

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 77

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; 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 77

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

Phone (fax) – (8-4162) 77-28-07

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

<http://cfpd.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Л.Г.Манаков, В.П.Самсонов, В.В.Ильин. Туберкулез органов дыхания: эпидемиологический мониторинг и профилактика..... 8
- А.В.Ленишин, Ю.М.Перельман, А.В.Ильин, Е.А.Игнат'ева. Новые возможности компьютерной томографии в диагностике поражения плевры при саркоидозе..... 17
- Д.А.Гассан, О.О.Котова, Д.Е.Наумов. TRPA1-опосредованная воспалительная реакция клеток альвеолярного эпителия в эксперименте *in vitro*..... 29
- А.А.Дей, А.Г.Кожанов, Б.И.Гельцер. Результаты исследования силы дыхательных мышц у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией..... 34
- А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, Л.Г.Нахамчен, Н.В.Ульянычев, В.Ф.Ульянычева, Е.Ю.Афанасьева. Особенности механики дыхания и газообмена у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции на холодовой и осмотический стимулы..... 41
- В.П.Самсонов, А.К.Самсонов. Длительное местное обезболивание верхнего гортанного нерва в лечении бронхиальной астмы..... 51
- И.Н.Гориков. Изменение системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции..... 56

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- L.G.Manakov, V.P.Samsonov, V.V.Ilyin. Respiratory tuberculosis: epidemiological monitoring and prevention
- A.V.Lenshin, J.M.Perelman, A.V.Ilyin, E.A.Ignat'eva. New opportunities of computer tomography in diagnostics of pleural lesion in sarcoidosis
- D.A.Gassan, O.O.Kotova, D.E.Naumov. TRPA1-mediated inflammatory response of alveolar epithelial cells *in vitro* experiment
- A.A.Dei, A.G.Kozhanov, B.I.Geltser. Results of respiratory muscle strength study in young persons with community-acquired pneumonia
- A.G.Prikhodko, J.M.Perelman, L.G.Nakhamchen, N.V.Ul'yanychev, V.F. Ul'yanycheva, E.Yu.Afanas'eva. Peculiarities of pulmonary mechanics and gas exchange in asthma patients with different types of reaction to cold and osmotic stimuli
- V.P.Samsonov, A.K.Samsonov. Long-term local anesthesia of the superior laryngeal nerve in the treatment of bronchial asthma
- I.N.Gorikov. Changes in the systemic inflammatory response in women in the third trimester of pregnancy complicated by exacerbation of cytomegalovirus infection

- И.А.Андриевская, И.Н.Гориков, Л.М.Сомова, Н.А.Ишутина, А.Н.Одиреев, И.В.Довжикова.* Иммуноморфологическая оценка системного воспалительного ответа у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией..... 63

ОБМЕН ОПЫТОМ

- С.В.Шушков.* Произвольная зевота как гипоксическая процедура..... 69
- В.В.Войцеховский, Т.В.Заболотских, Т.В.Шаранда, Т.В.Есенина, И.П.Батурская, Е.А.Филатова, К.М.Мишкурова, Н.А.Федорова, Е.С.Сагирь.* Применение препарата «Адвейт» для лечения больных гемофилией А..... 77

ОБЗОРЫ

- Р.С.Телепнёва, Г.П.Евсеева, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько.* Полиморфизм гена *ADRB2* у детей с бронхиальной астмой и ожирением..... 87
- Н.М.Леонтьева, И.В.Демко, Е.А.Собко, О.П.Ищенко.* Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы..... 99
- М.М.Горбунов, Н.В.Коршунова, О.В.Юречко.* Основные физиологические механизмы и адаптационные реакции при закаливании организма в условиях холодного климата..... 107
- А.А.Яценко, С.В.Баранников, И.Ю.Макаров, И.В.Борозда, Ю.А.Спирина.* Клеточная терапия в лечении ожогов кожи..... 117

- I.A.Andrievskaya, I.N.Gorikov, L.M.Somova, N.A.Ishutina, A.N.Odireev, I.V.Dovzhikova.* Immunomorphological assessment of the systemic inflammatory response in newborns with congenital cytomegalovirus infection

EXPERIENCE EXCHANGE

- S.V.Shushkov.* Voluntary yawning as a hypoxic procedure
- V.V.Voytsekhovskiy, T.V.Zabolotskikh, T.V.Sharanda, T.V.Esenina, I.P.Baturskaya, E.A.Filatova, K.M.Mishkurova, N.A.Fedorova, E.S.Sagir.* Application of Advate® for the treatment of patients with hemophilia A

REVIEWS

- R.S.Telepneva, G.P.Evseeva, E.B.Nagovitsina, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko.* *ADRB2* gene polymorphism in children with asthma and obesity
- N.M.Leontieva, I.V.Demko, E.A.Sobko, O.P.Ischenko.* Clinical and diagnostic features of mild asthma
- M.M.Gorbunov, N.V.Korshunova, O.V.Yurechko.* Basic physiological mechanisms and adaptation reactions in the cold training of the organism in cold climate areas
- A.A.Yatsenko, S.V.Barannikov, I.Yu.Makarov, I.V.Borozda, Yu.A.Spirina.* Cell therapy in treatment of skin burns

ЛЕКЦИИ

<i>А.В. Черняк, О.И. Савушкина. Спирометрическое исследование в клинической практике.....</i>	125
---	-----

LECTIONS

<i>A.V.Cherniak, O.I.Savushkina. Spirometry in clinical practice</i>	
--	--

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Леонид Григорьевич Манаков. К 70-летию со дня рождения.....	134
---	-----

ANNIVERSARIES

Leonid G. Manakov. To the 70 th birthday	
---	--

УДК 616.2-002.5:(616-036.88+616-084)314.4

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-8-16

ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ПРОФИЛАКТИКА

Л.Г.Манаков¹, В.П.Самсонов¹, В.В.Ильин²

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной противотуберкулезный диспансер», 675005, г. Благовещенск, ул. Литейная, 5

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести анализ результатов эпидемиологического мониторинга заболеваемости туберкулезом органов дыхания на территории Российской Федерации (РФ), Дальневосточного федерального округа (ДФО) и Амурской области (АО), 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 и сравнительного анализа, статистические и информационно-аналитические методы, базы данных Министерства здравоохранения РФ и Федеральной службы государственной статистики РФ (Росстат). **Результаты.** Проведенный анализ показывает, что туберкулез является важной медико-социальной проблемой в силу высокого уровня распространенности и неблагоприятных исходов его клинического течения, представляя серьезную угрозу для здоровья человека, и играет большую роль в формировании высокого социального бремени. Вместе с тем, за последние годы на территории РФ в целом и АО в частности, достигнуты значительные успехи в сфере повышения эффективности и результативности медицинской помощи больным туберкулезом. За период с 2010 г. показатели первичной заболеваемости и контингенты больных туберкулезом снизились, соответственно, на 37 и 38%, а на территории АО – в 2,4 и в 2,0 раза. Доля деструктивных форм туберкулеза легких среди впервые выявленных больных с 2005 г. снизилась на 9,7%, а охват микробиологическим исследованием больных туберкулезом легких на территории области составляет почти 100%, при этом уровень бактериовыделения среди впервые выявленных больных туберкулезом легких в АО является самым низким среди субъектов ДФО (16,1 на 100 000 населения). Охват населения профилактическими осмотрами с использованием методов флюорографии на территории АО является самым высоким среди субъектов ДФО и составил в 2017 г. 94,0%. Значительно повысилась эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания. В результате уровень смертности населения по причине туберкулеза за период с 2005 г. снизился в 3,9 раза. При этом АО включена в перечень 8 субъектов РФ, где высокая пораженность населения туберкулезом сочетается с высоким уровнем организации выявления и лечения заболевания.

Ключевые слова: туберкулез органов дыхания, заболеваемость, смертность, эпидемиологический мониторинг, эффективность лечения, профилактика.

RESPIRATORY TUBERCULOSIS: EPIDEMIOLOGICAL MONITORING AND PREVENTION

L.G.Manakov¹, V.P.Samsonov¹, V.V.Ilyin²

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

²Amur Regional Antitubercular Dispensary, 5 Liteynaya Str., Blagoveshchensk, 675005, Russian Federation

SUMMARY. Aim. The analysis of epidemiological monitoring of respiratory tuberculosis in the Russian Federation,

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:

Манаков Л.Г., Самсонов В.П., Ильин В.В. Туберкулез органов дыхания: эпидемиологический мониторинг и профилактика // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.8–16. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-8-16

For citation:

Manakov L.G., Samsonov V.P., Ilyin V.V. Respiratory tuberculosis: epidemiological monitoring and prevention. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):8–16 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-8-16

the Far Eastern Federal District and the Amur Region is carried out, which makes it possible to assess the levels and regional features of the spread of pathology among the population and territorial entities, the dynamics of morbidity and the effectiveness of preventive measures. **Materials and methods.** For the organization of the study, the methods of structural and comparative analysis, statistical and information-analytical methods, databases of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Federal State Statistics Service of the Russian Federation (Rosstat) were used. **Results.** The analysis shows that tuberculosis is an important medico-social problem due to the high level of prevalence and adverse outcomes of its clinical course, representing a serious threat to human health and plays a large role in the formation of high social burden. At the same time, in recent years, in the territory of the Russian Federation as a whole and the Amur Region in particular, significant success has been achieved in the area of improving the efficiency and effectiveness of medical care for tuberculosis patients. Since 2010, primary incidence rates and the number of tuberculosis patients have decreased by 37 and 38%, respectively, and in the Amur Region – by 2.4 and 2.0 times. The share of destructive forms of pulmonary tuberculosis among newly diagnosed patients has decreased by 9.7% since 2005, and the microbiological coverage of patients with pulmonary tuberculosis in the region is almost 100%, while the level of bacterial excretion among newly diagnosed pulmonary tuberculosis in the Amur Region is the lowest among the subjects of the Far Eastern Federal District (16.1 per 100 000 population). The coverage of the population with routine inspections using fluorography methods in the Amur Region is the highest among the subjects of the Far Eastern Federal District and amounted to 94.0% in 2017. The effectiveness of treatment of patients with respiratory tuberculosis is significantly increased. As a result, the mortality rate of the population due to tuberculosis has decreased 3.9 times since 2005. At the same time, the Amur Region is included in the list of 8 subjects of the Russian Federation, where a high incidence of tuberculosis is combined with a high level of organization in the detection and treatment of the disease.

Key words: respiratory tuberculosis, morbidity, mortality, epidemiological monitoring, treatment effectiveness, prevention.

Туберкулез – специфическое инфекционное заболевание, поражающее различные органы и системы человека, чаще всего легкие, продолжает оставаться угрожающей медико-социальной проблемой в силу высокого уровня заболеваемости и смертности населения. Постановлением Правительства Российской Федерации (РФ) №715 от 01.12.2004 г.) туберкулез включен в перечень социально значимых заболеваний и в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [1].

Мероприятия по борьбе с туберкулезом в России на протяжении многих лет осуществляются на основе научно обоснованных методик, с использованием достижений российского и зарубежного опыта, имеют государственную поддержку на всех уровнях исполнительной власти, включая Правительство РФ, руководство субъектов РФ и муниципальных образований. При этом государственное регулирование противотуберкулезных мероприятий осуществляется целым рядом нормативных актов, среди которых Федеральный закон от 18.06.2001 г. №77-ФЗ (в ред. от 03.08.2018) «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» и целый ряд ведомственных приказов и санитарных правил [2].

И это при том, что доля заболевших туберкулезом в структуре заболеваемости населения занимает ничтожно малую величину, поскольку удельный вес заболеваемости туберкулезом в данном случае выражается сотыми долями процента и в 7-10 раз меньше соответствующих значений заболеваемости острыми или хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей. Но когда сравнительный анализ производится на фоне различий заболеваемости и смертности по причине туберкулеза и болезней органов дыхания в целом, то становится понятной актуаль-

ность проблем туберкулеза и внимание к ним государства и общества. В частности, если уровень заболеваемости туберкулезом и болезнями органов дыхания различается более чем в 1000 раз, то уровень смертности от данных причин различается только в 3 раза. Следовательно, заболеваемость населения туберкулезом является более опасной в силу тяжелого течения и высокого уровня неблагоприятных исходов заболевания. Эти обстоятельства обуславливают необходимость систематического мониторинга заболеваемости населения туберкулезом и оценки эффективности противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач и организации исследования проведен комплекс эпидемиологических и статистических исследований. Использованы методы: эпидемиологического анализа и мониторинга; информационно-аналитические; структурного и сравнительного анализа.

Эпидемиологическая оценка болезней органов дыхания проведена по данным государственного статистического мониторинга заболеваемости населения РФ за 2005-2017 гг. Для этого были использованы базы данных Министерства здравоохранения РФ, ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, Федеральной службы государственной статистики РФ (Росстат) [3–8].

Анализ полученной информации осуществлялся с использованием относительных величин и коэффициентов соотношения. При анализе результатов эпидемиологических исследований заболеваемости туберкулезом использованы следующие показатели и единицы их измерения [9]:

- 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;

Для анализа и обработки статистической информации использованы современные информационные системы и компьютерные программы. На основе программного пакета Microsoft Excel (2016) создана база данных, произведены необходимые расчеты и оформлены иллюстрационные материалы.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показывает, что надзор за туберкулезом является многоуровневой и сложной по своей организации системой, что связано с особенностями возникновения и развития заболевания. В целях совершенствования национальной системы мониторинга туберкулеза 5 февраля 2010 года был создан Федеральный центр мониторинга туберкулеза и определен порядок его работы, закрепивший принцип постоянного слежения за системой организации оказания помощи больным туберкулезом на территории России.

Заболеваемость наряду со смертностью относится к наиболее важным эпидемиологическим показателям, характеризующим не только ситуацию по распространению туберкулеза, но и систему его лечения и профилактики. При этом показатель заболеваемости имеет не только эпидемиологическую, но и «организационную» составляющую и отражает не только частоту заболевания туберкулезом населения данной территории, но и способность учреждений здравоохранения привлечь к

обследованию и выявить больных туберкулезом.

Известно, что на распространение туберкулеза среди населения оказывает влияние множество различных по своей природе факторов:

- демографические и социально-экономические особенности региона;
- политические и макроэкономические процессы;
- степень распространения туберкулеза в пенитенциарной системе;
- уровень обеспечения и эффективности противо-туберкулезных мероприятий.

За последние полвека в России отмечены значительные изменения регистрируемой заболеваемости туберкулезом. Постепенное снижение показателя в 70-80-е годы XX века до 34,2 сменилось в 1991-2000 гг. значительным ростом до 90,4 (в 2,7 раза) и стабилизацией в первые годы нового столетия на уровне 82-85 на 100 000. населения. При этом динамика заболеваемости отражает изменения социально-экономической обстановки в РФ (рис. 1). В частности, снижение регистрируемой заболеваемости в 80-е годы вполне достоверно может отражать относительную стабильность общества и планомерную работу по снижению распространения заболевания, включая использование административных методов. Эти годы характеризуются значительными затратами государства на борьбу с туберкулезом и эффективной работой фтизиатрической службы по регистрации и контролю за больными туберкулезом. Качество диагностики случаев туберкулеза среди постоянного населения обеспечивало сравнительно низкий уровень скрытой заболеваемости или доли не выявленных случаев заболевания туберкулезом.

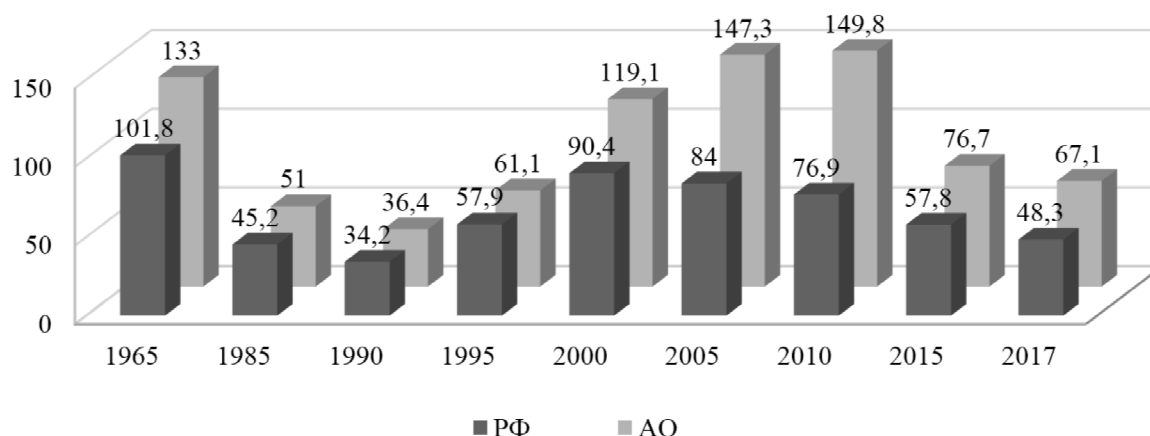


Рис. 1. Сравнительная динамика показателей заболеваемости туберкулезом на территории Амурской области (АО) и РФ (на 100 000 населения).

Последующее увеличение темпов заболеваемости можно связать с социально-экономическим кризисом конца 80-х – начала 90-х годов. Он также породил проблемы достоверности и полноты регистрации впервые выявленных больных туберкулезом. Динамика регистрируемой заболеваемости после 1991 г. отражает из-

менения социально-экономической обстановки в РФ: достоверное увеличение заболеваемости после экономических кризисов 1991, 1994 и 1998 гг.

Распространенность туберкулеза в АО, как и в целом по Дальневосточному федеральному округу (ДФО), всегда была выше, чем по России в целом [10].

Это объяснялось и географическим расположением региона, и составом населения, и уровнем жизни. В 60-х годах XX века на территории области констатирован пик заболеваемости туберкулезом: 133 случая на 100 000 населения. К 1985 г. заболеваемость снизилась в 2,6 раза и достигла 51 случая на 100 000 населения, а к 1990 г. – в 3,7 раза. Однако с начала 90-х годов вновь отмечается рост всех эпидемиологических показателей по туберкулезу. В 2000 г. показатель заболеваемости стал выше 100 случаев на 100 000 населения, что расценивается как эпидемия (именно с этого года стали учитываться статистически случаи выявления туберкулеза в лечебно-профилактических учреждениях всех ведомств, в том числе в системе учреждений ФСИН Минюста). По сравнению с 1990 г. уровень заболеваемости населения туберкулезом (число впервые выявленных больных на 100 000 населения) на территории АО увеличился в 3,3 раза, а в 2010 г. – в 4,1

раза, достигший значений 149,8 на 100 000 населения.

Но второе десятилетие XXI века внесло значительные коррективы в динамику заболеваемости населения туберкулезом в России. В последние годы (2010-2017) впервые за длительный период появилась не только стабилизация основных эпидемиологических показателей по туберкулезу, но и значительное сокращение уровней заболеваемости и распространенности патологии. В частности, за этот период показатели первичной заболеваемости и контингенты больных туберкулезом в РФ снизились, соответственно, на 37 и 38%, а на территории АО – в 2,4 и в 2,0 раза (рис. 2). При этом уровень первичной заболеваемости на территории АО впервые за многолетний исторический период снизился до значений, на 28,5% ниже уровня заболеваемости в ДФО в целом. А по уровню распространенности – сравнялся с региональными показателями.

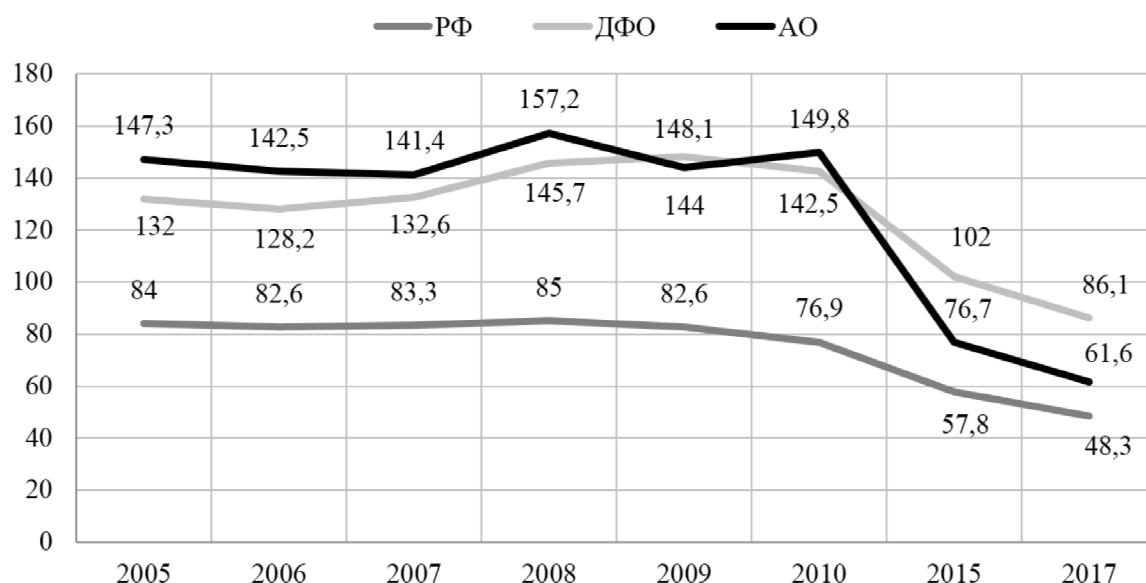


Рис. 2. Динамика показателей первичной заболеваемости туберкулезом на территориях АО, ДФО и РФ (на 100 000 населения).

Уровень заболеваемости на территории РФ распределен неравномерно и имеет существенные различия (в 8,5 раза) в различных ее субъектах: от минимального уровня на территории Белгородской области до максимального – в республике Тыва. Показатель заболеваемости выше федерального уровня (48,3 на 100 000 населения) зарегистрирован 35 субъектах РФ (41,2%). На территории ДФО дифференциация показателей заболеваемости туберкулезом достигает 3-х кратных значений (рис. 3).

Население различных возрастных групп имеет разную степень восприимчивости к туберкулезной инфекции и вероятность контакта с ее источниками, и для них требуется проведение различных профилактических мероприятий. Поэтому важна раздельная оценка заболеваемости, как по полу, так и отдельным возрастным группам. В РФ мужчины болеют туберкулезом в

2,5–3,0 раза чаще, чем женщины. В целом мужчины составляют 70% среди всех впервые выявленных больных. При этом следует отметить, что в настоящее время по уровню распространенности туберкулеза среди детей ситуация в АО наиболее благоприятная, по сравнению с другими субъектами ДФО, составляющего 12,3 на 100 000 населения, соответствуя при этом федеральным значениям показателя.

