направлений учреждения, создание и организация работы специализированной пульмонологической клиники. В течение короткого периода им была создана система управления, подготовлены высококвалифицированные научные кадры, что позволило к настоящему времени иметь на Дальнем Востоке высокий академический потенциал в области медицинской науки.

Уже через 10 лет со дня образования Института, в 1991 году его директор академик РАМН М.Т.Луценко, обращаясь к многочисленной аудитории в честь этого события, отмечал: «Коллектив Института на самом современном уровне с применением новейшего оборудования решает проблемы пульмонологии в эколого-климатических условиях нашего региона. Широкий диапазон научных исследований: от изучения на клеточном уровне строения и функций дыхательной системы до разработки инструментально-

программного комплекса для реализации системного подхода в диагностике и лечении органов дыхания. За этот сравнительно небольшой срок коллективом Института разработаны новые методы диагностики, лечения и профилактики болезней органов дыхания. Разработана и внедряется система оказания квалифицированной пульмонологической помощи на всех этапах медицинского обслуживания, как взрослого, так и детского населения. В перспективе – углубление научных исследований, расширение возможностей профилактики и лечения с целью укрепления и сохранения здоровья населения нашего региона».

И действительно, учеными Института только за этот, сравнительно небольшой период, были выявлены основные морфофункциональные закономерности этиологии и патогенеза болезней органов дыхания и особенности энергетического и биохимического гомеостаза дыхательной системы в различных климатических зонах Дальневосточного региона. Разработаны новые методы диагностики, лечения и профилактики респираторной патологии и организации пульмонологической помощи населению, в том числе: система ор-

ганизации специализированной пульмонологической помощи населению с учётом климатогеографических и социально-демографических особенностей региона; комплексная система профилактики неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона; алгоритм диспансерного учета и система динамического наблюдения и лечения больных пульмонологического профиля на различных этапах медицинского обслуживания; скрининг-метод оценки вентиляционной функции легких при массовых профилактических флюорографических обследованиях населения; методы дренирования лимфатических протоков, а также способы и устройства для их использования при лечении деструктивных заболеваний легких; методы оценки кондиционирующей функции дыхательных путей и устройства для их осуществления; способы диагностики гиперреактивности дыхательных путей при массовых профилактических осмотрах населения и способы и сезонной профилактики хронического бронхита; модель внешнего дыхания человека для реализации системного подхода в изучении дыхательной системы человека и многие другие.



На фото: административно-управленческий аппарат ИФПД почти в полном составе: директор, член-корреспондент АМН СССР М.Т.Луценко; заместитель директора по научной работе, к.м.н. В.П.Самсонов; ученый секретарь, к.м.н. С.С.Целуйко; заместитель директора по административно-хозяйственной работе В.П.Кузнецов; главный врач клиники А.М.Овдиенко; заместитель директора по лечебной работе, к.м.н. М.В.Судаков; руководители лабораторий к.м.н. А.В.Ленишин и к.м.н. В.А.Баишкатов (1984 г.).

Созданы оригинальные концепции взаимодействия дыхательной системы человека с факторами внешней среды в норме и при болезнях органов дыхания, изучены их этиология и патогенез в экологических условиях Дальневосточного региона и разработаны критерии морфофункционального состояния бронхиального дерева при заболеваниях органов дыхания. Морфофункциональные, гистохимические и эндоскопические исследования в сочетании с гормональными и радиоизотопными и иммунологическими методами позволили создать программу динамического наблюдения за состоянием дыхательной системы у больных бронхиальной астмой и выработать схему комплекс-

ного этиологического и патогенетического лечения.

Широта научных интересов М.Т.Луценко и его стремление к эффективному использованию научных кадровых и материально-технических ресурсов для решения государственных задач на территории региона побудили его к воплощению новых инициатив, в результате которых в 1998 году в процессе реорганизации Научно-исследовательского института физиологии и патологии дыхания СО РАМН путем присоединения к нему филиалов, образованных на базе НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН (Владивосток) и НИИ охраны материнства и детства СО РАМН (Хабаровск), было создано Госу-

дарственное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН.

Приоритетом научного учреждения было решение актуальных проблем регионального здравоохранения в интересах обеспечения здоровья и социального благополучия проживающих в регионе людей, на которые постоянно нацеливал усилия научного коллектива его руководитель. В этой связи в 1981 году по инициативе М.Т.Луценко в составе НИИ физиологии и патологии дыхания была создана специализированная пульмонологическая клиника на 150 коек, в которой ежегодно квалифицированную медицинскую помощь получали 10 тыс. человек. Уже в первые годы работы клиники в ее составе было открыто 4 отделения: пульмонологическое; торакальной хирургии; патологии верхних дыхательных путей; отделение патологии дыхательной системы беременных. С применением современных методов диагностики и лечения начали работу вспомогательные отделения клиники: анестезиологии и реанимации; рентгенологии; радиологии; функциональной диагностики; физиотерапии и реабилитации; бронхолегочный кабинет; клиничко-биохимическая, иммунологическая и вирусно-бактериологическая лаборатория.

С учетом социально-демографических особенностей Дальнего Востока на базе регионального пульмонологического центра под руководством академика М.Т.Луценко была разработана и реализована модель пульмонологической помощи в условиях низкой плотности населения, обеспечивающая повышение степени доступности ее специализированных видов различным контингентам населения, значительно удаленных от типовых лечебно-профилактических учреждений (методические рекомендации МЗ РСФСР, 1985 г.).

С целью оказания квалифицированной консультативной и лечебно-диагностической помощи больным БЮД создано региональное консультативно-диагностическое отделение, а на его базе – современный диагностический Центр с автоматизированной системой регистрации больных, позволивший успешно оказывать специализированную помощь с использованием подвижных пульмонологических бригад в условиях низкой плотности населения Дальневосточного региона.

Результатом внедрения разработанной в пульмонологическом центре научно обоснованной системы оказания специализированной медицинской помощи сельскому населению явилась диспансеризация жителей одного из сельскохозяйственных муниципальных образований Амурской области – Тамбовского района, демонстрируемая целым комплексом медицинских и социально-экономических индикаторов. В итоге в процессе научной и организационно-методической работы разработан алгоритм диспансерного учета, динамического наблюдения и лечения больных на различных этапах медицинской помощи сельскому населению. Выполнен широкомасштабный эксперимент тотальной

диспансеризации населения Тамбовского района Амурской области, после чего на диспансерный учёт было поставлено свыше 20 тыс. человек, которым в течение 1986-1990 гг. оказывалась плановая медицинская помощь на разных этапах организации медицинской помощи, в том числе на уровне регионального пульмонологического центра. Эта работа была высоко оценена и получила диплом и серебряную медаль Выставки достижений народного хозяйства СССР (1988 г.).

Внедрение комплексной системы профилактики в практику здравоохранения способствовало снижению заболеваемости с временной утратой трудоспособности в группе лиц с факторами риска хронических респираторных заболеваний в 1,9 раза, а в группе больных – в 4 раза. В результате только в одном из хозяйств экономические потери по причине болезней органов дыхания снизились на 76,9 процента.

В целом созданная система организации специализированной пульмонологической помощи населению с учётом климатогеографических и социально-демографических особенностей региона позволила почти вдвое повысить ее эффективность, поднять на качественно новый уровень все звенья профилактики и лечения болезней органов дыхания: за короткий период времени проведено оздоровление значительного числа лиц, имеющих болезни органов дыхания или факторы риска их развития; важным показателем было то, что 46% оздоровлено в амбулаторных условиях, а 1/3 часть из них – без отрыва от производства и утраты трудоспособности, без использования коечного фонда больницы.

Основываясь на признании определяющей роли неблагоприятных условий внутриутробного развития плода в генезе бронхолегочной патологии новорожденных и детей первых лет жизни, академик М.Т.Луценко инициировал развитие одного из основных научных направлений по выяснению роли и механизмов влияния патологии органов дыхания у беременной женщины в формировании фетоплацентарной недостаточности и разработке фундаментально обоснованных методов защиты системы мать-плод от воздействия неблагоприятных факторов, в том числе вирусно-бактериальной природы, а также методов и средств, обеспечивающих полноценное и своевременное созревание дыхательной системы плода и новорожденного. Многолетние исследования в данном направлении позволили М.Т.Луценко и его ученикам всесторонне оценить системные сдвиги в организме женщины при физиологически протекающей и осложненной беременности, разработать критерии риска плацентарной недостаточности, развития бронхолегочной патологии у плодов и новорожденных, матери которых во время беременности перенесли хронические заболевания легких, респираторные вирусные инфекции.