В структуре выявляемого туберкулеза принято выделять, прежде всего, туберкулез органов дыхания, как наиболее эпидемически опасную и более распространенную локализацию заболевания. Доля внелегочных форм туберкулеза составляет не более 5%. Следовательно, основные параметры заболеваемости туберкулезом органов дыхания не будут принципиально отличаться от характеристик заболеваемости туберкулезом в целом.

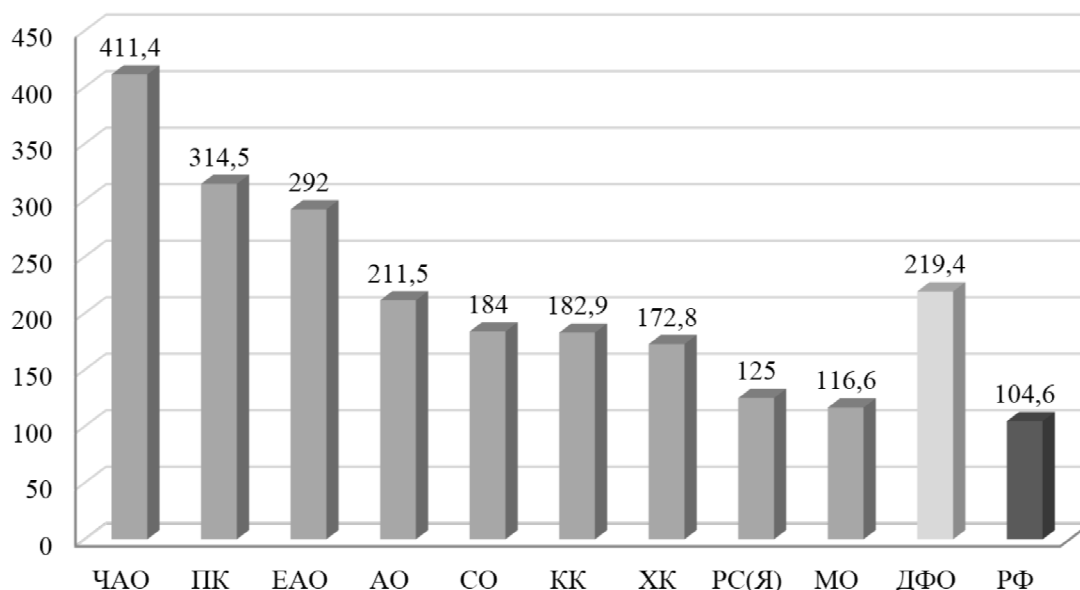


Рис. 3. Контингенты больных активным туберкулезом органов дыхания, состоящих на учете в медицинских организациях ДФО (2017 г., на 100 000 населения).

Примечание: ЧАО – Чукотский автономный округ; ПК – Приморский край; ЕАО – Еврейская автономная область; АО – Амурская область; СО – Сахалинская область; КК – Камчатский край; ХК – Хабаровский край; РС(Я) – республика Саха (Якутия); МО – Магаданская область; ДФО – Дальневосточный федеральный округ; РФ – Российская Федерация.

Степень эффективности противоэпидемических и профилактических мероприятий позволяет оценивать целый ряд индикаторов. В частности, эффективность работы по выявлению больных туберкулезом отражает доля тяжелых форм заболевания (с деструкцией легочной ткани) среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, которые принято связывать с поздним выявлением патологического процесса. Однако низкий уровень данного показателя может отражать не только успешное раннее выявление, но и низкую эффективность или ограниченное использование лучевых методов при обследовании больных. На территории АО доля деструктивных форм туберкулеза легких среди впервые выявленных больных за период с 2005 года снизилась на 9,7% и в настоящее время составляет 46,4%, что на 4,3% ниже соответствующего показателя в РФ в целом. На территории ДФО доля деструктивных форм туберкулеза варьирует от 65% (Сахалинская область) до 42,4% (Приморский край).

Кроме того, тяжесть эпидемической ситуации в первую очередь определяет численность наиболее опасных источников инфекции – больных, у которых был диагностирован туберкулез с бактериовыделением. Следовательно, на значение этого показателя влияет одновременно как изменение числа особо опасных в эпидемическом плане больных, так и улучшение качества лабораторной диагностики туберкулеза. В этой связи следует отметить, что охват микробиологическим исследованием больных туберкулезом легких по использованию методов микроскопии на территории области составляет почти 100%, а использованию бактериологического посева – только 80%, как среди

впервые выявленных больных, так и среди больных с рецидивом заболевания. При этом уровень бактериовыделения среди впервые выявленных больных туберкулезом легких в АО является самым низким среди субъектов ДФО (16,1 на 100 000 населения), что в 2,1 раза ниже показателя по ДФО и на 20,3% ниже соответствующего значения в РФ в целом. Однако среди контингентов, состоящих на бациллярном учете по поводу туберкулеза органов дыхания, это соотношение и позиция территории несколько другая.

Показатели регистрируемой заболеваемости и структура выявляемого туберкулеза в значительной мере зависят от организации выявления заболевания в том или ином регионе. При этом в основу стратегии борьбы с туберкулезом в РФ положены следующие важные принципы:

- своевременное выявление больных туберкулезом, в том числе путем массовых методов исследования;
- профилактика туберкулеза, в том числе с применением современных вакцин;
- обеспечение противотуберкулезными препаратами, в том числе для лечения лекарственно устойчивых форм туберкулеза;
- мониторинг лечения больных туберкулезом с использованием информационных технологий и современных методов анализа.

В настоящее время основным методом выявления туберкулеза в РФ остается рентгенологический. Флюорографические обследования проводят всем обратившимся в поликлиники и не обследованным в текущем году рентгенологическим методом, а также лицам, входящим в группы повышенного риска заболевания ту-

беркулезом (больные сахарным диабетом; пациенты, получающие гормональную и лучевую терапию и др.).

Результаты анализа показывают, что охват населения профилактическими осмотрами с использованием методов флюорографии на территории АО является самым высоким среди субъектов ДФО (рис. 4). При этом выявляется 0,46 новых случаев заболевания на 1000 обследованных, в том числе 0,53 – среди взрослых и 0,20 – среди детей. За период с 2006 г. охват населения профилактическими осмотрами с целью выявления туберкулеза увеличился на 29,0% и составил в 2017 г. 94,0%, что выше показателя по РФ на

22,7% (71,3%). При этом доля больных туберкулезом, выявленных при профилактических осмотрах среди всех впервые выявленных больных тоже возросла с 63,1 до 76,3%, что также на 14,3% больше показателя по стране в целом (62,0%).

Следует отметить, что на территории АО за последнее десятилетие также значительно повысилась эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания (рис. 5). В частности, уровень абациллированности увеличился с 21,3 до 73,1%, а показатель клинического излечения легочных форм туберкулеза увеличился с 24,6 до 49,6%.



Рис. 4. Сравнительная динамика показателей эффективности и результативности профилактических осмотров на туберкулез на территории АО и РФ (в %).

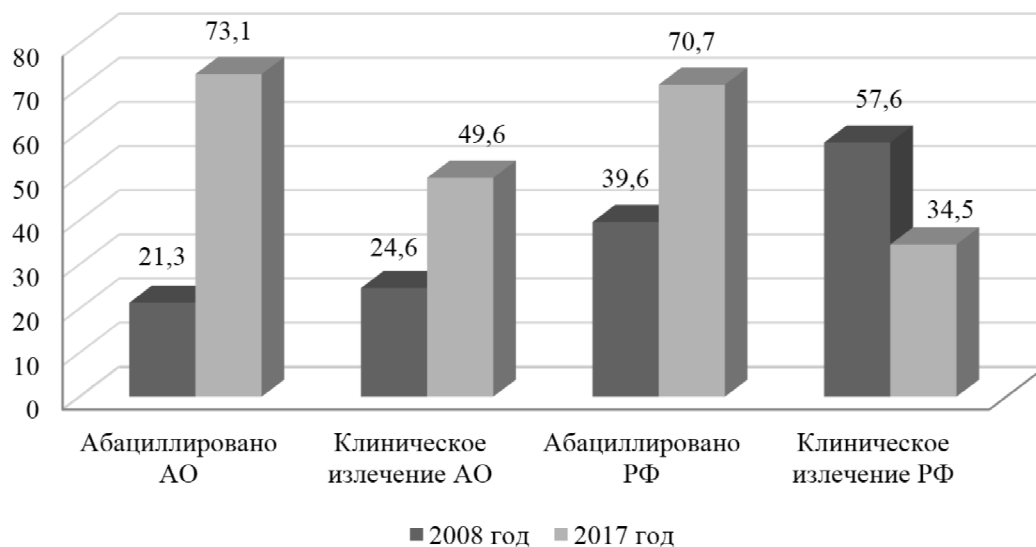


Рис. 5. Показатели эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания (в %).

По этим показателям область занимает, соответственно, третью и вторую строчки в рейтинге субъектов ДФО, превышая показатели в РФ в целом. Вместе с тем, еще достаточно велик показатель рецидивов заболевания, которые возникают среди больных туберкулезом в процессе химиотерапии, составляю-

щих на территории области 17,9 на 100 000 населения, что в 2 раза выше федеральных значений показателя или 28,9 на 100 впервые выявленных больных.

Одной из причин рецидивов заболевания и неэффективности лечения является проблема множественной лекарственной устойчивости к

микробактериям туберкулеза, которая достаточно широко распространена в современных условиях и регистрируется от 43 до 54% среди бактериовыделителей и от 56 до 62% – от числа обследованных на лекарственную устойчивость. И, как следствие, – высокие показатели летальных исходов больных туберкулезом, которые на территории АО (11,6%) хотя и меньше федеральных значений показателя (13,3%), но превышают его среднее значение по ДФО (8,8%).

Еще одной особенностью современного течения туберкулеза является то, что среди больных, умерших от туберкулеза, выявляется посмертно значительное число ВИЧ-инфицированных людей, доля которых в РФ в целом составляет 37,4%. На территории ДФО и АО эти показатели пока меньше (соответственно, 13,8 и 5,8%), но не могут не настораживать. Туберкулез и ВИЧ-инфекция – это два тесно связанных между собой состояния, поскольку профилактика первого заболевания зависит от состояния клеточного иммунитета, а

второе заболевание уничтожает именно это звено иммунной системы. Следовательно, на развитие эпидемического процесса по туберкулезу существенное влияние сможет оказать организация и уровень проведения противотуберкулезных мероприятий среди инфицированных ВИЧ.

Тем не менее, за последние годы в АО достигнуты значительные успехи в сфере повышения эффективности и результативности медицинской помощи больным туберкулезом. Уровень смертности населения по причине туберкулеза за период с 2005 г. снизился в 3,9 раза и с 2013 г. практически сравнялся с региональными значениями показателей (рис. 6), хотя еще остается на достаточно высоком уровне (12,0 на 100 000 населения), в 2 раза превышающем соответствующие значения в РФ в целом (6,5 на 100 000 населения). И занимает 6-ю строчку в рейтинге субъектов ДФО по данному показателю.

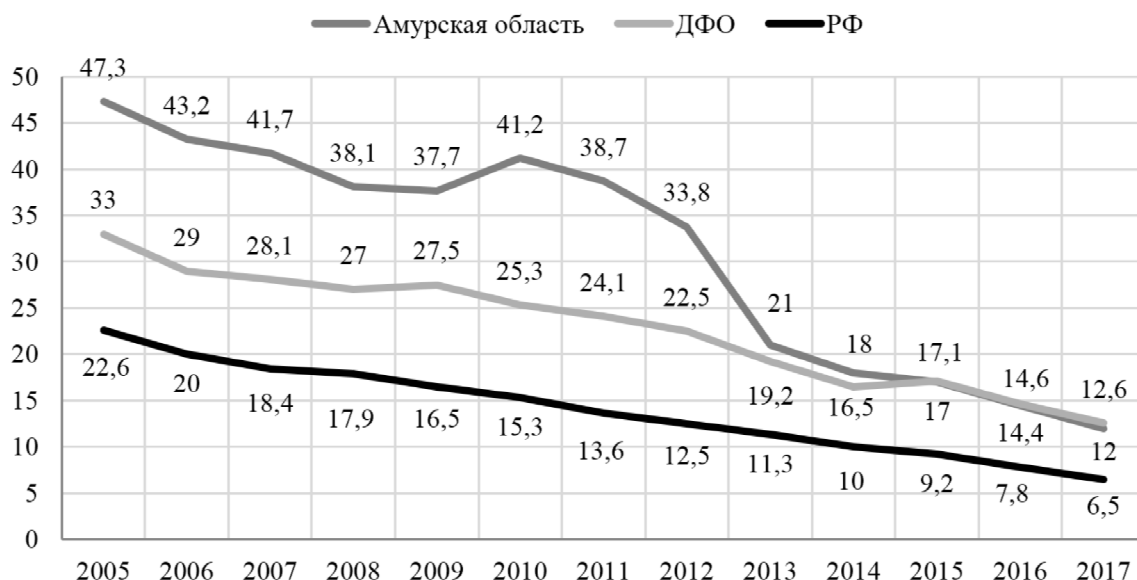


Рис. 6. Динамика показателей смертности от туберкулеза на территориях АО, ДФО и РФ (на 100 000 населения).

В 2017 г. 7 из 9 субъектов ДФО достигли целевого значения показателей по индикатору «смертность от туберкулеза» в рамках реализации Государственной программы «Развитие здравоохранения», в том числе и АО: при целевом значении индикатора 35,2 достигнуто – 12,0 (табл.). При этом международные сравнения показателей смертности населения от туберкулеза на территории России, превышающие аналогичные значения в странах Евросоюза в десятки раз, оказываются, к сожалению, не в пользу нашей страны.

Поскольку летальность при эпидемически опасных и клинически тяжелых формах заболевания туберкулезом очень тесно связана с доступностью для больных своевременной и адекватной химиотерапии, особенно при бациллярных формах легочного туберкулеза, показатель смертности от этой инфекции в будущем

будет зависеть не столько от эпидемиологии туберкулеза, сколько от доступности эффективного лечения.

В настоящее время АО входит в число 20 из 85 субъектов РФ с высокой пораженностью населения туберкулезом. При этом она включена в перечень 8 субъектов, где высокая пораженность населения туберкулезом сочетается с высоким уровнем организации выявления туберкулеза. В этом случае, по мнению экспертов, «снижение заболеваемости туберкулезом может проходить большими темпами, на длительный период и до определенного уровня, который определяется уровнем инфицированности населения. За 10 лет показатель заболеваемости туберкулезом можно сократить в 2 раза, если в субъекте нет высокой пораженности населения ВИЧ-инфекцией».

Таблица

Сведения о достижении индикатора «Смертность от туберкулеза» в рамках реализации государственной программы «Развитие здравоохранения» субъектами ДФО (2017 год)

Субъекты ДФО	Цель на 2017 год	Фактически достигнуто	Относительный уровень достижения целевого показателя
Республика Саха (Якутия)	5,4	5,6	1,04
Камчатский край	14,0	7,6	0,54
Приморский край	22,0	19,0	0,86
Хабаровский край	15,3	11,2	0,73
Амурская область	35,2	12,0	0,37
Магаданская область	12,1	3,5	0,29
Сахалинская область	12,9	9,2	0,71
Еврейская автономная область	29,8	19,0	0,64
Чукотский автономный область	10,3	22,2	2,16

Заключение

Таким образом, результаты проведенного анализа показывают, что туберкулез органов дыхания является чрезвычайно важной медико-социальной проблемой, характеризуется высоким уровнем распространенности и неблагоприятных исходов клинического течения, детерминированных различными факторами внешней среды, преимущественно социально-экономической природы, продемонстрированных в ходе многолетнего эпидемиологического мониторинга. Вместе с тем, систематическая и планомерная работа региональных органов государственной власти и системы здравоохранения по реализации противоэпидемических и профилактических мероприятий в рамках госу-

дарственных программ в сочетании с высоким уровнем организации лечебно-диагностического процесса, позволяют добиться значительных успехов в решении данных задач, о чем свидетельствует опыт регионального здравоохранения на территории АО.

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. Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (с изменениями и дополнениями 13 июля 2012 г., 31 января 2020 г. URL: <https://base.garant.ru/12137881/>)
2. Федеральный закон от 18 июня 2001 г. № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями 22 августа 2004 г.; 21 июля, 18 октября 2007 г.; 23 июля 2008 г.; 27 июля 2010 г.; 18 июля 2011 г.; 2 июля, 25 ноября, 28 декабря 2013 г.; 4 июня 2014 г.; 2 мая 2015 г.; 23 мая 2016 г.; 19 июля, 3 августа 2018 г.) URL: <https://base.garant.ru/12123352/>
3. Демографический ежегодник России: Статистический сборник. Официальное издание Федеральной службы государственной статистики (Росстат). М., 2005-2017. URL: <http://www.gks.ru/>
4. Заболеваемость населения России в 2005-2017 гг. М.: ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, 2006-2018. URL: <http://www.mednet.ru/>
5. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2017 году: статистический справочник. М.: Минздрав России, 2018. 264 с. URL: <http://www.mednet.ru/>
6. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Презентация ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ. М., 2018. URL: <http://www.mednet.ru/>
7. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / С.А.Стерликов, О.Б.Нечаева, И.М.Сон, С.А.Попов, В.С.Бурый, С.Б.Пономарев, В.В.Тестов, Л.И.Русакова, С.В.Корниенко, О.В.Струкова, Д.А.Кучерявая, О.В.Обухова, А.В.Дергачев / под ред. С.А.Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. 81 с. URL: <http://www.mednet.ru/>

images/stories/files/CMT/optb2016-2017.pdf

8. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2016-2017 гг. (статистические материалы) / О.Б.Нечаева, А.В.Гордина, С.А.Стерликов, Д.А.Кучерявая, И.М.Сон, Н.М. Зайченко, С.Б.Пономарёв. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. 95 с. URL: https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_resursy_2016-2017.pdf

9. Медик В.А., Токмачев М.С. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. М.: Медицина, 2006. 528 с.

10. Манаков Л.Г., Ильин В.В. Мониторинг заболеваемости туберкулезом и неспецифическими заболеваниями легких в Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.48. С.8–15.

REFERENCES

1. Decree of the Government of the Russian Federation of December 1, 2004 No.715 "On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases posing a danger to others". Available at: <https://base.garant.ru/12137881/> (in Russian).

2. Federal Law of June 18, 2001 No.77-FZ "On the prevention of the spread of tuberculosis in the Russian Federation" (as amended and supplemented). Available at: <https://base.garant.ru/12123352/> (in Russian).

3. Demographic Yearbook of Russia: Statistical Collection. Moscow: Federal State Statistics Service (Rosstat); 2005-2017. Available at: <http://www.gks.ru/> (in Russian).

4. Morbidity of the population of Russia in 2005-2017. Statistical compilation. Moscow; 2006-2018 (in Russian). Available at: www.mednet.ru (in Russian).

5. Medical and demographic indicators of the Russian Federation in 2017: Statistical Handbook. Moscow; 2018. Available at: <http://www.mednet.ru/> (in Russian).

6. Nechaeva O.B. Epidemic situation of tuberculosis and HIV infection in the Russian Federation. Presentation of the Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow; 2018. Available at: <http://www.mednet.ru/> (in Russian).

7. Sterlikov S.A. et al., editors. Sectoral and economic indicators of anti-tuberculosis work in 2016–2017. Analytical overview of key indicators and statistical materials. Moscow: Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. Available at: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/optb2016-2017.pdf> (in Russian).

8. Nechaeva O.B. et al., editors. Resources and activities of anti-tuberculosis organizations of the Russian Federation in 2016-2017 (statistical materials). Moscow: Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. Available at: https://mednet.ru/images/stories/files/CMT/tb_resursy_2016-2017.pdf (in Russian).

9. Medik V.A., Tokmachev M.S. Manual on Health and Health Statistics. Moscow: Meditsina; 2006 (in Russian).

10. Manakov L.G., Il'in A.V. Monitoring of tuberculosis and non-specific diseases morbidity in the Amur region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; (48):8–15 (in Russian).

Информация об авторах:

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

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

Валерий Витальевич Ильин, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурский областной противотуберкулезный диспансер»; e-mail: aoptd@amurzdav.ru

Author information:

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

Vladimir 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

Valeriy V. Ilyin, MD, Chief Physician of Amur Regional Antitubercular Dispensary; e-mail: aoptd@amurzdav.ru

Поступила 08.06.2020
Принята к печати 06.07.2020

Received June 08, 2020
Accepted July 06, 2020

УДК 616.25-006.444:616-073.756.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-17-28

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЛЕВРЫ ПРИ САРКОИДОЗЕ

А.В.Леншин, Ю.М.Перельман, А.В.Ильин, Е.А.Игнатьева

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

РЕЗЮМЕ. Введение. По литературным данным, вовлечение в гранулематозный воспалительный процесс плевры при торакальном саркоидозе – редкое явление. Диапазон встречаемости составляет от 0,08 до 10%, медиана – 3%. Наиболее часто (70%) плевросаркоидоз проявляется в виде плеврального выпота. Для сравнения, в публикациях патологоанатомов вовлечение плевры при саркоидозе наблюдается значительно чаще – в 35% случаев. Компьютерная томография и, в первую очередь, мультиспиральная компьютерная томография (MSCT), с широким спектром программного обеспечения постобработки томографических изображений, открывает широкие возможности для улучшения диагностики саркоидоза. **Цель.** Стремление познакомить с новыми, разнообразными, не известными широкому кругу специалистов-рентгенологов и пульмонологов симптомокомплексами плевральных поражений при саркоидозе, основанными на 3D-реформировании томографических изображений. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование по специальному протоколу для выявления патологии плевры у 140 первично верифицированных больных торакальным саркоидозом. В качестве инструмента для научного исследования был использован DICOM-архив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания с 2013 по 2020 гг., содержащий результаты MSCT-обследования 490 больных саркоидозом (85% морфологически верифицированы), которым в общей сложности выполнено в динамике 1148 исследований. **Результаты.** Плевральные изменения выявлены у 48 из 140 (34,3%) ретроспективно проанализированных больных. Преимущественно зарегистрированы очаговые и бляшковидные гранулематозные изменения плевры. Плевральный выпот был обнаружен только у двух пациентов. Установлено, что основными морфологическими элементами, как принято считать (WASOG, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза), является не лимфаденопатия без лёгочно-плевральных изменений (50% при I стадии), а сочетание увеличенных бронхопальмональных лимфоузлов, гранулематозных изменений паренхимы легких и плевры (79% при II стадии). По нашим данным, увеличение внутригрудных лимфатических узлов без легочных поражений (I стадия) и гранулематозные изменения без увеличения внутригрудных лимфатических узлов (III стадия) – довольно редкое состояние (соответственно, 6 и 7%), что подтверждено результатами рентгеноморфологических исследований с максимальным использованием постпроцессинга. **Заключение.** Результаты выполненной оценки распространенности сочетанной легочно-плевральной формы саркоидоза более чем в 10 раз (34,3%) превышают данные, представленные в научной литературе, и в большей степени соответствуют результатам опубликованных патологоанатомических исследований (35%). Проведена существенная коррекция стадийности саркоидоза, отображающая доминирование рентгеноморфологических базовых структурных элементов, характеризующих торакальный саркоидоз.