*На фото: Первый секретарь Амурского обкома КПСС С.С.Авраменко и члены Президиума АМН СССР знакомятся с работой подвижной пульмонологической поликлиники Института (сентябрь 1984 г.)*

В целях разработки организационных основ детской пульмонологии и создания системы мер первичной и вторичной профилактики болезней органов дыхания у детей была разработана и внедрена в практическое здравоохранение система организации перинатальной профилактики респираторных заболеваний у новорожденных от матерей с осложненным течением беременности. Основным звеном системы явилось создание в клинике Центра уникального отделения патологии дыхания беременных с дневным стационаром, оснащенным необходимым оборудованием для ранней диагностики нарушений развития плода у женщин с осложненным течением беременности. Акушерско-диагностический центр по комплексному динамическому наблюдению беременных женщин с факторами риска патологии органов дыхания у новорожденных позволил снизить уровень перинатальной и младенческой смертности на территории Амурской области в 2,7 раза.

По инициативе академика М.Т.Луценко также была открыта детская консультативная поликлиника, превратившаяся в последующем в детский пульмонологический центр, изучавший маршрут здоровья детей, родившихся от матерей с критериями риска респираторной патологии и позволявший вести реальную профилактику бронхолегочных заболеваний.

Следует отметить, что усилия, предпринятые Дальневосточным региональным пульмонологическим центром в течение 1981-1995 гг., позволили существенно изменить ситуацию в организации пульмонологической помощи населению. Наряду с развитием и укреплением материально-технического потенциала (открытие консультативно-диагностической поликлиники, детского отделения), были созданы его научно-

практические филиалы на территориях Бурятской республики, Чукотского автономного округа, Приморского края, осуществлялась активная координация организационно-методической, лечебно-консультативной и научно-исследовательской работы в регионе. При этом концепция единства научно-практической деятельности и региональной политики в области пульмонологии, приоритеты в обеспечении лечебно-профилактической и организационно-методической работы, направленной на повышение качества медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания, заложенные при формировании учреждения его идеологом – академиком М.Т.Луценко, актуальны и эффективно работают и в современных условиях, что находит свое отражение в динамике показателей респираторного здоровья населения на территории региона.

Важным инструментом интеграции и управления НИР в регионе многие годы служила Проблемная комиссия 56.12 «Физиология и патология дыхания» Научного совета №56 РАМН и МЗ РФ по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, возглавляемая академиком М.Т.Луценко. Проблемная комиссия координировала деятельность 20 научно-исследовательских институтов СО РАМН, Минздрава РФ и медицинских ВУЗов, в которых над проблемами пульмонологии работали свыше 250 квалифицированных специалистов, в том числе более 30 профессоров и докторов наук, свыше 80 кандидатов наук. Основная деятельность комиссии была сосредоточена на организации взаимодействия НИУ и ВУЗов в реализации НИР в сфере пульмонологии, научно-практических мероприятий по внедрению новых методов диагностики и лечения.



На фото: участники выездного пленума проблемной комиссии «Физиология и патология дыхания» в г. Норильске (1989 г.).

Ежегодно в рамках Проблемной комиссии проводились 2-3 крупных научных мероприятия с широким привлечением специалистов смежных специальностей, врачей и организаторов здравоохранения. Стали традиционными пленумы и научные сессии Проблемной комиссии, научно-практические конференции по вопросам координации НИР, реализации современных подходов к разработке новых методов диагностики и лечения болезней органов дыхания, проводимые в различных регионах Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, Чита, Норильск, Барнаул, Владивосток, Новосибирск). Работа была направлена, прежде всего, на активизацию научного поиска и внедрение результатов фундаментальных и прикладных исследований в практику здравоохранения региона.