Ключевые слова: саркоидоз легких, саркоидоз плевры, гранулематоз плевры при саркоидозе, саркоидная лимфаденопатия, лучевая диагностика, мультиспиральная компьютерная томография, постпроцессинговая обработка изображений.

NEW OPPORTUNITIES OF COMPUTER TOMOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF PLEURAL LESION IN SARCOIDOSIS

A.V.Lenshin, J.M.Perelman, A.V.Il'in, E.A.Ignat'eva

Контактная информация

Анатолий Васильевич Леншин, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории 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: lenshin42@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anatoliy V. Lenshin, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Leading Staff Scientist of 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: lenshin42@mail.ru

Для цитирования:

Леншин А.В., Перельман Ю.М., Ильин А.В., Игнатьева Е.А. Новые возможности компьютерной томографии в диагностике поражения плевры при саркоидозе // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С.17–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-17-28

For citation:

Lenshin A.V., Perelman J.M., Il'in A.V., Ignat'eva E.A. New opportunities of computer tomography in diagnostics of pleural lesion in sarcoidosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniia* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):17–28 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-17-28

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

SUMMARY. Introduction. According to the literature, involvement in the granulomatous inflammatory process of the pleura in thoracic sarcoidosis is an unusual occurrence. The range of occurrence is from 0.08 to 10%, the median is 3%. Most often (70%) pleural sarcoidosis manifests itself as a pleural effusion. For comparison, in the publications of pathologists, pleural involvement in sarcoidosis is observed much more often – in 35% of cases. Computed tomography and, above all, multispiral computed tomography (MSCT), with a wide range of tomographic image post-processing, offers great opportunities for improving the diagnosis of sarcoidosis. **Aim.** The desire to acquaint with new, diverse, not known to a wide range of radiologists and pulmonologists, a set of symptoms of pleural lesions in sarcoidosis, based on 3D-reformation of tomographic images. **Materials and methods.** A retrospective study analysis was carried out according to a special protocol to identify pleural pathology in 140 initially verified patients with thoracic sarcoidosis. As a tool for scientific research, the DICOM archive of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration from 2013 to 2020 was used, containing the results of MSCT examinations of 490 patients with sarcoidosis (85% morphologically verified), which a total of 1148 studies were performed in dynamics. **Results.** Pleural changes were detected in 48 of 140 (34.3%) retrospectively analyzed patients. Focal and plaque granulomatous changes in the pleura are predominantly registered. Pleural effusion was found in only two patients. It has been established that the main morphological elements, as is commonly believed (WASOG, Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Sarcoidosis), are not lymphadenopathy without pulmonary pleural changes (50% at stage I), but a combination of enlarged bronchopulmonary lymph nodes, granulomatous changes in the lung parenchyma and pleura (79% in stage II). According to our data, an increase in intrathoracic lymph nodes without pulmonary lesions (stage I) and granulomatous changes without an increase in intrathoracic lymph nodes (stage III) are a rather rare condition (6 and 7%, respectively), which is confirmed by the results of X-ray morphological studies with the maximum use of post-processing. **Conclusion.** The results of the completed assessment of the prevalence of the combined pulmonary-pleural form of sarcoidosis are more than 10 times (34.3%) higher than the data presented in the scientific literature, and to a greater extent correspond to the results of published pathological studies (35%). A significant correction of the staging of sarcoidosis, reflecting the dominance of the X-ray morphological basic structural elements characterizing thoracic sarcoidosis, was carried out.

Key words: pulmonary sarcoidosis, pleural sarcoidosis, pleural granulomatosis in sarcoidosis, sarcoid lymphadenopathy, radiologic diagnostics, multispiral computed tomography, image postprocessing.

Саркоидоз – хроническое мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется неказеозными гранулемами. Потенциально могут быть поражены практически все органы и ткани человеческого организма, но в подавляющем большинстве случаев (90%) наблюдается саркоидоз органов грудной клетки. На рисунке 1 представлены типовые паттерны грудного саркоидоза (авторские рентгенологические и патологоанатомические сопоставления).

В настоящее время для диагностики торакального саркоидоза безальтернативным является использование низкодозовой мультиспиральной компьютерной томографии (MSCT) с возможностью применения широкого спектра инструментов постпроцессинговой обработки изображений, в частности: мультипланарное реформирование (MPR); проекция максимальной интенсивности (MIP, Inv.MIP) и объемный рендеринг (Volume Rendering – VR). Эти же программы в полной мере используются и при динамическом наблюдении за течением саркоидоза в каждой конкретной ситуации.

Методы традиционной рентгенографии, в том числе и цифровой, должны, по нашему убеждению, применяться преимущественно для первичного выявления этого заболевания. Данное положение стало актуально в эпоху разработки новых, высокотехнологичных диагностических инструментов, которые широко внедряются в практическое здравоохранение и

темпы их совершенствования и внедрения возрастают с каждым годом.

Наша публикация преследует цель популяризации, на примере собственного многолетнего опыта, лучевой диагностики саркоидоза, в том числе и плевральных его поражений.

Справедлива точка зрения S.K.Sharma et al. [1]: «...повышенная осведомленность о редких проявлениях будет способствовать лучшему ведению таких пациентов. С ростом использования современных диагностических инструментов, проявления заболеваний, которые до сих пор считались редкими, в будущем, вероятно, будут распознаваться чаще».

Материалы и методы исследования

Большинство MSCT-исследований нами выполнено на доклиническом этапе – в условиях консультативной поликлиники Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания. Морфологическая верификация осуществлялась в хирургическом отделении Амурской областной клинической больницы.

Формирование когорты пациентов (n=490) с торакальным саркоидозом в наших собственных наблюдениях начиналось с 2013 года (год внедрения новой диагностической техники и формирование DICOM-архива) и по настоящее время. MSCT-исследования выполнялись на компьютерных томографах «Toshiba

Activion» Lighting 16 и «Canon Aquilion» Lighting 160.

В практической работе мы использовали широко распространенную рентгенологическую классификацию J.G.Scadding (1961) [2] торакального саркоидоза, принятую Американским торакальным обществом, Европейским респираторным обществом и Всемирной организацией саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (ATS/ERS/WASOG) в 1999 году [3], которая остается актуальной и по сей день:

- 0 стадия – нормальная рентгенограмма грудной клетки при экстраторакальном саркоидозе;
- I стадия – увеличение внутригрудных лимфоузлов

(ВГЛУ);

- II стадия – внутригрудная лимфаденопатия и гранулематозные изменения в легочной паренхиме;
- III стадия – легочные изменения без признаков внутригрудной лимфаденопатии;
- IV стадия – фиброз легких.

В таблице представлено распределение больных по рентгенологическим стадиям в нашей когорте [4] (категория №3), в сравнении предложенными вариантами ATS/ERS/WASOG [3] (категория №1) и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению саркоидоза [5] (категория №2).

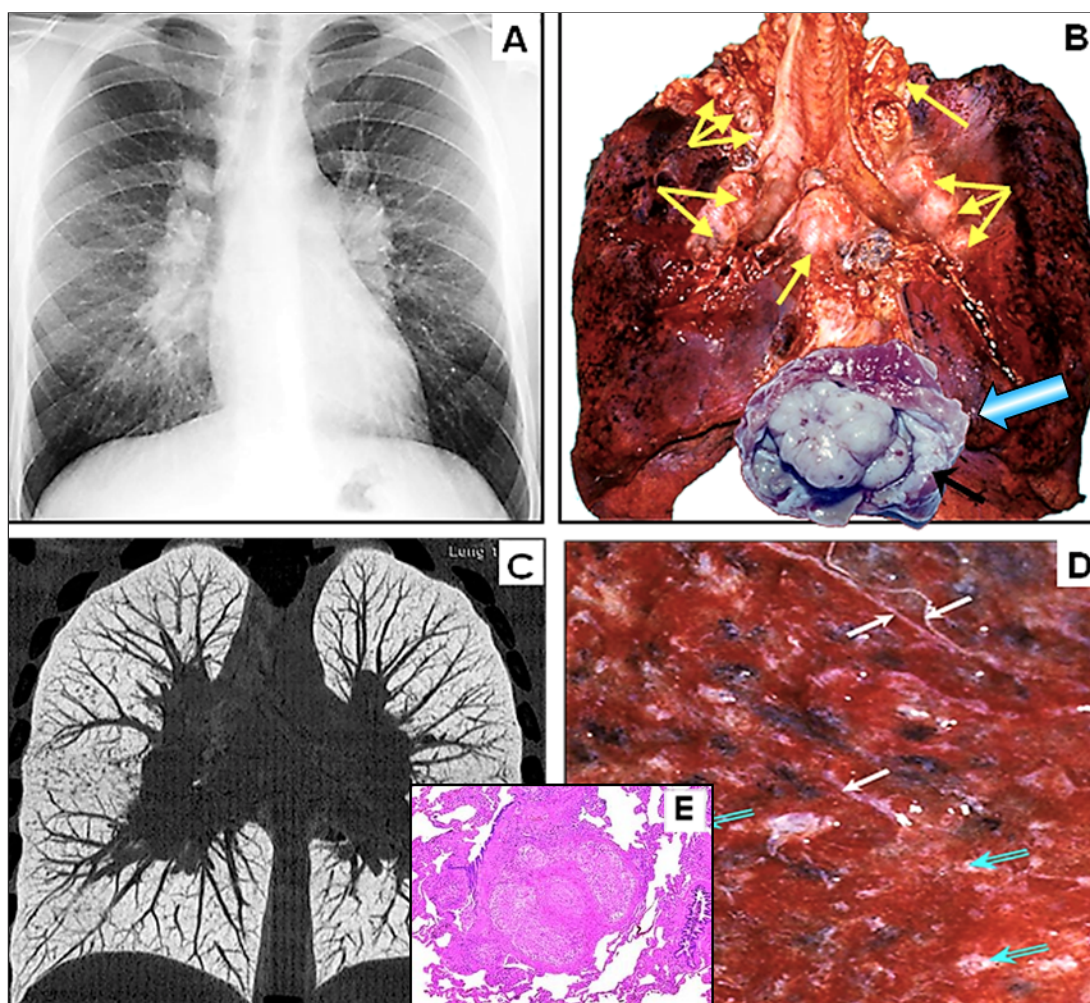


Рис. 1. Типичные изменения (паттерны) грудного саркоидоза II стадии. (А) – рентгенограмма в коронарной проекции: двустороннее расширение корней легких за счет бронхопульмональной лимфаденопатии и ретикулярная и милиарная диссеминация паренхимы. (В) – патологоанатомический препарат (легочно-сердечный комплекс этой же больной, погибшей в автодорожной аварии) – визуализируются все группы увеличенных бронхопульмональных, медиастинальных и шейных лимфоузлов (отмечены желтыми стрелками), отдельно выделен один из лимфоузлов (синяя стрелка). (С) – MSCT органов грудной клетки с MPR в коронарной проекции с постпроцессингом Inv.MIP (проекция максимальной интенсивности, позитивный вариант) – милиарная диссеминация паренхимы. (D) – плоскость среза макропрепарата. Определяются множественные саркоидные микроочаговые гранулемы (синие двойные стрелки), утолщенные линейные септы и междольковые перегородки (белые ординарные стрелки). (Е) – микропрепарат: саркоидная гранулема, окруженная плотным эозинофильным пластинчатым ободком.

Таблица

Распределение больных саркоидозом по стадиям

№ категории	Источник информации	0 ст.	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
1	ATS/ERS/WASOG, 1999 [3]	5%	50%	30%	15%	20%
2	Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза, 2016 [5]	5%	50%	30%	15%	20%
3	А.В.Леншин и соавт., 2015 [4]	1%	6%	79%	7%	7%

Распределение больных по стадиям в нашей категории (№3) значительно отличается от показателей в категориях №1 и №2. Во-первых, данные показатели представляют определенную сложность для сопоставления между собой, так как в категориях №1 и №2 – однотипные по распределению показатели, обобщающие различного класса рентгенологические (аналоговые и цифровые) и КТ-исследования, выполненные специалистами различной профессиональной подготовки на различного класса аппаратуре и, следовательно, с различными диагностическими возможностями и результатами диагностики. Доминирующую позицию в этих категориях (50%) занимает I стадия (увеличение ВГЛУ без гранулематозных очагов), а ведь гранулёмы – это системообразующие структуры саркоидозного воспаления.

Показатели в категории №3 (авторское исследование) достаточно хорошо отфильтрованы, выполнены

на однотипной современной MSCT-аппаратуре одними и теми же специалистами высшей квалификационной категории. Это позволяет утверждать, что данные показатели более реалистичны и достоверны. Их отличие заключается в том, что значительно (до 79%) возрос удельный вес пациентов со II стадией. Это объясняется тем, что современные радиологические технологии позволяют выявлять лучше, а значит и в большем количестве мельчайшие гранулематозные изменения паренхимы (в предполагаемой I стадии, рис. 2) и ВГЛУ (в предполагаемой III стадии), которые концентрируются во II стадии.

Более того, наша точка зрения заключается в том, что высокий удельный вес II стадии является своего рода предиктором качества проведенных диагностических исследований в определенной когорте пациентов.

Такие же критерии актуальны и для диагностики плевральных изменений при саркоидозе.

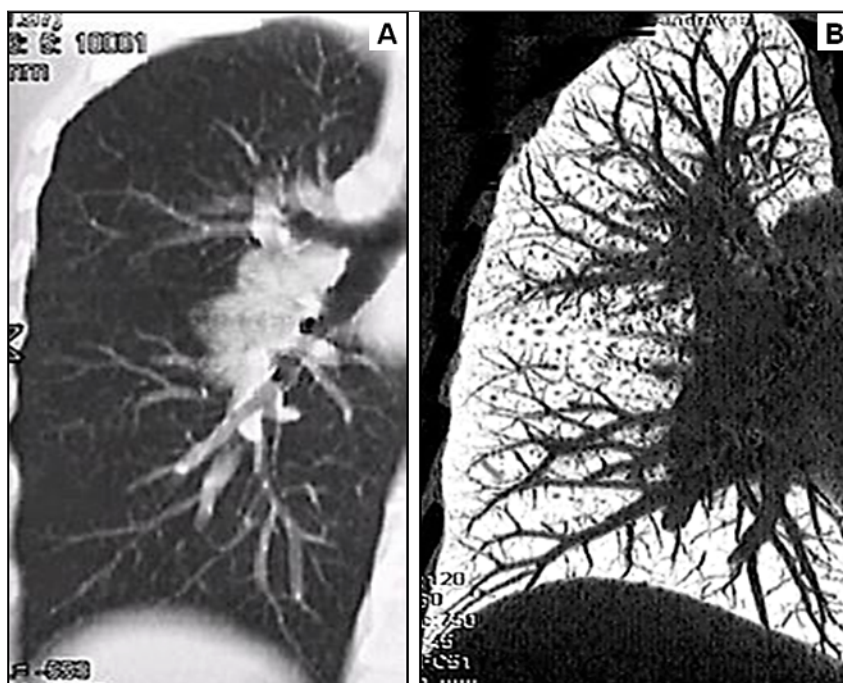


Рис. 2. Больная С., 46 лет, легочно-медиастинальная форма саркоидоза.

(А) – традиционное MSCT-исследование с MPR в коронарной проекции: определяется бронхопульмональная лимфаденопатия, в легочной паренхиме гранулематозных изменений не выявлено.

(В) – постпроцессинг Inv.MIP: отчетливо визуализируется мелкоочаговая диссеминация, четко не различимая на рисунке А.

Поражение плевры при саркоидозе

Поражение плевры при саркоидозе, по данным литературы, принято считать редким клинко-рентгенологическим проявлением. С целью анализа мирового опыта F.Wang et al. [6] систематизировали публикации, отражающие проблему плеврального поражения при

саркоидозе за десять лет (2004-2014 годы). Поиск литературных источников проводился авторами с использованием баз данных, включая PubMed и China National Knowledge Infrastructure (CNKI). Ключевыми словами были: «саркоидоз плевры», «болезни плевры», «плевральный выпот». В общей сложности за этот пе-

риод времени зарегистрировано 28 публикаций, в которых описано всего 92 случая с вовлечением плевры у больных саркоидозом, включая 59 (64%) случаев плеврального выпота, 29 (31%) случаев утолщения плевры, 3 случая пневмоторакса и 1 случай узелков в плевре.

Первой публикацией с упоминанием плевральных изменений при саркоидозе принято считать работу J.Schaumann [7], в которой автор в 1933 году описал при вскрытии плевральные уплотнения у 45-летнего белого мужчины, больного саркоидозом, ранее не известные в литературе. В последующем наиболее плодотворными в расшифровке плевросаркоидоза в историческом аспекте были 70-е годы прошлого столетия. В 1980 году A.J.Nicholls et al. [8] составили таблицу из 15 публикаций за этот промежуток времени, в которой были обобщены в общей сложности результаты обследования 3171 больных саркоидозом, у 68 из них (2,1%) были зарегистрированы плевральные поражения. Наибольшее число выявленных больных с плевральными изменениями зафиксировано в работе S.B.Wilen et al. (1974) [9]. Авторы обследовали 223 пациента с торакальным саркоидозом, у 23 (10,3%) было выявлено поражение плевры. В этом же году была опубликована работа E.L.Chusid et al. [10] с противоположными значениями, в которой отмечалось наименьшее количество поражений плевры при саркоидозе: обследовано 950 больных с торакальным саркоидозом, из которых только у 7 (0,7%) зарегистрированы специфические плевральные изменения. Такой разброс (почти в 15 раз) показателей при выполнении исследований в один и тот же период времени трудно объяснить. Возможно, авторами применялись различные диагностические технологии. Следует подчеркнуть, что очень низкие значения доли плевральных поражений при саркоидозе отмечены и в работах более поздних лет, в период внедрения в клиническую практику КТ [11, 12]. Данные авторы в своих публикациях, проанализировав большие контингенты больных, плевральный выпот, как проявление саркоидоза, зафиксировали только по одному случаю в каждой выборке (0,16 и 0,08%, соответственно).

Безусловно, возникает риторический вопрос, а как часто и объективно при саркоидозе бывает заинтересована плевра? Какие существуют защитные барьеры, оберегающие плевру от распространения саркоидоза? По нашему мнению, это могут быть неэффективные технологии визуализации плевры, что приводит к диагностическим результатам, не удовлетворяющим запросы современной клиники.

Ещё 45 лет назад ряд специалистов [9, 13] подчеркивали, что при саркоидозе плевра поражается чаще, чем это было признано. Тем более важно, что плевральный саркоидоз может отражать, по мнению авторов, прогрессирование основного заболевания. В клинических рекомендациях ATS/ERS/WASOG [3] отмечается, что нередко при биопсии легких обнаружи-

ваются гранулемы, расположенные в паренхиме, в то время как при рентгенологическом исследовании, включая КТ, они могут не регистрироваться. Подобный тезис, безусловно, актуален и для диагностики плевральных поражений. Наиболее достоверные показатели плевральной заинтересованности при торакальном саркоидозе могут быть получены в результате патологоанатомического исследования. В 2007 году в публикации Нью-Йоркского патологоанатома Y.Rosen [14] сообщается, что гранулематозное поражение висцеральной плевры наблюдалось в 35% биопсионных образцов открытого типа, в то время как рентгенологические признаки плеврального выпота или утолщения плевры (ссылка на работу [9]), могут быть зарегистрированы максимально только у 10% пациентов.

Результаты проведенных нами исследований (плевросаркоидоз у 34,3%) практически полностью совпадают с показателями Y.Rosen [14] (35%). С целью детального изучения этого вопроса, мы ретроспективно, по специальным протоколам провели исследование патологии плевры у 140 первично верифицированных больных саркоидозом. В качестве инструмента научного исследования был использован DICOM-архив, который функционирует у нас с 2013 года. Данный архив содержит результаты MSCT обследования 490 больных саркоидозом (85% морфологически верифицированы), которым в общей сложности выполнено в динамике 1148 исследований. У 48 из 140 пациентов (34,3%) были выявлены различные, преимущественно очаговые (31 случай – 64,6%) и бляшковидные (15 случаев – 31,2%) гранулематозные изменения плевры. Плевральный выпот был выявлен только у двух пациентов (4,2%).

Собственные клинико-рентгенологические наблюдения

Проводились следующие этапы постобработки первичных аксиальных КТ-изображений: начальным этапом был анализ и последующая обработка исходных аксиальных КТ-изображений с целью получения новых диагностических эффектов в распознавании плевральной патологии у больных торакальным саркоидозом. В дальнейшем использовались базовые программные продукты вторичной (постпроцессинговой) обработки изображений: MPR (Multiplanar Reformation); MIP (Maximum Intensity Projection); VR (Volume Rendering); SSD (Surface Shaded Display).

В качестве иллюстрации, на рисунке 3 представлена презентация MSCT-исследования с постпроцессингом «volume render» больной А., 46 лет, с легочно-медиастинальной формой саркоидоза (саркоидоз II). После выполнения в ручном режиме несложных манипуляций в регламенте 3D-рендеринга (3D-VR), в частности: «сегментация» (Anatomy Segmentation) и «обрезка» (Trim) до нужных объемов, при прокрутке изображения за экраном монитора создается

возможность рассмотрения деталей, в данном случае плевральных листков изнутри, в глубине объема грудной клетки. Обрезка была выполнена чуть выше (на 5 мм) над диафрагмой, и визуализация осуществлялась в каудально-краниальном направлении.

Доказательность диагностических выводов в наших исследованиях была в достаточной степени обеспечена тем, что визуализацию плевральных изменений при саркоидозе мы осуществляли тремя способами, каждый из которых несет определенную, значимую долю информации, а в совокупности создает условия для успешной диагностики (рис. 4):

- при анализе традиционного сканирования в аксиальной плоскости – в данном случае на уровне бифуркации (рис. 4а) в плащевой зоне обоих легких отчетливо визуализируются плевральные очаги, бугорки и участки утолщенной плевры;
- рендеринг поверхностей SSD – изучение наружной плевральной поверхности (вид спереди, рис. 4в) – визуализируются множественные очаговые гранулематозные уплотнения;
- объемный рендеринг VR – изучение внутренней плевральной поверхности в глубине объема (вид спереди, рис. 4с) – визуализируются множественные мел-

коочаговые гранулематозные уплотнения по внутренней плевральной поверхности справа.

Таким образом, в данном наблюдении гранулематозные уплотнения плевры зарегистрированы в трех различных плоскостях и различными способами визуализации, что повышает надежность в оценке структурных изменений плевральных листков. У многих пациентов с плевральным саркоидозом может быть поставлен точный диагноз на основании клинических и визуальных (надёжных) особенностей, без необходимости гистологического отбора проб. Это особенно важно при тяжелом состоянии больного и наличии даже относительных противопоказаний для инвазивного вмешательства. Тем более, гистологический диагноз саркоидоза легких или лимфоузлов у всех больных данной когорты имеется.

Выявленные плевральные изменения достаточно убедительно свидетельствуют об активности саркоидного воспалительного процесса, т.е. создаются условия для объективизации критериев степени воспаления и более точной информации о распространенности патологического процесса, динамики изменений после стероидной терапии.

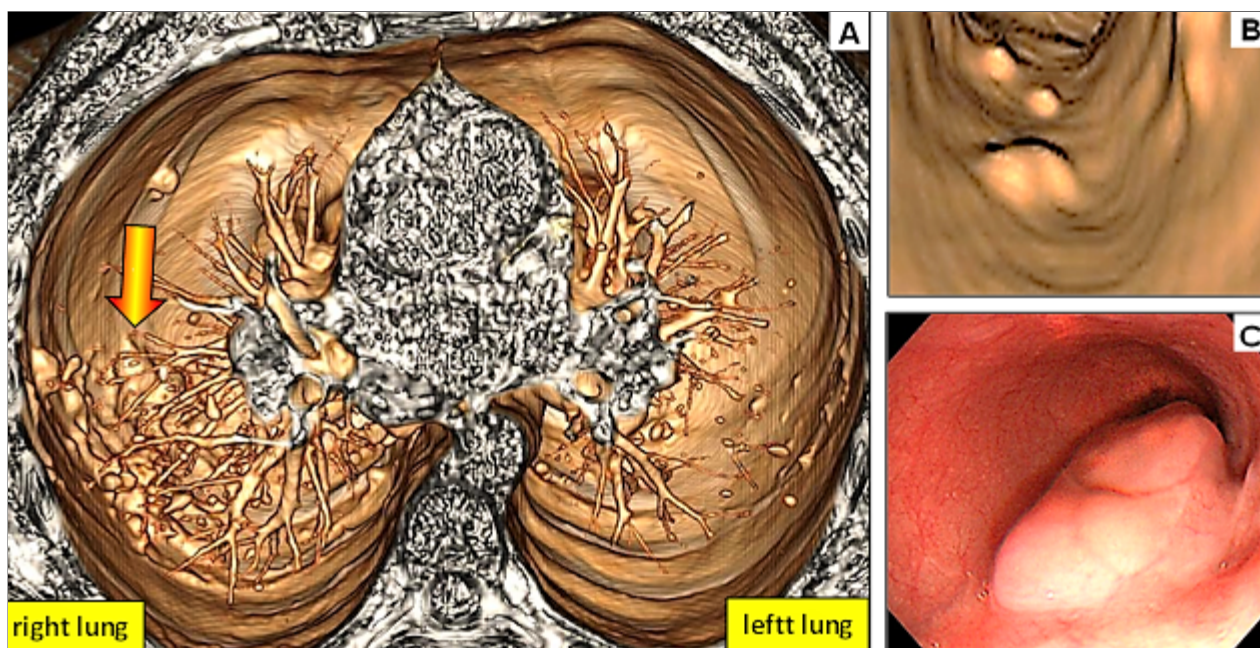


Рис. 3. Больной А., 46 лет, легочно-медиастинальная форма саркоидоза. Гранулематозное поражение плевры. (А) – постпроцессинг (VR). Визуализация внутренней поверхности листков плевры обоих легких, осмотр со стороны обрезанной диафрагмы (ракурс в краниально-каудальном направлении). В висцеральной плевре (right lung), больше в задних отделах определяются сгруппированные гранулематозные очаговые уплотнения, местами сливающиеся в конгломераты (стрелка). (В) – отдельно, справа и слева визуализируются одиночные очаги. (С) – аналогичные очаги выявляются при нативной видеоторакоскопии, с последующей прицельной биопсией. Гистология – множественные неказеозные гранулемы.

На рисунке 5 представлена презентация больного И., 56 лет, с диагнозом легочно-медиастинальной формы саркоидоза (саркоидоз II). MSCT-исследование в динамике, объемный рендеринг, наружная визуализация заднекостальной висцеральной плевры с множе-

ственными мелкими гранулематозными очагами. (А) – до начала лечения. Биопсионные образцы выявили гранулему эпителиоидных клеток с неказеозным некрозом и многоядерными гигантскими клетками в ткани плевры. (В) – повторное MSCT-исследование через 3

месяца после курса стероидной терапии с убедительными признаками выраженной положительной дина-

мики – полного исчезновения гранулематозных очаговых уплотнений.

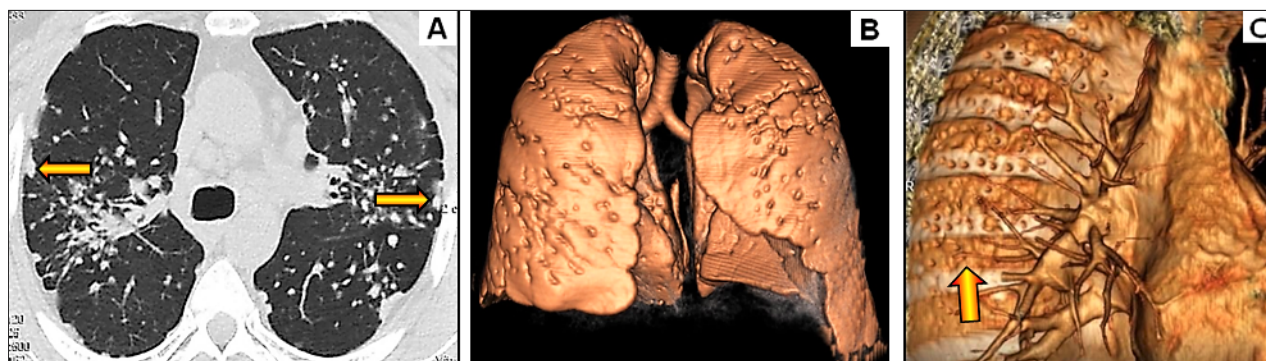


Рис. 4. Больной Ю., 44 года, легочно-медиастинальная форма саркоидоза с поражением плевры. (А) – MSCT, аксиальная плоскость, электронное лёгочное окно, режим «Average», толщина среза 3 мм – паренхиматозная и плевральная диссеминация (стрелки). (В) – рендеринг поверхностей (SSD), наружная визуализация (вид спереди) висцеральной плевры – двусторонние мелкие очаговые гранулематозные уплотнения. (С) – объемный рендеринг (VR), внутренняя визуализация плевры (заднекопальный отдел справа) – милиарная диссеминация (стрелка).

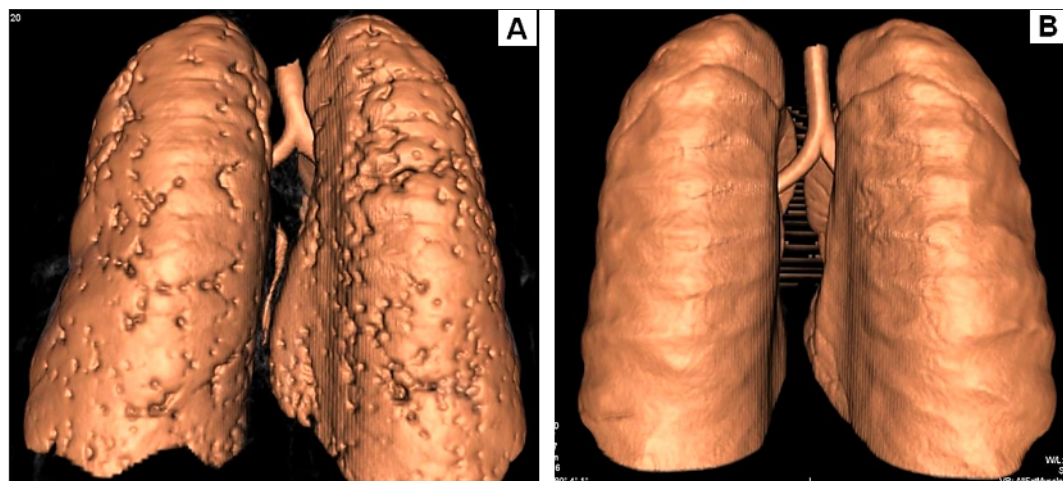


Рис. 5. Больной И., 56 лет, легочно-медиастинальная форма саркоидоза. MSCT, объемный рендеринг, задние поверхности обоих легких, наружная визуализация висцеральной плевры. (А) – рендеринг поверхностей (SSD), наружная визуализация (вид сзади) висцеральной плевры – двухсторонние мелкие очаговые гранулематозные уплотнения. (В) – ярко выраженная положительная динамика, проявляющаяся полным лизированием очаговых гранулематозных уплотнений – адекватный результат гормонотерапии (интервал 3 мес.).

Визуализация играет центральную роль при ведении пациентов с саркоидозом, особенно в диагностике и мониторинге активности заболевания. Корреляция степени тяжести и степени поражения органов с воспалительной активностью помогает врачу определить оптимальную стратегию лечения для пациента, а также может предоставить прогностическую информацию.

Объемный рендеринг значительно упрощает визуализацию структуры плевральных листков. Это операторозависимая технология, но при определенном навыке и стандартизации протоколов исследования выполняется быстро и способствует успешной диагностике плевральной патологии, даже независимо от квалификации специалистов.

Безусловно, полнота информации о степени активности и распространенности саркоидоза, включая плевральную локализацию (по нашим данным у каж-

дого третьего больного саркоидозом) требует оптимизации протоколов MSCT-исследования, отвечающих современным требованиям лечебно-диагностического процесса. Особенно это актуально в условиях доклинической диагностики (поликлиники), где необходимо формирование информационных кластеров, небольших по объёму и удобных для пользования в условиях ритмичной работы клинициста (пульмонолога), где необходимо «быстро увидеть» и «быстро принять решение».

Примером подобных кластеров при MSCT может служить одно из наших наблюдений, отражающих полноту информации, включая динамику течения процесса на сформированном едином бумажном носителе (рис. 6), который предоставляется клиницисту вместе с описательным протоколом проведенного MSCT-исследования.

Как нами уже отмечалось, изменения плевры при саркоидозе могут быть самыми разнообразными – по данным литературы это, в первую очередь, плевральные выпоты, среди них более редко встречаются геморрагический плеврит [15, 16] и хилоторакс [17, 18]. В 2014 году N.Rodríguez-Núñez et al. [19] опубликовали расшифровку некоторых механизмов, которые могут формировать различные виды плеврального выпота при саркоидозе: плевральный экссудат будет серозным при увеличении проницаемости капилляров из-за прямого вовлечения плевральной мембраны; хилоторакс образуется, если лимфатические узлы средостения будут сдавливать грудной лимфатический проток и/или лимфодренаж будет в плевральную полость; гемоторакс, если гранулемы проникают в мелкие сосуды или капилляры плевры; транссудат, если имеется сдавление нижней полой вены; ателектаз из-за полной обструкции бронхов; хроническое утолщение висцеральной плевры при неполном разрешении плеврального выпота с его фибротизацией.

Существует точка зрения, что последствием геморрагического плеврита, может быть кальциноз плевры [15, 16]. Нам известна только единственная работа, с презентацией случая кальцификации плевральных листков [20]. В качестве метода диагностики авторы рекомендуют позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

Существует точка зрения, что последствием геморрагического плеврита, может быть кальциноз плевры [15, 16]. Нам известна только единственная работа, с презентацией случая кальцификации плевральных листков [20]. В качестве метода диагностики авторы рекомендуют позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

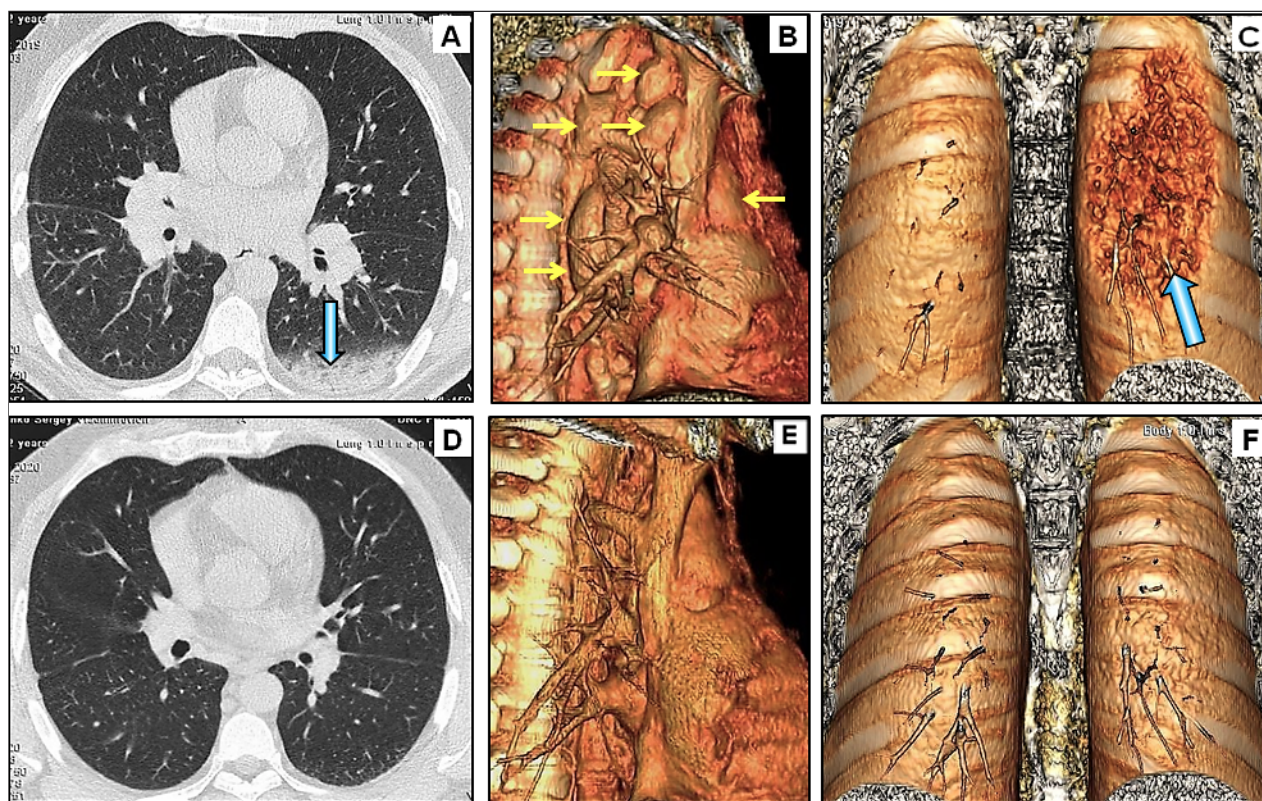


Рис. 6. Больная З., 44 года. MSCT-исследование в динамике. Легочно-медиастинальная форма саркоидоза с поражением задних отделов костальной плевры слева, левосторонний плевральный выпот. (А) – аксиальный срез, электронное легочное окно – левосторонний заднекостальный плевральный выпот и субплевральная инфильтрация легочной ткани (синяя стрелка), расширение корней легких за счет бронхопульмональной лимфаденопатии, единичные мелкие очаговые уплотнения паренхимы. (В) – объемный рендеринг в правой косой проекции – бронхопульмональная и медиастинальная лимфаденопатия (желтые стрелки), значительно увеличенные, сливающиеся в конгломераты лимфоузлы. (С) – объемный рендеринг (VR) в коронарной проекции, визуализация внутри объема грудной полости, передняя поверхность заднекостальной плевры с двух сторон, инфильтрация и множественные мелкоочаговые гранулематозные уплотнения заднекостальной плевры слева (синяя стрелка). D, E, F (нижний ряд снимков) – контрольное MSCT-исследование через 3,5 мес. от начала глюкокортикостероидной терапии, наблюдается выраженная положительная динамика, проявляющаяся полной редукцией легочно-плевральных изменений, включая гидроторакс, а также и нормализацией ВГЛУ.

Мы имеем возможность презентовать наше клиническое наблюдение (рис. 7). Больной У., 66 лет, хроническое ремиттирующее течение с тенденцией прогрессирования плеврорегочной и медиастинальной формы саркоидоза. Находится под динамическим на-

блюдением в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания в течение 7 лет. За это время у него было 5 визитов МСКТ-исследования. В динамике у пациента наблюдался прогрессирующий кальциноз ВГЛУ. Из анамнеза: два года назад перенес

двусторонний геморрагический плеврит. На момент исследования у пациента выявлен массивный, прогрессирующий кальциноз ВГЛУ и кальциевые пластины заднего отдела костальной плевры справа. Работает шофером, контактов с асбестом у него не было никогда.

Кальциноз ВГЛУ при саркоидозе встречается не так редко [1, 21]. Мы имеем собственные наблюдения кальциноза ВГЛУ у семи больных саркоидозом. В 2011 году V.Vucinic et al. [21] в своей публикации и обзоре литературы обозначили возможности диагностики и

управления сложными проблемами метаболизма кальция при саркоидозе. Нарушения метаболизма кальция долгое время считались осложнением саркоидоза. На протяжении более шести десятилетий врачи и исследователи пытаются выяснить эту серьезную проблему. В данном обзоре авторы осветили динамику метаболизма кальция при саркоидозе в связи с синтезом витамина D, который определенно изменяется в результате гранулематозного воспаления.

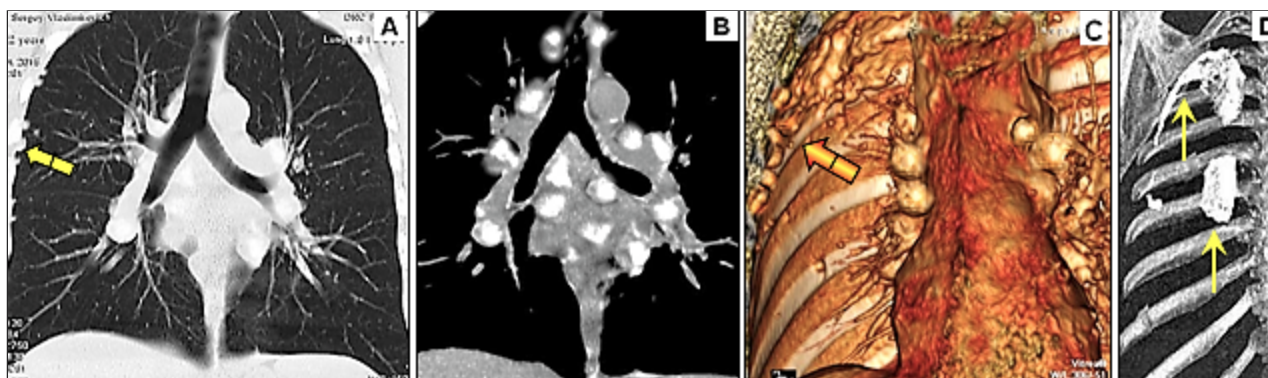


Рис. 7. Саркоидоз, лёгочно-медиастинальная форма, кальциноз лимфоузлов и плевры. MSCT-исследование. (А) – МРР в коронарной проекции, электронное легочное окно – бронхопульмональная лимфаденопатия, кальциевые включения в неравномерно утолщенной костальной плевре справа (стрелка). (В) – МРР в коронарной проекции, медиастинальное электронное окно – бронхопульмональные и медиастинальные увеличенные, кальцинированные ВГЛУ. (С) – объемный рендеринг в коронарной проекции – бронхопульмональные и медиастинальные увеличенные, кальцинированные лимфоузлы, кальцинированные плевральные бугорки справа (стрелка). (D) – объемный рендеринг в режиме MIP, задняя поверхность – массивный, правосторонний пластинчатый плевральный (заднекостальная плевра) кальциноз (стрелки).

Заключение

Достижением последних лет является широкое внедрение в повседневную клиническую практику многодетекторной (мультиспиральной) компьютерной томографии (MSCT), которая позволяет за один оборот рентгеновской трубки получать от 4 до 64 срезов и больше. Неотъемлемым звеном MSCT является обширный базовый пакет программного обеспечения постпроцессинга, позволяющего выполнять весь спектр КТ-исследований с оптимальными параметрами, с новыми возможностями визуализации и, следовательно, способствующего успешной диагностике.

Следует отметить, что в большинстве публикаций и презентациях на конференциях преобладают демонстрации начальных (аксиальных) одномерных КТ-изображений, не отображающих всей полноты анатомических и функциональных изменений органов дыхания. Безусловно, этим и можно объяснить низкий процент выявляемости плевральных поражений при саркоидозе. По литературным данным, медиана плевральных изменений, свойственных саркоидозу, составляет 3%, из них 70% – плевральный выпот. Наши результаты оценки распространенности сочетанной легочно-плевральной формы саркоидоза более чем в 10 раз (34,3%) выше и соответствуют данным патолого-анатомических исследований (35%).

Еще несколько десятилетий назад рентгенодиагностика саркоидоза осуществлялась только с помощью аналоговой рентгенологической техники, чем объяснялась низкая выявляемость данной патологии. В период широкого внедрения в клиническую практику КТ и, особенно MSCT, скромные показатели выявляемости плевральных гранулематозных поражений свидетельствуют о недостаточно полном использовании в практической работе всего базового арсенала постобработки КТ-изображений, которые существенно обогащают иллюстративный материал и значительно увеличивают диагностический потенциал метода КТ.