Прямые научные связи были установлены с учреждениями ДВО РАН и Сибирского отделения РАМН, медицинскими ВУЗами региона, рядом Дальневосточных университетов. При этом высокий уровень полученных учеными ДНЦ ФПД научных знаний и разработки новых технологий был подтвержден решениями Президиумов СО РАМН, Отделением медико-биологических наук РАМН, научной общественностью, что позволило ставить задачу не только активно интегрироваться в международное научное сообщество, но и предлагать оригинальные проекты для международного сотрудничества. Особое внимание было уделено конструктивному научно-практическому взаимодействию с Азиатско-Тихоокеанским респираторным обществом и входящими в его состав национальными респираторными обществами Китая,

Японии и странами СНГ.

Следует отметить, что, начиная с самых первых лет основания и формирования учреждения и до настоящего времени в концепции его научно-практической деятельности воплощаются принципы организационно-методической работы, заложенные его первым руководителем, направленные на подготовку кадров здравоохранения, совершенствование и обеспечение эффективности медицинской помощи в сфере пульмонологии на территории Дальневосточного региона России. С этой целью для врачей медицинских организаций на территории региона систематически проводится комплекс научно-практических и образовательных мероприятий. В частности, уже на ранних этапах развития учреждения в практике широко использовались формы проведения научно-практических конференций, симпозиумов, выездных заседаний Проблемной комиссии «Физиология и патология дыхания», циклов семинаров по актуальным проблемам пульмонологии. Такие семинары были проведены в Южно-Сахалинске (1990 г.), Петропавловске-Камчатском (1991 г.), Тынде, Анадыре, Норильске, Улан-Удэ, Благовещенске и в других городах и субъектах Сибири и Дальнего Востока.

Важным событием в деятельности Института физиологии и патологии дыхания стало состоявшееся 10-12 сентября 1985 года в Благовещенске первое крупное научно-организационное мероприятие – «Первая Дальневосточная конференция морфологов-пульмонологов».



На фото: директор ИФПД академик М.Т.Луценко принимает делегацию ученых из Китайской народной республики



На фото: участники первой Дальневосточной конференции морфологов-пульмонологов (Благовещенск, 10-12 сентября 1985 г.).

Уже через год, 10-11 сентября 1986 года была открыта новая страница в профессиональной жизни коллектива учреждения – организация и проведение в содружестве с Благовещенским государственным медицинским институтом I Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока, ставшего в последующем традиционным и очень важным событием в системе профессиональных ценностей пульмонологической науки и практики на территории региона.

Ярким и запоминающимся событием в развитии

респираторной медицины стало проведение в Киеве (9-12 октября 1990 года) I Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания, в котором с научными докладами приняла участие многочисленная делегация ИФПД СО РАМН. В последующем этот форум, ставший Национальным конгрессом по болезням органов дыхания, проводится в России ежегодно и так же, как и Съезды врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока, пользуется большой популярностью в профессиональной и научной среде.



На фото: в президиуме I Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания (Киев, 1990 г.)

Ученые и специалисты ДНЦ ФПД стали принимать более широкое и плодотворное участие в работе как российских, так и международных научных форумов, представляя результаты научно-практической деятельности научному сообществу и обсуждая актуальные проблемы респираторной медицины, в том числе в рамках программной деятельности Европейского, Евро-Азиатского и Российского респираторного общества.

Еще одной примечательной особенностью нового научного учреждения, заряжаемого неиссякаемой энергией его руководителя, явилось широкое использование экспедиционных форм при организации научно-исследовательской работы, особенно в 80-х и первой половине 90-х годов, то есть на первых, ранних этапах его формирования и развития. Научные экспедиции были проведены на Чукотке, Камчатке и Сахалине, в Ангарске (Иркутская область) и Норильске (Красноярский край), Бурятии и Якутии, в различных районах Амурской области. В целом в этот период было осуществлено более 10 научных экспедиций в различные регионы Сибири и Дальнего Востока. По результатам исследований изучены особенности эпидемиологии, этиологии и патогенеза, клинического течения острых и хронических заболеваний органов дыхания в социально-демографических и природно-климатических условиях региона. При этом уровень заболеваемости болезнями органов дыхания населения только на территории Чукотского автономного округа снизился за период активной экспедиционной работы на 36 %.