Поэтому целью наших исследований была оптимизация технологии лучевой диагностики саркоидоза, в том числе и на амбулаторном этапе, для изучения всего многообразия структурных изменений при этом заболевании, детальной оценки локализации и распространённости, определения активности и осуществления мониторинга течения саркоидоза при динамическом наблюдении. Результатом стала проведенная нами существенная коррекция стадийности саркоидоза [4], отображающая доминирование рентгеноморфологических базовых структурных элементов, характеризующих торакальный саркоидоз (табл.). Она заключается в том, что основными морфологическими элементами, как принято считать [3, 5], является не лимфаденопатия

без лёгочно-плевральных изменений (50% при I стадии), а сочетание увеличенных бронхопульмональных лимфоузлов, гранулематозных изменений паренхимы легких и плевры (79% при II стадии). По нашим данным, подтвержденным результатами рентгеноморфологических исследований, с максимальным использованием постпроцессинга, ВГЛУ без легочных поражений (I стадия) и гранулематозные изменения без ВГЛУ (III стадия) довольно редкие состояния, и встречаются, соответственно, в 6 и 7% случаев (табл.).

Другой целью нашей публикации является стремление познакомить с новыми, разнообразными, не известными широкому кругу специалистов-рентгенологов и пульмонологов симптомокомплексами плевральных поражений при саркоидозе, основанных на 3D-реформировании

томографических изображений. Это тем более актуально, что на данный момент нам известна только одна публикация по этой проблеме, где впервые, по мнению авторов, иллюстрируется единственное клинко-рентгенологическое наблюдение с применением объемных реконструкций [22].

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. Sharma S.K., Soneja M., Sharma A., Sharma M.C., Hari S. Rare manifestations of sarcoidosis in modern era of new diagnostic tools // Indian J. Med. Res. 2012. Vol.135, №5. P.621–629.
2. Scadding J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation // Br. Med. J. 1961. Vol.2. №5261. P.1165–1172. doi: 10.1136/bmj.2.5261.1165
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999 // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol.160. №2. P.736–755. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
4. Леншин А.В., Ильин А.В., Крайнов С.А. Оптимизация классификации саркоидоза. Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2015. С. 209–216. ISBN978-5-905864-09-4
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское Респираторное Общество, 2016. 50 с.
6. Wang F., Tong Z., Wang Z., Wang X., Xu L. Sarcoidosis related pleural effusion: 6 case reports and literatures review // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2015. Vol.38, №2. P.99–104.
7. Schaumann J. Étude anatomo-pathologique et histologique sur les localisations viscérales de la lymphogranulomatose bénigne // Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph. 1933. Vol.40. P.1167–1178.
8. Nicholls A.J., Friend J.A., Legge J.S. Sarcoid pleural effusion: three cases and review of the literature // Thorax. Vol.35. №4. P.277–281. doi: 10.1136/thx.35.4.277
9. Wilen S.B., Rabinowitz J.G., Ulreich S., Lyons H.A. Pleural involvement in sarcoidosis // Am. J. Med. 1974. Vol.57. №2. P.200–209. doi: 10.1016/0002-9343(74)90444-6
10. Chusid E.L., Siltzbach L.E. Sarcoidosis of the pleura // Ann. Intern. Med. 1974. Vol.81, №2. P.190–194. doi: 10.7326/0003-4819-81-2-190
11. Tommasini A., Di Vittorio G., Facchinetti F., Festi G., Schito V., Cipriani A. Pleural effusion in sarcoidosis: a case report // Sarcoidosis. 1994. Vol.11. №2. P.138–140.
12. Визель И.Ю., Визель А.А. Динамика клинических, лучевых и функциональных данных в процессе лечения больных саркоидозом // Клиническая медицина. 2017. Т.95, №1. С.60–65. doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-1-60-65
13. Beekman J.F., Zimmet S.M., Chun B.K., Miranda A.A., Katz S. Spectrum of pleural involvement in sarcoidosis // Arch. Intern. Med. 1976. Vol.136, №3. P.323–330.
14. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol.28. №1. P.36–52. doi: 10.1055/s-2007-970332
15. De Vuyst P., De Troyer A., Yernault J.C. Bloody pleural effusion in a patient with sarcoidosis // Chest. 1979. Vol.76. №5. P.607–609. doi: 10.1378/chest.76.5.607
16. Jha O., Nair V., Talwar D. Hemorrhagic sarcoid pleural effusion: A rare entity // Lung India. 2016. Vol.33. №5. P.532–536. doi: 10.4103/0970-2113.188975
17. Haitsch R., Frank W., Evers H., Pauli R. Chylothorax as a complication of sarcoidosis // Pneumologie. 1996. Vol.50, №12. P.912–914 (in German).

18. Ferrero L., San José E., González-Barcala F.J., Suárez-Antelo J., Toubes M.E., Valdés L. Pleural effusion and sarcoidosis: an unusual combination // *Arch. Bronconeumol.* 2014. Vol.50, №12. P.554–556. doi: 10.1016/j.arbres.2013.07.020
19. Rodríguez-Núñez N., Rábade C., Valdés L. Sarcoid pleural effusion // *Med. Clin. (Barc.)*. 2014. Vol.143, №11. P.502–507. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.031
20. Shanks A.M., Desai S.R., Rice A., Thomas S.R., Polkey M.I., George P.M. Restrictive lung defects: parenchymal, chest wall and neuromuscular // *Thorax*. 2018. Vol.73, №10. P.989–991. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211895
21. Vucinic V., Skodric-Trifunovic V., Ignjatović S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidence-based review // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011. Vol.17, №5. P.297–302. doi: 10.1097/MCP.0b013e328348b3cb
22. Katano T., Hagiwara E., Okochi M., Ogura T. Pleural sarcoidosis visualized by three-dimensional computed tomography // *Intern. Med.* 2020. Vol.59, №12. P.1577–1578. doi: 10.2169/internalmedicine.4324-19

REFERENCES

1. Sharma S.K., Soneja M., Sharma A., Sharma M.C., Hari S. Rare manifestations of sarcoidosis in modern era of new diagnostic tools. *Indian J. Med. Res.* 2012; 135(5):621–629.
2. Scadding J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br. Med. J.* 1961; 2(5261):1165–1172. doi: 10.1136/bmj.2.5261.1165
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(2):736–755. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99
4. Lenshin A.V., Il'in A.V., Kraynov S.A. Optimization of the classification of sarcoidosis. In: Proceedings of the VI Congress of Pulmonologists of Siberia and the Far East. Blagoveshchensk; 2015: 209–216 (in Russian). ISBN978-5-905864-09-4
5. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of sarcoidosis. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Respiratory Society; 2016 (in Russian).
6. Wang F., Tong Z., Wang Z., Wang X., Xu L. Sarcoidosis related pleural effusion: 6 case reports and literatures review. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2015; 38(2):99–104 (in Chinese).
7. Schaumann J. Étude anatomo-pathologique et histologique sur les localisations viscérales de la lymphogranulomatose bénigne. *Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph.* 1933; 40:1167–1178.
8. Nicholls A.J., Friend J.A., Legge J.S. Sarcoid pleural effusion: three cases and review of the literature. *Thorax* 35(4):277–281. doi: 10.1136/thx.35.4.277
9. Wilen S.B., Rabinowitz J.G., Ulreich S., Lyons H.A. Pleural involvement in sarcoidosis. *Am. J. Med.* 1974; 57(2):200–209. doi: 10.1016/0002-9343(74)90444-6
10. Chusid E.L., Siltzbach L.E. Sarcoidosis of the pleura. *Ann. Intern. Med.* 1974; 81(2):190–194. doi: 10.7326/0003-4819-81-2-190
11. Tommasini A., Di Vittorio G., Facchinetti F., Festi G., Schito V., Cipriani A. Pleural effusion in sarcoidosis: a case report. *Sarcoidosis* 1994; 11(2):138–140.
12. Vizel I.Y., Vizel A.A. Dynamics of clinical, X-ray and functional data during treatment of patients with sarcoidosis. *Klin. Med. (Mosk.)* 2017; 95(1):60–65 (in Russian). doi: 10.18821/0023-2149-2017-95-1-60-65
13. Beekman J.F., Zimmet S.M., Chun B.K., Miranda A.A., Katz S. Spectrum of pleural involvement in sarcoidosis. *Arch. Intern. Med.* 1976; 136(3):323–330.
14. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28(1):36–52. doi: 10.1055/s-2007-970332
15. De Vuyst P., De Troyer A., Yernault J.C. Bloody pleural effusion in a patient with sarcoidosis. *Chest* 1979; 76(5):607–609. doi: 10.1378/chest.76.5.607
16. Jha O., Nair V., Talwar D. Hemorrhagic sarcoid pleural effusion: A rare entity. *Lung India* 2016; 33(5):532–536. doi: 10.4103/0970-2113.188975
17. Haitisch R., Frank W., Evers H., Pauli R. Chylothorax as a complication of sarcoidosis. *Pneumologie* 1996; 50(12):912–914 (in German).
18. Ferrero L., San José E., González-Barcala F.J., Suárez-Antelo J., Toubes M.E., Valdés L. Pleural effusion and sarcoidosis: an unusual combination. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50(12):554–556. doi: 10.1016/j.arbres.2013.07.020
19. Rodríguez-Núñez N., Rábade C., Valdés L. Sarcoid pleural effusion. *Med. Clin. (Barc.)* 2014; 143(11):502–507 (in Spanish). doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.031
20. Shanks A.M., Desai S.R., Rice A., Thomas S.R., Polkey M.I., George P.M. Restrictive lung defects: parenchymal, chest wall and neuromuscular. *Thorax* 2018; 73(10):989–991. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211895
21. Vucinic V., Skodric-Trifunovic V., Ignjatović S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium me-

tabolism in sarcoidosis: an evidence-based review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2011; 17(5):297–302. doi: 10.1097/MCP.0b013e328348b3cb

22. Katano T., Hagiwara E., Okochi M., Ogura T. Pleural sarcoidosis visualized by three-dimensional computed tomography. *Intern. Med.* 2020; 59(12):1577–1578. doi: 10.2169/internalmedicine.4324-19

Информация об авторах:

Анатолий Васильевич Леншин, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lenshin42@mail.ru

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

Андрей Валерьевич Ильин, канд. мед. наук, зав. отделением лучевой диагностики, врач-рентгенолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: alero82@yandex.ru

Елена Александровна Игнатьева, врач-рентгенолог, отделение лучевой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Author information:

Anatoliy V. Lenshin, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Roentgenologist, Leading Staff Scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lenshin42@mail.ru

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

Andrey V. Il'in, MD, PhD, Roentgenologist, Head of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: alero82@yandex.ru

Elena A. Ignat'eva, MD, Roentgenologist of Department of X-Ray Diagnostics, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Поступила 03.08.2020
Принята к печати 17.08.2020

Received August 03, 2020
Accepted August 17, 2020

УДК 577.24:616.24:615.015.44

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-29-33

TRPA1-ОПОСРЕДОВАННАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ КЛЕТОК АЛЬВЕОЛЯРНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

Д.А.Гассан, О.О.Котова, Д.Е.Наумов

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

РЕЗЮМЕ. Введение. TRPA1-каналы неоднократно изучались в экспериментальных моделях воспаления. В современной литературе есть данные, подтверждающие экспрессию рецепторов TRPA1 на клетках альвеолярного эпителия. Одним из известных природных агонистов данных каналов является циннамальдегид (СА). **Цель.** Оценка влияния TRPA1-рецепторов на развитие воспалительной реакции в клетках альвеолярного эпителия A549, выступающей в качестве модели воспаления в респираторном тракте *in vitro*. **Материалы и методы.** В качестве материала для исследования был отобран супернатант клеточной культуры аденокарциномы человека A549 после воздействия различных доз СА. В образцах были определены уровни 13 цитокинов. **Результаты.** Было обнаружено, что клетки A549 продуцируют такие цитокины как MCP1, IL6, IL8, IL33. Установлено, что при воздействии СА в низких концентрациях продукция MCP1, IL6 и IL8 увеличивалась, а под воздействием высоких концентраций, напротив, снижалась. В условиях предварительной экспозиции с селективным антагонистом TRPA1 (HC-030031) последующая стимуляция СА 100 мкМ не вызывала увеличения концентрации цитокинов. **Заключение.** Таким образом, были продемонстрированы особенности TRPA1-опосредованного воспалительного ответа на модели альвеолярного эпителия A549 *in vitro*.

Ключевые слова: воспаление, TRPA1, A549, цитокины.

TRPA1-MEDIATED INFLAMMATORY RESPONSE OF ALVEOLAR EPITHELIAL CELLS IN VITRO EXPERIMENT

D.A.Gassan, O.O.Kotova, D.E.Naumov

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

SUMMARY. Introduction. TRPA1 channels have been repeatedly studied in experimental models of inflammation. There are evidences in the modern literature confirming the expression of TRPA1 receptors on the alveolar epithelial cells. One of the known natural agonists of these channels is cinnamaldehyde (CA). **Aim.** To evaluate the effect of TRPA1 receptors on the development of an inflammatory response in A549 alveolar epithelial cells, as an *in vitro* model of inflammation in the respiratory tract. **Materials and methods.** The supernatant of A549 human adenocarcinoma cell culture was collected after exposure to various doses of CA and the levels of 13 cytokines were determined in the samples. **Results.** It has been found that A549 cells produce such cytokines as MCP-1, IL6 and IL8 and IL33. It was established that, when exposed to CA at low concentrations, the production of MCP-1, IL6 and IL8 increased, but high concentrations of CA conversely decreased production of the cytokines. Under preliminary exposition with TRPA1 selective antagonist (HC-030031) subsequent stimulation with 100 μ M CA did not elicit increase in cytokines concentration. **Conclusion.** Thus, we demonstrated the peculiarities of TRPA1-mediated inflammatory response in *in vitro* model of A549 alveolar epithelium.

Key words: inflammation, TRPA1, A549, cytokines.

Контактная информация

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория 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: dani-shi@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Dina A. Gassan, MD, PhD (Med.), 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: dani-shi@mail.ru

Для цитирования:

Гассан Д.А., Котова О.О., Наумов Д.Е. TRPA1-опосредованная воспалительная реакция клеток альвеолярного эпителия в эксперименте *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С.29–33. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-29-33

For citation:

Gassan D.A., Kotova O.O., Naumov D.E. TRPA1-mediated inflammatory response of alveolar epithelial cells in vitro experiment. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):29–33 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-29-33

TRPA1-каналы неоднократно изучались в экспериментальных моделях воспаления *in vitro*. У млекопитающих они способны активироваться множеством экзогенных химических соединений-ирритантов, которые обычно вызывают раздражение и боль. Так, к числу известных естественных химических соединений – активаторов TRPA1 относятся циннамальдегид, аллилизотиоцианат и аллицин. TRPA1 активируется большим числом аэрополлютантов (изоцианаты, тяжелые металлы), а также акролеином – компонентом выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания, продуктов горения древесины и табачного дыма [1]. Кроме этого, TRPA1 активируется эндогенными воспалительными медиаторами и активными формами кислорода, которые образуются в клетках при их повреждении. Последние способны вызывать перекисное окисление липидов с образованием 4-гидроксиноненаля и 4-оксононеналя, которые опосредуют активацию TRPA1 [2, 3]. Установлена активация TRPA1 при воздействии перекиси водорода [4] и в ходе нитрозативного стресса, под действием активных форм азота и нитратов жирных кислот [5]. Также были проведены исследования, которые указывают на возможность активации TRPA1 при воздействии низких температур (в диапазоне 10-20°C) [6].

Известно, что активация TRPA1, экспрессированных на нервных окончаниях С-типа, сопровождается высвобождением провоспалительных нейропептидов, индуцирующих бронхоконстрикцию, вазодилатацию и инфильтрацию клеточными элементами. При повторных или продолжительных контактах с ирритантами развивается хроническое воспаление, характерное для бронхиальной астмы и сопровождающееся нарушением нормальной реактивности дыхательных путей на различные стимулы.

Однако, помимо нервных волокон, экспрессия TRPA1 была зафиксирована в эпителии дыхательных путей [7], фибробластах [8] и гладкой мускулатуре [9]. В недавних исследованиях было показано, что TRPA1 также экспрессируется в альвеолярных эпителиальных клетках, которые увеличивали продукцию IL-8 в ответ на активацию данного канала [8]. Было установлено, что воздействие холодного воздуха усиливает выработку оксида азота посредством TRPA1 в клетках A549 [10].

Таким образом, к настоящему времени установлена роль TRPA1 каналов, экспрессированных в периферической нервной системе, как рецепторов химических соединений, обладающих раздражающим действием, опосредующих нейрогенный воспалительный ответ. Однако в гораздо меньшей степени изучена роль TRPA1, локализованных вне нервной системы, а именно – на эпителии, фибробластах, гладкомышечных клетках респираторного тракта и клетках воспаления, не исследованы сигнальные механизмы и эффекты активации рецептора.

Целью настоящего исследования было оценить

влияние TRPA1-рецепторов на развитие воспалительной реакции в клетках альвеолярного эпителия A549, выступающей в качестве *in vitro* модели воспаления в респираторном тракте.

Материалы и методы исследования

Клеточную линию человеческого альвеолярного эпителия A549 (Биолот, Россия) культивировали в среде DMEM-High glucose (Biowest, Франция) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки при температуре 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Клетки росли до достижения конfluence 70-80%, после чего открепляли раствором, содержащим 0,1% коллагеназы, 0,01% ЭДТА и 0,25% бычьего сывороточного альбумина, и переносили в 96-луночный планшет в количестве 8×10³ клеток на лунку в 100 мкл культуральной среды. По истечении 24 часов культуральную среду заменяли на бессывороточную и инкубировали клетки в течение 2 часов. После этого среду заменяли на свежую, и начинали эксперимент. Все экспериментальные воздействия проводили в тройных повторях. Для блокирования TRPA1 в соответствующие лунки вносили селективный антагонист HC-030031 (Sigma-Aldrich, H4415), растворенный в безводном диметилсульфоксиде, до конечной концентрации 100 мкМ, и выдерживали в течение 30 минут. Затем в соответствующие лунки добавляли различные концентрации циннамальдегида (CA) (Sigma-Aldrich, C80687), растворенного в 50% этаноле. Конечные концентрации CA составляли 10 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 150 мкМ, 200 мкМ, 500 мкМ, 1000 мкМ, растворителя (этанола) – 0,5%. В лунки с селективным блокатором внесен CA в конечной концентрации 100 мкМ. Для оценки жизнеспособности клеток, в лунки вносили флуоресцентный индикатор пропидия йодид в конечной концентрации 2,5 мкг/мл, в качестве положительного контроля использовали клетки, пермеабелизованные 0,5% Triton X-100. Анализ жизнеспособности производили на мультимодальном планшетном ридере CLARIOstar Plus (BMG Labtech, Германия) в течение 4-х часов с интервалом 15 минут. По истечении этого времени из лунок отбирали клеточный супернатант, который немедленно замораживали при температуре -80°C до момента проведения анализа. Измерение концентрации цитокинов производили методом мультиплексного анализа с использованием коммерческого набора LEG-ENDplex Multi-Analyte Flow Assay Kit Human Inflammation Panel (13-plex) (BioLegend, Канада) на проточном цитофлуориметре BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США) согласно протоколу производителя.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования дозозависимого эффекта CA на жизнеспособность клеток альвеолярного эпителия A549 в течение 4-х часовой инкубации отрицательного воздействия выявлено не было, при этом 0,5% Triton X-100 вызывал выраженную гибель эпителиаль-

ных клеток. Этанол в концентрации 0,5% не оказывал губительного действия на клетки (рис. 1).

В клеточном супернатанте были проанализированы уровни 13 цитокинов: IL-1b, IFN α , IFN γ , TNF α , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, IL-33. Полученные данные свидетельствуют, что клетки A549 продуцируют такие цитокины как MCP-1, IL-6, IL-8, IL-33, причем концентрации последнего были крайне низкими (30-50 пг/мл). В отношении провоспалительных цитокинов MCP-1, IL-6, IL-8 было установлено, что при воздействии СА в концентрациях 10-100 мкМ уровни IL-6 и IL-8 были выше по сравнению с контрольными образцами. При этом уровень MCP-1 уве-

личивался только при стимуляции СА в самой низкой концентрации. После блокирования рецепторов TRPA1 селективным антагонистом HC-030031 и последующей стимуляции СА в дозе 100 мкМ отмечались более низкие концентрации цитокинов, по сравнению с клетками, которые подверглись действию СА в той же концентрации, но в отсутствии HC-030031. Интересным является факт, что при добавлении к клеткам СА в концентрации выше 100 мкМ происходило резкое снижение продукции данных провоспалительных цитокинов. При этом, наблюдаемый эффект был дозозависимым: чем выше была концентрация агониста, тем ниже падал уровень цитокинов (рис. 2).

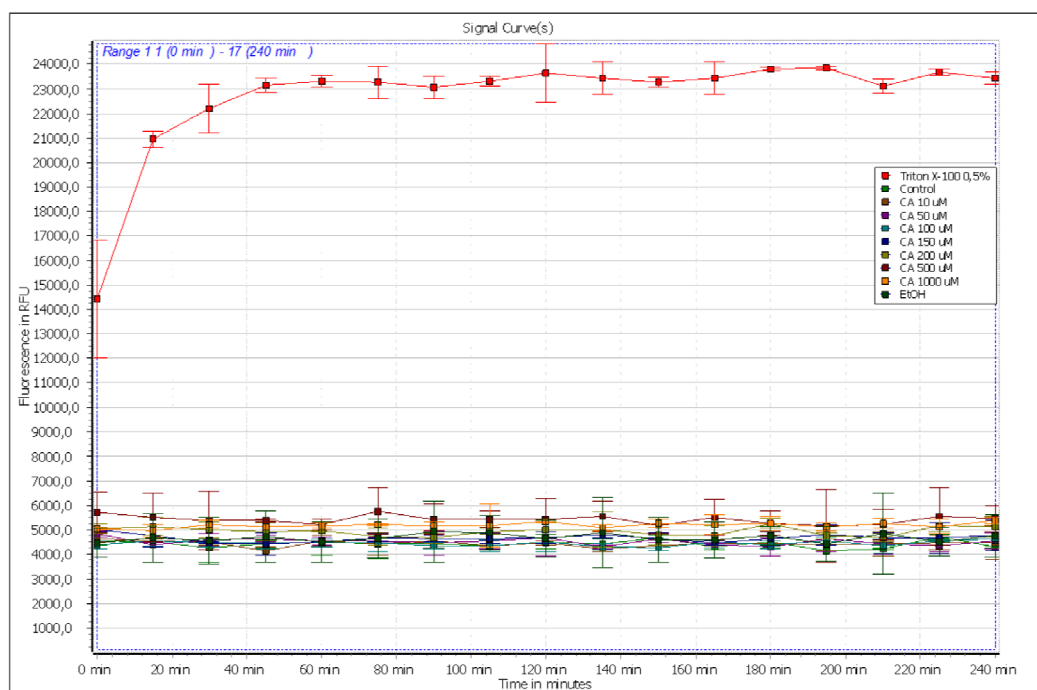


Рис. 1. График зависимости жизнеспособности клеток A549 от различных концентраций СА (10 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ, 150 мкМ, 200 мкМ, 500 мкМ, 1000 мкМ), 0,5% этанола (EtOH), 0,5 % Triton X-100.

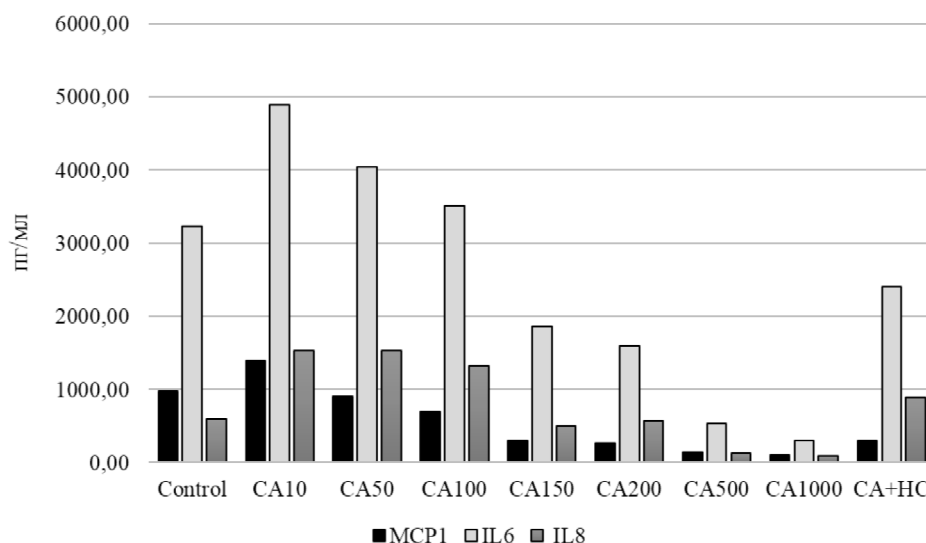


Рис. 2. Уровни цитокинов в зависимости от концентрации СА.

В экспериментах с альвеолярным эпителием A549 нами была продемонстрирована модель воспалительного ответа респираторного тракта человека *in vitro* с вовлечением TRPA1-каналов. Выявлено, что при активации данных рецепторов селективным агонистом, происходит выброс провоспалительных цитокинов, таких как MCP-1, IL-6, IL-8.

Нами были подтверждены данные мировой литературы о бимодальном эффекте селективного агониста TRPA1 – CA, в зависимости от его концентрации [11, 12]. Данный феномен не имеет объяснения на сегодняшний день и требует дальнейшего изучения.

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 № 18-315-00214).

Funding Sources

This study was supported by Russian Foundation for Basic Research (project No18-315-00214).

ЛИТЕРАТУРА

1. Bautista D.M., Jordt S.E., Nikai T., Tsuruda P.R., Read A.J., Poblete J., Yamoah E.N., Basbaum A.I., Julius D. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents // *Cell*. 2006. Vol.124. №6. P.1269–1282. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.023
2. Trevisani M., Siemens J., Materazzi S., Bautista D.M., Nassini R., Campi B., Imamachi N., André E., Patacchini R., Cottrell G.S., Gatti R., Basbaum A.I., Bunnett N.W., Julius D., Geppetti P. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007. Vol.104, №33. P.13519–13524. doi: 10.1073/pnas.0705923104
3. Taylor-Clark T.E., McAlexander M.A., Nassenstein C., Sheardown S.A., Wilson S., Thornton J., Carr M.J., Undem B.J. Relative contributions of TRPA1 and TRPV1 channels in the activation of vagal bronchopulmonary C-fibres by the endogenous autacoid 4-oxononenal // *J. Physiol*. 2008. Vol.586. №14. P.3447–3459. doi: 10.1113/jphysiol.2008.153585
4. Sawada Y., Hosokawa H., Matsumura K., Kobayashi S. Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by hydrogen peroxide // *Eur. J. Neurosci*. 2008. Vol.27, №5. P.1131–1142. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06093.x
5. Taylor-Clark T.E., Ghatta S., Bettner W., Undem B.J. Nitrooleic Acid, an Endogenous Product of nitrative stress, activates nociceptive sensory nerves via the direct activation of TRPA1 // *Mol. Pharmacol*. 2009. Vol.75, №4. P.820–829. doi: 10.1124/mol.108.054445
6. Moparthy L., Survery S., Kreir M., Simonsen C., Kjellbom P., Högestätt E.D., Johanson U., Zygmunt P.M. Human TRPA1 is intrinsically cold- and chemosensitive with and without its N-terminal ankyrin repeat domain // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014. Vol.111, №47. P.16901–16906. doi: 10.1073/pnas.1412689111
7. Büch T.R., Schäfer E.A., Demmel M.T., Boekhoff I., Thiermann H., Gudermann T., Steinritz D., Schmidt A. Functional expression of the transient receptor potential channel TRPA1, a sensor for toxic lung inhalants, in pulmonary epithelial cells // *Chem. Biol. Interact*. 2013. Vol.206. №3. P.462–471. doi: 10.1016/j.cbi.2013.08.012
8. Mukhopadhyay I., Gomes P., Aranake S., Shetty M., Karnik P., Damle M., Kuruganti S., Thorat S., Khairatkar-Joshi N. Expression of functional TRPA1 receptor on human lung fibroblast and epithelial cells // *J. Recept. Signal Transduct. Res*. 2011. Vol.31, №5. P.350–358. doi: 10.3109/10799893.2011.602413
9. Earley S. TRPA1 channels in the vasculature // *Br. J. Pharmacol*. 2012. Vol.167, №1. P.13–22. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02018.x
10. Sun W., Wang Z., Cao J., Wang X., Han Y., Ma Z. Enhanced production of nitric oxide in A549 cells through activation of TRPA1 ion channel by cold stress // *Nitric Oxide*. 2014. Vol.40. P.31–35. doi:10.1016/j.niox.2014.04.009
11. Alpizar Y.A., Gees M., Sanchez A., Apetrei A., Voets T., Nilius B., Talavera K. Bimodal effects of cinnamaldehyde and camphor on mouse TRPA1 // *Pflugers Arch*. 2013. Vol.465, №6. P.853–864. doi: 10.1007/s00424-012-1204-x
12. Schulze A., Oehler B., Urban N., Schaefer M., Hill K. Apomorphine is a bimodal modulator of TRPA1 channels // *Mol. Pharmacol*. 2013. Vol. 83, №2. P.542–551. doi: 10.1124/mol.112.081976

REFERENCES

1. Bautista D.M., Jordt S.E., Nikai T., Tsuruda P.R., Read A.J., Poblete J., Yamoah E.N., Basbaum A.I., Julius D. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell* 2006; 124(6):1269–1282. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.023
2. Trevisani M., Siemens J., Materazzi S., Bautista D.M., Nassini R., Campi B., Imamachi N., André E., Patacchini R., Cottrell G.S., Gatti R., Basbaum A.I., Bunnett N.W., Julius D., Geppetti P. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2007; 104(33):13519–13524. doi: 10.1073/pnas.0705923104
3. Taylor-Clark T.E., McAlexander M.A., Nassenstein C., Sheardown S.A., Wilson S., Thornton J., Carr M.J., Undem

- B.J. Relative contributions of TRPA1 and TRPV1 channels in the activation of vagal bronchopulmonary C-fibres by the endogenous autacoid 4-oxononanal. *J. Physiol.* 2008; 586(14):3447–3459. doi: 10.1113/jphysiol.2008.153585
4. Sawada Y., Hosokawa H., Matsumura K., Kobayashi S. Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by hydrogen peroxide. *Eur. J. Neurosci.* 2008; 27(5):1131–1142. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06093.x
5. Taylor-Clark T.E., Ghatta S., Bettner W., Undem B.J. Nitrooleic Acid, an Endogenous Product of nitrative stress, activates nociceptive sensory nerves via the direct activation of TRPA1. *Mol. Pharmacol.* 2009; 75(4):820–829. doi: 10.1124/mol.108.054445
6. Moparthy L., Survery S., Kreir M., Simonsen C., Kjellbom P., Högestätt E.D., Johanson U., Zygmunt P.M. Human TRPA1 is intrinsically cold- and chemosensitive with and without its N-terminal ankyrin repeat domain. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2014; 111(47):16901–16906. doi: 10.1073/pnas.1412689111
7. Büch T.R., Schäfer E.A., Demmel M.T., Boekhoff I., Thiermann H., Gudermann T., Steinritz D., Schmidt A. Functional expression of the transient receptor potential channel TRPA1, a sensor for toxic lung inhalants, in pulmonary epithelial cells. *Chem. Biol. Interact.* 2013; 206(3):462–471. doi: 10.1016/j.cbi.2013.08.012
8. Mukhopadhyay I., Gomes P., Aranake S., Shetty M., Karnik P., Damle M., Kuruganti S., Thorat S., Khairatkar-Joshi N. Expression of functional TRPA1 receptor on human lung fibroblast and epithelial cells. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2011; 31(5):350–358. doi: 10.3109/10799893.2011.602413
9. Earley S. TRPA1 channels in the vasculature. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 167(1):13–22. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02018.x
10. Sun W., Wang Z., Cao J., Wang X., Han Y., Ma Z. Enhanced production of nitric oxide in A549 cells through activation of TRPA1 ion channel by cold stress. *Nitric Oxide* 2014; 40:31–35. doi:10.1016/j.niox.2014.04.009
11. Alpizar Y.A., Gees M., Sanchez A., Apetrei A., Voets T., Nilius B., Talavera K. Bimodal effects of cinnamaldehyde and camphor on mouse TRPA1. *Pflugers Arch.* 2013; 465(6):853–864. doi: 10.1007/s00424-012-1204-x
12. Schulze A., Oehler B., Urban N., Schaefer M., Hill K. Apomorphine is a bimodal modulator of TRPA1 channels. *Mol. Pharmacol.* 2013; 83(2):542–551. doi: 10.1124/mol.112.081976

Информация об авторах:

Дина Анатольевна Гассан, 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: dani-shi@mail.ru

Олеся Олеговна Котова, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

Author information:

Dina A. Gassan, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Olesya O. Kotova, MD, Assistant Researcher, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Denis E. Naumov, MD, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Поступила 22.07.2020
Принята к печати 05.08.2020

Received July 22, 2020
Accepted August 05, 2020

УДК 616.24-002:616-053.6/.71:612.216.2/.217

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-34-40

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

А.А.Дей, А.Г.Кожанов, Б.И.Гельцер

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Дать оценку силы дыхательных мышц (ДМ) у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией (ВП) различной степени тяжести и полноты ее восстановления в период реконвалесценции. **Материалы и методы.** Обследовано 104 мужчины в возрасте 18-23 года, находившихся на стационарном лечении по поводу ВП. Нетяжелая ВП (НВП) диагностирована у 78 (75%) больных и тяжелая (ТВП) – у 26 (25%) пациентов. Регистрировали показатели силы экспираторных и инспираторных ДМ на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания) в разгар заболевания и в период реконвалесценции. Измерены антропометрические показатели, рассчитаны абсолютная масса скелетной мускулатуры (МСМ) по формуле Й.Матейки, отношение величины МСМ к общей массе тела (ОМТ), выраженное в процентах. Степень утомления ДМ исследовали посредством проведения нагрузочных проб на побудительных спирометрах с регулируемым экспираторным и инспираторным сопротивлением TheraPEP и Coach 2 (Smiths Medical, Великобритания). Индекс утомления (ИУ) экспираторных и инспираторных ДМ рассчитывали, как отношение разности силы ДМ до и после нагрузки к исходному показателю, выраженное в процентах. **Результаты.** В разгар заболевания средние значения силовых характеристик ДМ у больных ТВП по сравнению с НВП смещались в сторону более низких величин. При этом выраженность дисфункции экспираторных ДМ была более заметной, чем инспираторных. Установлена прямая зависимость индикаторов силы ДМ от МСМ. У реконвалесцентов по мере увеличения МСМ зафиксировано снижение ИУ, что демонстрировало большую устойчивость ДМ к резистивному дыханию у этой категории обследованных. **Заключение.** Функциональный статус ДМ зависит не только от тяжести ВП, но и от МСМ, что указывает на важную роль мышечного компонента в обеспечении легочной вентиляции. Использование экспираторных и инспираторных нагрузочных тестов является полезным инструментом для оценки полноты восстановления силы ДМ после перенесенной ВП.

Ключевые слова: функциональный статус дыхательных мышц, сила дыхательных мышц, легочная вентиляция, лица молодого возраста, внебольничная пневмония.

RESULTS OF RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH STUDY IN YOUNG PERSONS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

A.A.Dei, A.G.Kozhanov, B.I.Geltser

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

SUMMARY. Aim. To evaluate the strength of the respiratory muscles (RM) in young people with community-acquired pneumonia (CAP) of varying severity and the completeness of its recovery during convalescence. **Materials and methods.** The study involved 104 men aged 18-23 years who were in hospital with a diagnosis of CAP. Non-severe CAP was diagnosed in 78 (75%) patients and severe CAP in 26 (25%). The strength indices of expiratory and inspiratory RM were recorded on a MicroRPM device (CareFusion, Great Britain) at the height of the disease and during the period of convalescence. Anthropometric indicators were measured, the mass of skeletal muscles (MSM) was calculated according to

Контактная информация

Александра Анатольевна Дей, аспирант департамента клинической медицины Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», Школа Биомедицины, 690920, г. Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10. Тел. 8-924-123-45-23. E-mail: phdmd@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Alexandra A. Dei, MD, Postgraduate student, Department of Clinical Medicine of the FEFU School of Biomedicine, Far Eastern Federal University, School of Biomedicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Primorsky Krai, 690920, Russian Federation. Phone: 8-924-123-45-23. E-mail: phdmd@yandex.ru

Для цитирования:

Дей А.А., Кожанов А.Г., Гельцер Б.И. Результаты исследования силы дыхательных мышц у лиц молодого возраста с внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С.34–40. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-34-40

For citation:

Dei A.A., Kozhanov A.G., Geltser B.I. Results of respiratory muscle strength study in young persons with community-acquired pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):34–40 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-34-40

the formula of J.Mateika, the ratio of MSM to total body mass (TBM), expressed as a percentage, is determined. The degree of fatigue of RM was studied by means of loading tests on incentive spirometer with adjustable expiratory and inspiratory resistance TheraPEP and Coach 2 (Smiths Medical, Great Britain). The fatigue index (FI) of expiratory and inspiratory RM was calculated as the ratio of the difference in the strength of the RM before and after the load to the initial value, expressed as a percentage. **Results.** At the height of the disease, the average values of the power characteristics of RM in patients with severe CAP compared to non-severe CAP shifted toward lower values. Moreover, the severity of the dysfunction of expiratory RM was more noticeable in comparison with inspiratory ones. The direct dependence of RM strength indicators on MSM was established. In convalescents, with an increase in MSM, a decrease in the FI was recorded, which demonstrated a greater resistance of RM to resistive breathing in this category of patients. **Conclusion.** The functional status of RM depends on the severity of CAP, but also on MSM, which indicates the important role of the muscle component in providing pulmonary ventilation. The use of adjustable expiratory and inspiratory resistance tests is a useful tool for assessing the completeness of the strength recovery of the RM after having CAP.

Key words: functional status of respiratory muscles, strength of respiratory muscles, pulmonary ventilation, young people, community-acquired pneumonia.

Внебольничная пневмония (ВП) – одно из наиболее распространенных заболеваний и ведущая причина смерти от инфекционных болезней [1]. Смертность взрослого населения в мире от ВП занимает 6 место среди всех причин смерти, а среди болезней органов дыхания этот показатель составляет около 50% [2]. При этом летальность от тяжелых форм ВП в различных возрастных группах варьирует от 25 до 58% [3]. В повседневной клинической практике стратификация тяжести ВП осуществляется на основе клинических рекомендаций, в которых представлены шкалы и алгоритмы верификации неблагоприятного прогноза развития заболевания (PORT/PSI, CURB/CRB-65, SMART-COP/SMART-CO) [2]. Верификация клинико-функционального статуса больных в этих случаях проводится по результатам стандартных инструментальных и лабораторных исследований, уточняющих терапевтическую стратегию для конкретных пациентов. Вместе с тем, в ряде работ подчеркивается, что совершенствование прогностических технологий в клинической медицине связано с расширением спектра диагностических инструментов, повышающих эффективность риск-стратификации больных [3]. К одним из таких инструментов можно отнести исследования силы дыхательных мышц (ДМ). ДМ являются моторным аппаратом респираторной системы, который обеспечивает альвеолярную вентиляцию в соответствии с текущими запросами организма, а сила ДМ относится к основным индикаторам их функционального состояния [4]. Показано, в частности, что оценка силы ДМ существенно дополняет клинико-функциональную характеристику больных с различными вариантами хронической бронхиальной обструкции, альвеолярного воспаления, а предиктивный потенциал силовых индикаторов доказан при стратификации тяжести легочной патологии, моделировании рисков развития кардиоваскулярных событий и послеоперационных осложнений [5, 6]. Предполагается, что комплексное исследование респираторных функций с учетом эффекторного звена регуляции дыхания позволяет детализировать функциональный статус больных ВП в динамике забо-

левания и оценить полноту его восстановления у реконвалесцентов.

Цель исследования состояла в оценке силы ДМ у лиц молодого возраста с ВП различной степени тяжести и полноты ее восстановления в период реконвалесценции.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 104 мужчины в возрасте 18-23 года (средний возраст $19,4 \pm 0,8$ лет), находившихся на стационарном лечении в пульмонологических отделениях ФГКУ «439 Военный Госпиталь» и ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» МО РФ. Диагноз нетяжелой (НВП) и тяжелой ВП (ТВП) во всех случаях устанавливали по результатам клинико-рентгенологических, микробиологических и лабораторных исследований с учетом рекомендаций Российского респираторного общества [2]. Лечение проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами, а средние сроки госпитализации составили $14,6 \pm 0,7$ дней. Этиологическая структура ВП была следующей: *Streptococcus pneumoniae* – 64%, *Haemophilus influenzae* – 23%, *Mycoplasma pneumoniae* – 7%, *Ch. Pneumoniae* – 6%.

НВП диагностирована у 78 (75%) больных, ТВП – у 26 (25%). Для больных НВП было характерным наличие преимущественно односторонней субсегментарной воспалительной инфильтрации легочной ткани. У больных ТВП фиксировали наличие полисегментарных, долевых или бидолевых инфильтратов в одном или обоих лёгких. Контрольную группу составили 45 здоровых добровольцев того же возраста и пола. Исследование проводили после подписания участниками информированного согласия. Его дизайн был одобрен Этическим комитетом Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета.

У всех обследуемых регистрировали антропометрические показатели: рост, массу тела, окружности грудной клетки, плеча, предплечья, бедра и голени. Средняя толщина кожно-жировых складок измерялась в 9 стандартных точках с помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (АО «Тулиновский приборостроительный завод», Россия). Используя эти

данные, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) и абсолютную массу скелетной мускулатуры (МСМ) по формуле Й.Матейки [7]. Определяли отношение величины МСМ к общей массе тела (ОМТ), выраженное в процентах. Регистрация силовых характеристик ДМ у пациентов выполнялась на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания) в динамике заболевания: при поступлении и перед выпиской из стационара. Измерение силы ДМ осуществляли путем регистрации максимальных статичных давлений на уровне полости рта и носа при «закрытых» дыхательных путях на аппарате MicroRPM («CareFusion», Великобритания) на 1-3 день заболевания и перед выпиской из стационара. Определяли максимальное инспираторное (MIP – Maximum Inspiratory Pressure), максимальное экспираторное (MEP – Maximum Expiratory Pressure) и интраназальное (SNIP – Sniff Nasal Inspiratory Pressure) давление. MIP и SNIP характеризуют силу инспираторных ДМ, а MEP – экспираторных. Тесная корреляция SNIP со значениями трансдиафрагмального давления позволяет относить данный показатель к маркерам функциональной активности диафрагмы [8]. С помощью дополнительного программного обеспечения PUMA (Micro Medical, Великобритания) определяли максимальную скорость подъема экспираторного и инспираторного давлений в ротовой полости (Maximal Rate of Pressure Development — MRPD_{выд} и MRPD_{вд}). Измерение показателей ДМ у обследуемых проводилось в положении сидя после 5-кратного выполнения дыхательных маневров. При этом фиксировалась попытка с максимальным результатом. Должные величины для MEP, MIP и SNIP вычисляли, используя ранее разработанную модель [8].

Степень утомления ДМ исследовали посредством проведения нагрузочных проб на побудительных спирометрах с регулируемым экспираторным и инспираторным сопротивлением TheraPEP и Coach 2 (Smiths Medical, Великобритания). Определяли исходные уровни MEP, MIP и SNIP с последующим предъявлением экспираторной (20 см вод. ст.) и инспираторной (10 см вод. ст.) нагрузки на ДМ в течение 10 последовательных дыхательных циклов и повторной регистрацией указанных показателей. Индекс утомления (ИУ) ДМ рассчитывали, как отношение разности силы ДМ до и после нагрузки к исходному показателю, выраженное в процентах [9]. Расчет ИУ проводился отдельно для экспираторных мышц по показателю MEP и для инспираторных – по MIP. Отдельно вычисляли ИУ для диафрагмы по показателю SNIP. Каждая нагрузочная проба проводилась трижды, с периодом отдыха между попытками в 2-3 минуты. Для анализа использовали средние значения измеренных показателей.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Excel 2016 (Microsoft Corporation, США). Использовали описательный и сравнительный анализ количественных переменных. Достоверность различий оценивали по t-критерию

Стьюдента. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели силы ДМ у лиц молодого возраста с ВП в различные периоды заболевания отличались вариативностью, что иллюстрировалось широким диапазоном размаха между максимальными и минимальными значениями измеренных показателей. Средние значения силовых характеристик ДМ у больных ТВП по сравнению с НВП смещались в сторону более низких величин, что было наиболее заметным в разгар заболевания (табл. 1). В этот период отклонения фактически измеренных величин от должных составляли для MEP, MIP, SNIP, соответственно, 83,8, 75,6 и 78,5% при НВП, и 68,3, 68,1 и 71,3% – при ТВП. Полученные данные свидетельствуют о том, что даже НВП провоцирует развитие дисфункции ДМ, которая в нашем исследовании проявлялась относительно равномерным снижением кинетической энергии экспираторного и инспираторного воздушных потоков. У больных ТВП снижение силы экспираторных ДМ было более выраженным, чем инспираторных. Это иллюстрировалось сокращением абсолютных значений MEP по отношению к контролю в 2 раза, а MIP – в 1,4 раза. При этом ограничение сократительной функции диафрагмы было менее заметным (в 1,3 раза). При ТВП наиболее выраженным было снижение максимальной скорости подъема экспираторного давления в ротовой полости (в 2,2 раза). Это указывало на высокую информативность данного показателя в оценке сократительного потенциала ДМ, обеспечивающих генерацию экспираторного усилия при «закрытых» дыхательных путях.