Под руководством академика М.Т.Луценко проводилась постоянная работа с коренными народами Севера (в Чукотском автономном округе, республике Бурятия, республике Саха (Якутия), в Тындинском районе Амурской области), в том числе диспансеризация детей малочисленных народов, консультативная работа и научно-практические конференции.

Академик РАН М.Т.Луценко – не только успешный руководитель и организатор здравоохранения, но и талантливый педагог и крупный ученый в области общей патологии, морфологии, гистологии и эмбриологии человека, патологической физиологии. Под его научным руководством проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к действию низких температур, разработана концепция многоуровневого взаимодействия дыхательной системы с окружающей средой в экстремальных экологических условиях, теоретически обоснованы представления о формировании патологических процессов в бронхолегочном аппарате при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов. Получены новые данные об особенностях течения заболеваний органов дыхания у коренных жителей Дальневосточного Севера и механизмах адаптации к экологическим условиям приежжего населения. В 2000 году Международная ассоциация по приполярной медицине (Канада) за вклад в ее развитие наградила М.Т.Луценко медалью им. Ж.Хилдеса.

Академик РАН М.Т. Луценко – основатель известной в стране и за рубежом научной школы морфологов. Работая в ДНЦ ФПД в должности директора, с 1981 по 2017 гг. он руководил научной лабораторией изучения этиологии и патогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких. А в 2000 году на базе Амурского государственного университета под руководством академика РАН М.Т.Луценко была открыта кафедра медико-социальной работы. Под его руководством выполнено 15 докторских и 44 кандидатских диссертаций, а результаты научных исследований представлены более чем в 600 научных публикациях, в том числе 36 монографиях и методических изданиях, 86 изобретениях.



На фото: академик РАН М.Т.Луценко с учениками.

Свою профессиональную деятельность академик М.Т.Луценко активно сочетал с большой и многогранной общественной деятельностью. С 1983 года Михаил Тимофеевич являлся председателем Проблемной комиссии 56.12 «Физиология и патология дыхания» Научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера Российской академии медицинских наук и Министерства здравоохра-

нения РФ, с 1984 года – членом Президиума Сибирского отделения РАМН, с 1999 г. – президентом Дальневосточной ассоциации ученых. М.Т.Луценко многие годы был главным редактором научно-практического журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», членом редакционной коллегии научного журнала «Информатика и системы управления», членом редакционного совета журнала «Пульмонология».



На фото: ведущие ученые и специалисты ДНЦ ФПД (2010 г.). В первом ряду слева направо: акад. М.Т.Луценко, к.м.н. Т.В.Смирнова, акад. В.П.Колосов; во втором ряду: проф. Ю.М.Перельман, д.м.н. А.Г.Приходько, проф. В.П.Самсонов, проф. А.В.Ленишин, проф. Н.Н.Вавилова, проф. Л.Г.Манаков

За активную гражданскую позицию, большой вклад в развитие медицинской науки и образования Михаил Тимофеевич был признан Почетным гражданином города Благовещенска (2005), награжден орденом Трудового Красного Знамени (1976 г.), орденом Октябрьской

революции (1981 г.), орденом Почета (1996 г.), орденом Дружбы народов (2007 г.), медалью "За трудовую доблесть" (1961 г.), медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина» и рядом других государственных и ведомственных на-

град.

Таким был и остается в памяти потомков, коллег и учеников основатель и первый руководитель Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания академик РАН Михаил Тимофеевич Луценко, человек колоссальной энергии и творческого потенциала, широкой научной эрудиции, направленной на созидание и решение важных социальных задач госу-

дарственного масштаба, чье **90-летие со дня рождения** коллектив научного учреждения отметил **16 мая 2020 года**. Все великие идеи научного поиска и организационные принципы деятельности научного учреждения, заложенные и воплощенные нашим Учителем и наставником, продолжают свое развитие в делах его учеников, получивших от него «путевку» в жизнь и отдающих дань глубокого уважения великому Человеку.

Подписано к печати 23.06.2020. Дата выхода из печати 30.06.2020. Дата выхода в свет: 30.06.2020. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 16,5. 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. Одирев. Свободная цена.