У реконвалесцентов ВП сохранялись признаки дисфункции ДМ, наиболее заметные после перенесенной ТВП. В этой группе обследованных абсолютные значения MEP и MIP были ниже показателей контроля в 1,6 и 1,25 раза, соответственно. При этом уровень SNIP при НВП достигал референсного диапазона, а при ТВП он был ниже его. У реконвалесцентов после ТВП показатели MRPD_{вд} и MRPD_{выд} были ниже контроля в 1,4 и 1,7 раза, соответственно, что свидетельствует о сохраняющемся ограничении сократительной функции ДМ.

Анализ силы ДМ у здоровых и больных ВП с различной МСМ выявил определенные отличия в группах сравнения, указывающие на важную роль мышечного компонента в обеспечении респираторных функций (табл. 2). Так, у лиц контрольной группы с отношением МСМ/ОМТ менее 35% и более 40% достоверные различия силовых индикаторов имели место по всем измеренным параметрам за исключением SNIP. Среди здоровых молодых людей с минимальным и максимальным объемом МСМ расхождения анализируемых показателей для MEP, MIP, MRPD_{вд} и MRPD_{выд} составили 27, 39, 77 и 26%, соответственно. В разгар ВП

у больных различия показателей МЕР и МІР в аналогичных группах сравнения были менее заметными (14 и 30%, соответственно), а для МRPДвд и МRPДвыд они соответствовали уровню расхождений у здоровых лиц (80 и 29%, соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о том, что индикаторы силы ДМ достаточно тесно ассоциированы с показателем МСМ, что дополняет характеристику эффекторного компонента респираторной системы. Необходимо также отметить, что меньшая степень расхождений показате-

лей МЕР и МІР у больных ВП с различной МСМ по отношению к здоровым лицам может объясняться исходным снижением их уровня в разгар заболевания, в том числе за счет ограничения амплитуды сокращения ДМ в результате вовлечения в воспалительный процесс плевры. Плеврогенный фактор может вызывать болевые ощущения при выполнении испытываемыми дыхательных маневров в процессе измерения силы ДМ, что имело место почти у трети больных в разгар ВП.

Таблица 1

Показатели силы ДМ у больных ВП различной степени тяжести (M±m)

Показатели силы ДМ	Здоровые лица (n=45)	Больные НВП (n=78)	Больные ТВП (n=26)	Реконвалесценты (n=104)
МЕР, см вод. ст.	133,7±4,8	78,6±5,1*	65,7±3,7*	<u>104,3±4,2*</u> 84,5±3,3*Δ
МЕР, % от должного	106,8±2,1	82,8±3,1*	68,3±2,4*Δ	<u>88,5±3,8</u> 75,7±5,1*
МІР, см вод. ст.	94,8±3,9	84,5±4,3	67,4±4,1*Δ	<u>88,4±6,2</u> 75,7±3,7*
МІР, % от должного	98,5±3,7	78,6±5,2*	68,1±2,8*	<u>83,7±4,5</u> 74,2±6,1*
SNIP, см вод. ст.	95,6±3,8	78,6±4,2	73,2±3,3*	<u>85,3±5,3</u> 77,4±2,8*
SNIP, % от должного	98,4±3,1	78,5±3,2*	75,3±2,1*	<u>79,6±5,9</u> 72,8±3,7*
MRPDвд, см вод. ст./с	464,6±34,1	377,5±36,2	272,4±11,2*	<u>392,8±18,6</u> 314±14,2*
MRPDвыд, см вод. ст./с	662,2±52,4	316,5±21,7*	301,5±19,8*	<u>487±17,3*</u> 378,4±11,4*Δ

Примечание: * – достоверность различий (p<0,05) по отношению к здоровым лицам; Δ – достоверность различий (p<0,05) между больными НВП и ТВП; в числителе – реконвалесценты НВП, в знаменателе – реконвалесценты ТВП.

Таблица 2

Показатели силы ДМ у здоровых и больных ВП с различной массой скелетной мускулатуры (M±m)

Группы	МСМ/ОМТ, %	Показатели силы ДМ				
		МЕР, см вод. ст.	МІР, см вод. ст.	SNIP, см вод. ст.	MRPDвд, см вод. ст./с	MRPDвыд, см вод. ст./с
Здоровые лица	<35% (n=13)	108,3±4,7	87,4±3,5	90,3±4,6	352,6±24,2	594,8±47,3
	35-40% (n=15)	125,2±8,3	94,2±7,1	89,4±3,8	412,4±38,6	612,4±37,8
	>40% (n=17)	138,6±6,5Δ	121,2±5,7Δ	98,6±4,7	624,3±28,4Δ	748,7±46,5Δ
Больные ВП	<35% (n=27)	<u>76,2±3,7*</u> 88,4±4,2*	<u>65,3±2,7*</u> 72,2±2,4*	<u>64,2±3,2*</u> 84,4±4,3	<u>215,2±14,3*</u> 317,8±19,6	<u>237,4±17,6*</u> 412,7±20,7*
	35-40% (n=41)	<u>80,4±5,3*</u> 115,8±6,8	<u>78,4±3,6*</u> 92,6±5,4	<u>71,3±5,2*</u> 93,2±3,8	<u>312,6±17,4*</u> 384,5±21,2	<u>317,4±15,6*</u> 518,4±28,3
	>40% (n=36)	<u>87,3±5,7*</u> 127±8,1	<u>85,4±4,2*</u> 117,2	<u>73,5±4,1*</u> 94,8±3,7	<u>387,4±24,5*</u> 527,5±33,4	<u>305,5±18,7*</u> 734,3±27,8

Примечание: в числителе – показатели силы ДМ в разгар заболевания, знаменателе – перед выпиской; * – обозначена достоверность различий (p<0,05) по отношению к здоровым лицам с аналогичным отношением МСМ/ОМТ; Δ – достоверность различий (p<0,05) между здоровыми по отношению к группе с МСМ/ОМТ <35%.

Для более точной оценки функционального статуса ДМ у реконвалесцентов использовали тесты с добавочной экспираторной и инспираторной нагрузкой (табл. 3). Результаты исследования показали, что у лиц контрольной группы ИУ ДМ был минимальным и варьировал для отдельных показателей от 0,6 до 1,4%. Сопоставление этих данных в отдельных группах здоровых молодых людей свидетельствовало о том, что резистивная нагрузка умеренной интенсивности не приводит к утомлению экспираторных и инспираторных ДМ, а показатель ИУ существенно не зависит от МСМ. При этом ИУ инспираторных ДМ, включая диафрагму, был ниже, чем экспираторных, что указывало на их более высокую толерантность к предъявляемым воздействиям. У реконвалесцентов с МСМ <35% от ОМТ отмечен максимальный уровень ИУ, что свидетельствовало о значительном снижении толерантности ДМ различной функциональной принадлежности к

респираторным нагрузкам.

По мере увеличения МСМ у реконвалесцентов зафиксировано снижение ИУ, что демонстрировало возрастающую устойчивость ДМ к резистивному дыханию. При сопоставлении результатов измерения силы ДМ у здоровых и реконвалесцентов с МСМ <35% было установлено, что у последних значения ИУ экспираторных и инспираторных ДМ увеличивались в 8,5, 12, и 7 раз, а в группах с МСМ >40% в 4, 9 и 3 раза, соответственно. Необходимо отметить, что выраженность утомления ДМ в нашем исследовании не зависела от тяжести, перенесенной ВП и ее этиологии.

Анализ научной литературы показал, что роль ДМ в патогенезе ВП до конца не изучена. Отмечено, в частности, что снижение пиковой скорости выдоха в разгар ВП связано не с повышением бронхиального сопротивления экспираторному потоку воздуха, а с дисфункцией ДМ [10].

Таблица 3

Индекс утомления ДМ у здоровых и реконвалесцентов ВП в зависимости от МСМ, %

Группы	МСМ/ОМС, %	Показатели, %		
		ИУ экспираторных ДМ	ИУ инспираторных ДМ	ИУ диафрагмы
Здоровые лица (n=45)	<35% (n=13)	1,4	0,9	1
	35-40% (n=15)	1,3	0,6	0,65
	>40% (n=17)	1,2	0,85	0,7
Реконвалесценты (n=104)	<35% (n=27)	12	11	7
	35-40% (n=41)	8	8	7
	>40% (n=36)	6	4	3

Доказано патофизиологическое значение эндогенной интоксикации в развитии дисфункции ДМ при альвеолярном воспалении [11, 12]. Ее формирование в этих случаях связано с воздействием на ДМ системных факторов острого воспаления, в том числе продуктов оксидативного стресса, избыточного протеолиза, бактериальных токсинов, провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, ухудшающих эффективность работы респираторных миофибрилл. В ранее проведенном исследовании установлено, что при ВП даже эндогенная интоксикация легкой степени способна вызывать ограничение сократительной функции ДМ [13]. В условиях резистивного дыхания усиленно сокращающиеся миоциты способны трансформироваться в метаболический плацдарм, продуцирующий спектр провоспалительных цитокинов [12, 13]. При этом сопротивление дыханию рассматривается как «иммунный вызов» организму с избыточным синтезом медиаторов воспаления. Установлено, что утомление ДМ может развиваться и у здоровых лиц при интенсивных респираторных мышечных нагрузках [14]. Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что системные проявления локального

воспалительного процесса в легочной ткани сохраняются и в период его разрешения. Это иллюстрируется результатами тестирования силы ДМ с использованием нагрузочных тестов у реконвалесцентов.

Выводы

1. У лиц молодого возраста в разгар ВП развивается дисфункция ДМ, выраженность которой более заметна при тяжелом течении заболевания.
2. Функциональный статус ДМ зависит не только от тяжести ВП, но и от массы скелетной мускулатуры, что указывает на важную роль мышечного компонента в обеспечении легочной вентиляции.
3. У реконвалесцентов силовые показатели ДМ не достигают референсных значений. Использование экспираторных и инспираторных резистивных нагрузок является полезным инструментом для оценки полноты восстановления респираторной системы после перенесенного заболевания.

Источники финансирования

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-

03131.

Funding Sources

The study was supported by RFBR (project No. 18-29-03131).

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. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. URL: <http://www.rosпотреbnadzor.ru>
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Пульмонология. 2014. №4. С.13–48. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48>
3. Постникова Л.Б., Клишкин П.Ф., Болдина М.В., Гудим А.Л., Кубышева Н.И. Фатальная тяжелая внебольничная пневмония: факторы риска, особенности течения и ошибки ведения пациентов в условиях стационара // Терапевтический архив. 2020. Т.92, №3. С.42–49. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000538
4. Александрова Н. П., Бреслав И. С. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления // Физиология человека. 2009. Т.35. №2. С.103–111.
5. Кожанов А.Г., Копяев В.А., Гельцер Б.И. Оценка силы дыхательных мышц в ранние сроки после торакальных вмешательств // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.32–39. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-32-39>
6. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ // Nat. Rev. Endocrinol. 2012. Vol.8, №8. P.457–465. doi: 10.1038/nrendo.2012.49
7. Щанкин А.А. Связь конституции человека с физиологическими функциями. М.-Берлин: Директ-Медиа, 2015. 105 с.
8. Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н. Результаты моделирования должных величин силы дыхательных мышц на основе метода искусственных нейронных сетей // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2018. Т.104. №9. С.1065–1074. <https://doi.org/10.7868/S0869813918090058>
9. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н. Силовые характеристики дыхательных мышц у здоровых лиц: возрастные, гендерные и конституциональные особенности // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2017. Т.103, №12. С.1425–1433.
10. Тетенев Ф.Ф., Агеева Т.С., Даниленко В.Ю., Дубаков А.В., Дубоделова А.В. Проходимость бронхов при внебольничной пневмонии // Терапевтический архив. 2007. Т.79, №3. С.48–52.
11. Гельцер Б.И., Дей А.А., Титоренко И.Н., Котельников В.Н. Сравнительный анализ силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии с различной тяжестью эндогенной интоксикации // Терапевтический архив. 2020. Т.92, №3. С.19–24. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000372
12. Калинина Е.П., Гельцер Б.И., Дей А.А., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П. Оценка взаимосвязей индикаторов оксидантно-антиоксидантной системы и силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии // Туберкулез и болезни легких. 2020. Т.98. №3. С.45–51. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-45-51>
13. Капилевич Л.В., Кабачкова А.В., Захарова А.Н., Лалаева Г.С., Кироненко Т.А., Дьякова Е.Ю., Орлов С.Н. Секреторная функция скелетных мышц: механизмы продукции и физиологические эффекты миокинов // Успехи физиологических наук. 2016. Т.47, №2. С.7–26.
14. Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оценка функционального состояния дыхательных мышц: методические аспекты и интерпретация данных // Физиология человека. 2019. Т.45, №2. С.115–127. doi: 10.1134/S0131164619010120

REFERENCES

1. Infectious morbidity in the Russian Federation. Available at: <http://www.rosпотреbnadzor.ru> (in Russian).
2. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Rudnov V.A., Rachina S.A., Fesenko O.V. Russian Respiratory Society. Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community-acquired pneumonia in adults. *Pulmologiya* 2014; (4):13–48 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48>
3. Postnikova L.B., Klimkin P.F., Boldina M.V., Gudim A.L., Kubysheva N.I. Fatal severe community-acquired pneumonia: risk factors, clinical characteristics and medical errors of hospital patients. *Ter. Arkh.* 2020; 92(3):42–49 (in Russian). doi: 10.26442 / 00403660.2020.03.000538
4. Aleksandrova N.P., Breslav I.S. Human respiratory muscle: three levels of control. *Human physiology* 2009;

35(2):222–229. doi: 10.1134/s0362119709020133

5. Kozhanov A.G., Kopaev V.A., Gelzer B.I. Assessment of respiratory muscle strength in the early stages after thoracic interventions. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):32–39 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-32-39>

6. Pedersen B.K., Febbraio M.A. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8(8):457–465. doi: 10.1038/nrendo.2012.49

7. Shchankin A.A. The relationship of the human constitution with physiological functions. Moscow-Berlin: Direct Media; 2015 (in Russian).

8. Geltzer B.I., Shakhgelyan K.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. The results of modeling the proper strengths of the respiratory muscles based on the method of artificial neural networks. *Russian Journal of Physiology* 2018; 104(9):1065–1074 (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S0869813918090058>

9. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N. Powerful characteristics of respiratory muscles in healthy persons: age, gender and constitutional features. *Russian Journal of Physiology* 2017; 103(12):1425–1433 (in Russian).

10. Tetenev F.F., Ageeva T.S., Danilenko V.Yu., Dubakov A.V., Dubodelova A.V. Bronchial capacity in community pneumonia. *Ter. Arkh.* 2007; 79(3):48–52 (in Russian).

11. Geltser B.I., Dej A.A., Titorenko I.N., Kotelnikov V.N. Comparative analysis of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia with different severity of endogenous intoxication. *Ter. Arkh.* 2020; 92(3):19–24 (in Russian). doi: 10.26442 / 00403660.2020.03.000372

12. Kalinina E.P., Geltser B.I., Dey A.A., Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P. Evaluation of relationships between indicators of the oxidative-antioxidative system and force of respiratory muscles in the case of community-acquired pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2020; 98(3):45–51 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-3-45-51>

13. Kapilevich L.V., Kabachkova A.V., Zakharova A.N., Lalaeva G.S., Kironenko T.A., Dyakova E.Yu., Orlov S.N. Secretory function of skeletal muscle: production mechanisms and myokines physiological effect. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2016; 47(2):7–26 (in Russian).

14. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P. Assessment of the functional state of respiratory muscles: methodological aspects and data interpretation. *Human physiology* 2019; 45(2):213–224. doi: 10.1134/S0362119719010110

Информация об авторах:

Александра Анатольевна Дей, аспирант департамента клинической медицины, Школа биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2626-412X>; e-mail: phdmd@yandex.ru

Алексей Геннадьевич Кожанов, аспирант департамента клинической медицины, Школа Биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4667-5444>; e-mail: kozhanov.ag@dvfu.ru

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

Author information:

Alexandra A. Dei, MD, Postgraduate student of Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2626-412X>; e-mail: phdmd@yandex.ru

Aleksei G. Kozhanov, MD, Postgraduate student of Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4667-5444>; e-mail: kozhanov.ag@dvfu.ru

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

Поступила 11.06.2020
Принята к печати 26.06.2020

Received June 11, 2020
Accepted June 26, 2020

УДК 616.248[(612.217+612.221):616-021.5(612.225+612.235)]

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-41-50

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ И ГАЗООБМЕНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ РЕАКЦИИ НА ХОЛОДОВОЙ И ОСМОТИЧЕСКИЙ СТИМУЛЫ

А.Г.Приходько¹, Ю.М.Перельман¹, Л.Г.Нахамчен¹, Н.В.Ульянычев¹, В.Ф.Ульянычева², Е.Ю.Афанасьева¹

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет», 675027, г. Благовещенск, Игнатьевское шоссе, 21

РЕЗЮМЕ. Введение. Сужение дыхательных путей вследствие бронхоспазма может приводить к более выраженным нарушениям регионарной вентиляции и ограничивать газообмен у пациентов с бронхиальной астмой (БА). **Цель.** Изучить особенности механики дыхания и газообмена у больных БА с разными типами реакции на холододовый и гипоосмолярный стимулы. **Материалы и методы.** Дизайн предполагал комплексное четырехдневное обследование 367 больных персистирующей БА с анализом базовых спирометрических показателей и их динамики на введение β_2 -агониста, после выполнения бронхопровокационных проб – изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (-20°C) (ИГХВ), ультразвуковой ингаляции дистиллированной воды (ИДВ). Оценку функции внешнего дыхания проводили с помощью бодиплетизмографии, капноволуметрии, измерения диффузионной способности лёгких. **Результаты.** Сравнительный анализ проводился после распределения больных в группы по типам реагирования на пробы ИГХВ и ИДВ. В 1 группу вошли больные с гиперреактивностью дыхательных путей на оба стимула (холододовый и осмотический); во 2 группу – больные с холододовой гиперреактивностью дыхательных путей, в 3 группу – больные с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, в 4 группу – больные, не реагировавшие на оба стимула. Больные 1 группы в меньшей степени контролировали симптомы астмы, чаще курили, имели более низкие базовые значения показателей бронхиальной проходимости и высокий прирост ОФВ₁ на ингаляцию β_2 -агониста короткого действия, у 71% больных было зарегистрировано повышенное бронхиальное сопротивление, которое у одной трети сочеталось с высоким остаточным объёмом лёгких. У этих больных была найдена тесная связь параметров капноволуметрии (dMM/dV_3) с диффузионной способностью лёгких (TL_{CO}) ($R_s=0,42$; $p<0,05$), а также с параметрами бронхиальной проходимости: ОФВ₁ ($R_s=-0,23$; $p<0,05$) и MOC_{25-75} ($R_s=-0,24$; $p<0,05$). **Заключение.** Для больных БА с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холододовый и осмотический стимулы характерны более значимые нарушения механики дыхания и газообмена, затрагивающие и периферический, и центральный отделы респираторного тракта.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холододовая гиперреактивность дыхательных путей, осмотическая гиперреактивность дыхательных путей, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность лёгких, капноволуметрия.

PECULIARITIES OF PULMONARY MECHANICS AND GAS EXCHANGE IN ASTHMA PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF REACTION TO COLD AND OSMOTIC STIMULI

A.G.Prikhodko¹, J.M.Perelman¹, L.G.Nakhamchen¹, N.V.Ul'yanychev¹, V.F. Ul'yanycheva², E.Yu.Afanas'eva¹

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

Контактная информация

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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: prih-anya@ya.ru

Correspondence should be addressed to

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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: prih-anya@ya.ru

Для цитирования:

Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Нахамчен Л.Г., Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Афанасьева Е.Ю. Особенности механики дыхания и газообмена у больных бронхиальной астмой с разными типами реакции на холододовый и осмотический стимулы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С. 41–50. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-41-50

For citation:

Prikhodko A.G., Perelman J.M., Nakhamchen L.G., Ul'yanychev N.V., Ul'yanycheva V.F., Afanas'eva E.Yu. Peculiarities of pulmonary mechanics and gas exchange in asthma patients with different types of reaction to cold and osmotic stimuli. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):41–50 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-41-50

675000, Russian Federation

²Amur State University, 21 Ignatievskoe highway, Blagoveshchensk, 675027, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The airway constriction due to bronchospasm can lead to more pronounced disturbances of regional ventilation and limit gas exchange in patients with bronchial asthma. **Aim.** To study the features of the mechanics of respiration and gas exchange in asthma patients with different types of reaction to cold and hypoosmolar stimuli. **Materials and methods.** The design involved a comprehensive four-day examination of 367 patients with persistent asthma with an analysis of the baseline spirometric parameters and their dynamics for the administration of a β_2 -agonist, after bronchoprovocation testing – isocapnic hyperventilation with cold air (-20°C) (IHCA), inhalation of ultrasonically nebulized distilled water (IDW). Lung was assessed using bodyplethysmography, capnovolumetry, measurements of the diffusion capacity of the lungs. **Results.** A comparative analysis was carried out after the distribution of patients into groups according to the types of response to the IHCA and IDW samples. Group 1 included patients with airway hyperresponsiveness to both stimuli (cold and osmotic); group 2 – patients with cold airway hyperresponsiveness, group 3 – patients with osmotic airway hyperresponsiveness, group 4 – patients who did not respond to both stimuli. The patients of group 1 controlled asthma symptoms to a lesser extent, smoked more often, had lower baseline values of bronchial patency indices and a high increase in FEV_1 per inhalation of a short-acting β_2 -agonist; in 71% of patients, increased bronchial resistance was registered, which in one third was combined with high residual volume. In these patients, a close relationship was found between the capnovolumetry indicator (dMM/dV_3) and the diffusion capacity of the lungs (TL_{CO}) ($R_s=0.42$; $p<0.05$), as well as with FEV_1 ($R_s=-0.23$; $p<0.05$) and MOC_{25-75} ($R_s=-0.24$; $p<0.05$). **Conclusion.** Asthma patients with combined airway hyperresponsiveness to cold and osmotic stimuli are characterized by more significant disturbances in the mechanics of respiration and gas exchange, affecting both the peripheral and central parts of the respiratory tract.

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, osmotic airway hyperresponsiveness, spirometry, bodyplethysmography, lung diffusion capacity, capnovolumetry.

Сужение дыхательных путей вследствие бронхоспазма и воспаления может приводить к ограничению газообмена у больных бронхиальной астмой (БА). Проведённые ранее исследования на людях и животных показали, что констрикция бронхов вызывает регионарную неравномерность вентиляции, обусловленную, в том числе, и сужением бронхов малого калибра [1]. Важным является мультифакторность причин, способных провоцировать бронхоспастическую реакцию. Выраженность последней определяется сложными взаимодействиями, включающими исходный тонус гладкой мускулатуры бронхов, степень и локализацию воспаления, механику дыхания, связанную с колебаниями в растяжимости вследствие динамических изменений в паттерне дыхания с появлением глубоких вдохов [1]. Доказано, что существует значительная регионарная гетерогенность в реакции дыхательных путей при ответе на разные провоцирующие агенты [2]. У больных БА она вызывает серьёзные вентиляционные дефекты, приводящие к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и способствующая ограничению газообмена.

Исследование воздухонаполненности лёгких методом компьютерной томографии с трёхмерной волюметрией показало, что появление у больных БА гиперреактивности дыхательных путей на холод сопровождается нарастанием гиперинфляции, увеличением неравномерности лёгочной вентиляции с превалированием в нижних зонах лёгких [3].

Цель исследования заключалась в изучении особенностей механики дыхания и газообмена у больных БА с разными типами реакции на холодовой и гипоосмолярный стимулы.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с разрешения комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД и соблюдением международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). В наблюдательном исследовании приняли участие 367 больных с диагнозом персистирующей БА [4], обоего пола, в возрасте от 18 до 60 лет, $\text{ОФВ}_1 \geq 70\%$ от должной величины на момент проведения обследования, отсутствием сопутствующих заболеваний, способных оказать влияние на проводимые исследования. Не включались в исследование лица с выраженной холодовой аллергией, документально подтверждённой аллергологом при кожной пробе с кубиком льда (по методике Дугласа). Все больные, участвовавшие в исследовании, знакомились с протоколом и подписывали добровольное информированное согласие. Набор больных осуществлялся в период 2012-2020 гг.

Дизайн предполагал комплексное четырёхдневное обследование больных с оценкой функции внешнего дыхания, газообмена и бронхиальной реактивности, которое включало в себя осмотр, анкетирование больных, анализ базовых спирометрических показателей и их динамику на введение β_2 -агониста, а также после выполнения бронхопровокационных проб – изокапнической гипervентиляции холодным воздухом (-20°C) (ИГХВ), ультразвуковой ингаляции дистиллированной воды (ИДВ).

Функциональные исследования проводились по единым стандартам в соответствии с существующими международными протоколами [5, 6]. Перед исследованием больных просили воздерживаться от приёма

бронхолитических препаратов, как минимум за 6-24 часов до предполагаемого тестирования.

При базовой спирометрии на аппарате Easy on PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария) анализировали $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$ (в % от должного), а также изменение показателя ($\Delta ОФВ_{1B}$, %) через 15 минут после ингаляции аэрозоля β_2 -агониста (salbutamol, 400 мкг). Контрольные исследования при провокации холодным воздухом или дистиллированной водой выполняли перед началом теста и после него на 1 и 5 минутах восстановительного периода [7]. Основным критерием для постановки диагноза служило падение $ОФВ_1$ более 10% от исходного значения на первой минуте восстановительного периода и более 15% от исходного значения на 5 минуте восстановительного периода. Для анализа спирометрических данных были использованы должные значения ECCS/EGKS для лиц европеоидной расы старше 18 лет.

При бодиплетизмографии на аппарате Power Cube BODY+ (Ganshorn, Германия) анализировали в процентах от должной величины общую емкость легких (TLC), остаточный объем легких (RV) и их соотношение (RV/TLC), общее удельное сопротивление ($sRaw_{tot}$, кПа·с), бронхиальное сопротивление вдоха (Raw_{in}), бронхиальное сопротивление выдоха (Raw_{ex}), соотношение Raw_{ex}/Raw_{in} . Значение Raw_{ex}/Raw_{in} 2,5 и выше считали функциональным признаком потери эластичности стенки дыхательных путей вследствие эмфизематозной деструкции легких [8].

Диффузионную способность легких определяли методом одиночного вдоха с 10-секундной задержкой дыхания в конце максимального вдоха на аппарате Power Cube DIFFUSION (Ganshorn, Германия). В качестве индикаторного газа служил CO , в смесь дополнительно входили гелий (He) и воздух, содержание которых в тестовом газе находилось в пропорции: 0,28% CO ; 16,0% He, остальное воздух [9, 10]. Определяли диффузионную емкость легких по CO (TL_{CO} , ммоль/мин/кПа) и трансфер фактор для CO (K_{CO} , ммоль/мин/кПа/л). По разведению He анализировали общую емкость легких, остаточный объем легких, соотношение RV/TLC.

Объемная капнография (капноволуметрия) позволяет оценить характер элиминации CO_2 по отношению к выдыхаемому объему. С помощью капноволуметрии на аппарате SpiroScout (Ganshorn, Германия) анализировали: $VD-bohr$ – объем мертвого пространства по Bohr (мл); $VD-fow$ – объем мертвого пространства по Fowler (мл); dMM/dV_2 – изменение концентрации CO_2 к объему выдоха в 2 фазе (г/моль·л); dMM/dV_3 – изменение концентрации CO_2 к объему выдоха в 3 фазе (г/моль·л); V – объем выдоха, зафиксированный во время измерения (л) [10].

Статистический анализ полученного материала проводился с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [11] на основе

стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью средней арифметической, стандартной ошибки средней арифметической ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me(Q1; Q3)$). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили классический корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r), в случае негауссовых распределений использовали корреляцию по Спирмену. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырехпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивали с граничными значениями 3,84 для 5%-ой вероятности и 6,63 для 1%-ой вероятности нуль-гипотезы. Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

После оценки реакции дыхательных путей на холодовой и осмотический триггеры больные были распределены в группы по типам реагирования на пробы ИГХВ и ИДВ. В 1 группу вошли больные с гиперреактивностью дыхательных путей на оба стимула (холодовой и осмотический), во 2 группу – больные с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, в 3 группу – больные с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, в 4 группу – больные, не реагировавшие на оба стимула (табл. 1).

Оценивая основные клинические симптомы заболевания и функцию внешнего дыхания, больные 1 группы, с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей, в меньшей степени контролировали симптомы астмы, чаще курили, имели более низкие базовые значения показателей бронхиальной проходимости и высокий прирост $ОФВ_1$ на ингаляцию β_2 -агониста короткого действия (табл. 2).

При анализе величин бронхиального сопротивления во всех группах наблюдали большую вариабельность значений показателей, полученных во время вдоха и выдоха (табл. 3). У 71% больных первой группы, 43% – второй ($\chi^2=10,9$; $p<0,001$), 80% – третьей ($p>0,05$) и 44% – четвертой группы ($\chi^2=11,6$; $p<0,001$) регистрировалось повышенное бронхиальное сопротивление в процессе выдоха (Raw_{ex}), превышавшее границы допустимой нормы. Увеличение сопротивления во время вдоха (Raw_{in}) у этих же больных наблюдалось реже ($p<0,05$) (рис. 1). В целом по группам сопротивление выдоха превышало сопротивление вдоха, однако соотношение Raw_{ex}/Raw_{in} у обследо-

мых больных не превышало коэффициент 2,5 и, в большей степени, указывало на стенотический механизм обструкции, связанный с сужением бронхов вследствие бронхоспазма и воспаления, о чем свидетельствовал прирост $ОФВ_1$ в ответ на короткодействующий бронходилататор [12–14]. У трети больных наблюдали значимое увеличение остаточного объема лёгких, которое в ряде случаев сочеталось с повышенным R_{aw} ex (рис. 1), что свидетельствовало о нарушении механики дыхания, затрагивающем и периферический, и центральный отделы респираторного тракта [10, 12]. В большей степени это касалось больных с сочетанной реакцией на триггеры. По утверждению ряда исследователей, увеличение RV при обструкции считается

маркером закрытия дыхательных путей [6]. Мы оценили $sRaw$ tot, как один из важных показателей, наиболее чувствительных к частичной обструкции периферических дыхательных путей. Его величина в 1 группе превышала полученные значения у больных в остальных группах, что было признаком более выраженной неоднородности механических свойств лёгких, связанных с ограничением потока выдыхаемого воздуха вследствие динамического сужения бронхов и возможного экспираторного их закрытия [8]. Последнее, безусловно, служило одной из причин, приводящих к сдвигу вентиляционно-перфузионного соотношения у больных БА, которое является важным условием для нормального газообмена.

Таблица 1

Распределение больных по типам реакции на бронхопровокационные пробы

Параметр	1 группа (n=68)	2 группа (n=99)	p_{1-2}	3 группа (n=56)	p_{1-3}	4 группа (n=144)	p_{1-4}	p_{2-4}	p_{3-4}
$\Delta ОФВ_{1\text{ игхв}}, \%$	-20,6±1,0	-17,2±0,6	<0,01	-2,7±0,52	>0,05	-2,1±0,4	<0,001	<0,001	>0,05
$\Delta СОС_{25-75\text{ игхв}}, \%$	-29,7±1,8	-26,1±1,1	>0,05	-3,71±1,28	>0,05	-2,2±1,1	<0,001	<0,001	>0,05
$ОФВ_{1\text{ идв}}, \%$	-21,6±1,1	-2,0±0,44	<0,001	-18,2±1,1	<0,05	-0,3±0,45	<0,001	>0,05	<0,001
$СОС_{25-75\text{ идв}}, \%$	-28,9±1,6	-1,6±1,10	<0,001	-24,7±1,9	>0,05	2,3±1,1	<0,001	>0,05	<0,001

Примечание: p – здесь и далее значимость различий показателя между группами.

Таблица 2

Основная клиническая характеристика больных БА и базовая функция внешнего дыхания

Параметр	1 группа	2 группа	p_{1-2}	3 группа	p_{2-3}	4 группа	p_{1-4}	p_{2-4}	p_{3-4}
Возраст, лет	36,5±1,0	37,0±0,85	>0,05	37,3±1,1	>0,05	39,2±0,96	>0,05	>0,05	>0,05
Рост, см	171,0±0,8	169,3±0,7	>0,05	167,2±0,8 $p_{1-3}<0,01$	>0,05	168,7±0,7	<0,05	>0,05	>0,05
Курящие лица, % от числа больных в группе	43	28	<0,05	22 $p_{1-3}<0,01$	>0,05	22	<0,001	>0,05	>0,05
АСТ, балл	15(12;19)	17(12;21)	<0,05	15(11;18)	<0,05	18(15;23)	<0,001	0,001	<0,001
ФЖЕЛ, % долж	103,8±1,5	104,8±1,1	>0,05	101,1±1,6	>0,05	103,8±1,3	<0,001	>0,05	>0,05
$ОФВ_1$, % долж	88,2±1,6	93,5±1,1	<0,01	89,6±1,6	<0,05	97,5±1,3	<0,001	<0,05	<0,001
$ОФВ_1/ЖЕЛ$, %	70,0±0,9	73,2±0,6	<0,01	72,2±0,8	>0,05	76,4±0,6	<0,001	<0,01	<0,001
$МОС_{50}$, % долж	58,2±2,0	65,9±1,5	<0,01	63,3±2,4	>0,05	77,4±2,0	<0,001	<0,001	<0,001
$МОС_{75}$, % долж	50,1±2,1	57,9±1,7	<0,01	53,9±2,7	>0,05	63,5±2,2	<0,001	<0,05	<0,001
$СОС_{25-75}$, % долж	59,2±2,1	65,2±1,6	<0,05	62,3±2,3	>0,05	73,3±2,2	<0,001	<0,001	<0,001
$\Delta ОФВ_{1\beta_2\text{-агонист}}, \%$	18,3±1,8	13,0±1,1	<0,01	14,6±1,4	>0,05	8,0±0,77	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 3

Основные параметры механики дыхания и газообмена у больных с разными типами реакции на пробы
ИГХВ и ИДВ

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Raw ex, % долж	134,5 (97,0;190,0)	98,0 (68,0;155,5) $p_{1-2}<0,01$	156,5 (107,0;234,0) $p_{2-3}<0,001$	95,0 (63,0;153,5) $p_{1-4}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$
Raw in, % долж	87,5 (64,5;140)	69,0 (45,9;105,5) $p_{1-2}<0,01$	102,0 (77,0;148,0) $p_{2-3}<0,001$	65,5 (45,5;113,0) $p_{1-4}<0,01$; $p_{3-4}<0,001$
sRaw tot, кПа·с	1,02 (0,75;1,49)	0,80 (0,60; 1,33) $p_{1-2}<0,05$	0,97 (0,75; 1,32) $p_{2-3}<0,05$	0,79 (0,55;1,13) $p_{1-2}<0,001$; $p_{3-4}<0,01$
TLC, % долж	110,2±1,8	112,3±1,7	104,6±2,2 $p_{1-2}<0,01$; $p_{2-3}<0,01$	110,5±1,4 $p_{3-4}<0,01$
RV, % долж	129,4±4,4	124,6±4,1	115,1±5,4; $p_{2-3}<0,05$	127,0±3,7
RV/TLC, % долж	113,5±2,9	107,3±2,5	106,6±3,5	110,4±2,2
TL _{CO} , % долж	101,7±3,0	100,8±2,96	86,4±2,4 $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,001$	93,1±1,5 $p_{1-4}<0,05$; $p_{2-4}<0,05$; $p_{3-4}<0,05$
K _{CO} , % долж	95,5±3,2	90,1±2,6	85,4±2,5 $p_{1-3}<0,05$	85,8±1,5 $p_{1-4}<0,01$

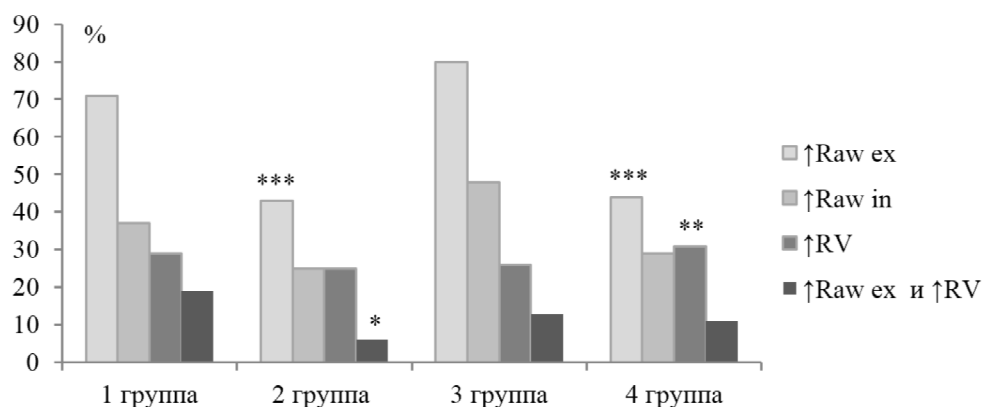


Рис. 1. Частота встречаемости повышенного бронхиального сопротивления (Raw), остаточного объёма лёгких (RV) (% от числа больных в группе).

Примечание: Звёздочка – значимость различий показателя в сравнении с 1 группой (* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$).

Параметры диффузионной способности лёгких в группах имели нормальное распределение. Их среднegrupповые значения находились в диапазоне референсных величин, рассчитанных для здоровых лиц, и не были ниже «нормального диапазона» (НГН) [6]. Однако обращает на себя внимание, что у больных 1 и 2 групп значения TL_{CO} были несколько выше, чем у больных 3 и 4 групп. Важно учитывать, что TL_{CO} зависит как от скорости прохождения СО через альвеолярно-капиллярную мембрану, так и от функционирующего альвеолярного объёма (VA) и фактически представляет собой математическое произведение константы скорости, отражающей эффективность переноса альвеолярного монооксида углерода (K_{CO}), на альвеолярный объем [15].

Ряд исследователей говорят о высокой индивидуальной вариабельности величин TL_{CO}, K_{CO} связанных с объёмом лёгких, невентилируемым мёртвым пространством и другими причинами, которые могут привести к более низким значениям VA и TL_{CO} [9]. Действительно, нами найдена зависимость между TL_{CO} и объёмом мёртвого пространства (VD-bohr), измеренным при капноволуметрии ($r=-0,31$; $p<0,05$). С другой стороны, было показано, что при БА наблюдается увеличение K_{CO}, TL_{CO}, и одним из факторов указывается улучшение перфузии верхушек лёгких [15]. Скорее всего, этим перераспределением можно было объяснить и полученную нами у больных 1 группы обратную зависимость между повышением уровня TL_{CO} и снижением проходимости мелких бронхов (MOC₇₅)

(табл. 4). Кроме того, обращает на себя внимание связь между увеличением K_{CO} и более выраженной реакцией периферических дыхательных путей (ΔMOC_{50}) на

бронхопровокационную пробу холодным воздухом у больных, имевших холодовую гиперреактивность дыхательных путей (рис. 2).

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи у больных БА с разными типами реакции на пробы ИГХВ и ИДВ

Группа	Raw ex, % долж	sRaw tot, кПа·с	TLCO, % долж	KCO, % долж
1	$R_s = -0,25; p < 0,05$ $MOC_{50}, л/с$ $R_s = 0,30; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} ИГХВ$	$R_s = 0,24; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} ИГХВ$	$r = -0,43; p < 0,05$ $MOC_{75}, \% долж$	$R_s = -0,34; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} ИГХВ$ $r = -0,39; p < 0,05$ ФЖЕЛ, % долж
2	-	$R_s = -0,24; p < 0,05$ ОФВ ₁ , % долж $R_s = 0,25; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} ИГХВ$	-	$r = -0,37; p < 0,05$ $\Delta MOC_{50} ИГХВ$ $r = -0,30; p < 0,05$ TLC, % долж
3	$R_s = -0,33; p < 0,05$ ОФВ ₁ , % долж $R_s = -0,43; p < 0,01$ $MOC_{50}, \% долж$	-	-	-
4	-	$R_s = -0,26; p < 0,01$ $MOC_{25-75}, л/с$	$r = 0,25; p < 0,01$ ОФВ ₁ , л	-

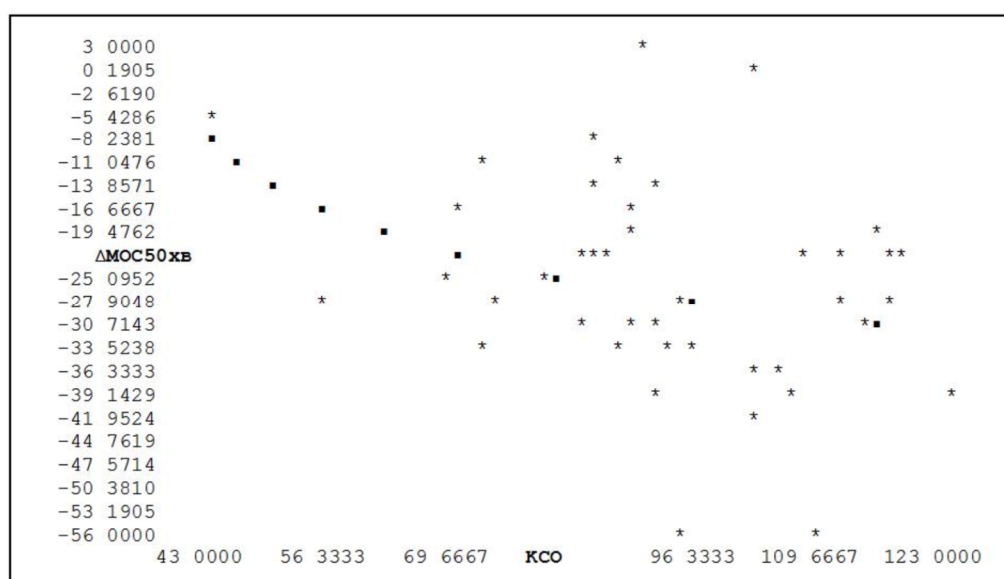


Рис. 2. Зависимость между реакцией периферических бронхов на холодный воздух ($\Delta MOC_{50}, \%$) и диффузионной способностью легких ($K_{CO}, \%$) у больных с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей.

Как известно, нарушение проходимости дыхательных путей вследствие динамической обструкции сопровождается менее эффективным смешиванием и распределением вентилируемого воздуха, появлением участков с более высокой вентиляцией либо перфузией. Безусловно, неравномерность вентиляции в большей степени присуща больным тяжелой астмой, однако, C.Kellerer et al. [16] при анализе данных капноволнометрии показали, что и у пациентов с лёгкой обструкцией дыхательных путей при наличии неоднородности распределения воздуха в разных областях

лёгкого наблюдаются разные концентрации CO_2 . При неравномерности вентиляции концентрация выдыхаемого CO_2 в альвеолярной фазе 3 возрастает, что проявляется увеличением наклона кривой вымывания CO_2 , когда эти участки последовательно опорожняются. Параллельно с увеличением наклона фазы 3 происходит сглаживание кривой бронхиальной фазы 2, в которой присутствует воздух из кондуктивной и альвеолярной зон [16, 17]. Мы также наблюдали тенденцию к увеличению альвеолярной фазы вымывания CO_2 у больных с более выраженным нарушением проходимости

мости мелких бронхов – у лиц первой группы (табл. 5), по отношению к остальным. Кроме того, у больных с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей прослеживалась тесная связь между снижением наклона кривой бронхиальной фазы (dMM/dV_2) с увеличением объёма мёртвого пространства ($VD-bohr$) ($R_s=-0,41$; $p<0,01$); параметром, отражающим изменение концентрации CO_2 к объёму выдоха в конце 3 фазы (dMM/dV_3) и TL_{CO} ($R_s=0,42$; $p<0,05$); максимальным приростом концентрации CO_2 в конце выдоха и TL_{CO} ($r=0,61$; $p<0,01$), что, безусловно, свидетельствовало о присутствующей неравномерности вентиляции и за-

интересованности в этом как крупных, так и мелких бронхов. Это подтверждается и полученными у больных 1 и 2 групп с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей корреляциями dMM/dV_3 с $ОФВ_1$ и $МОС_{25-75}$ ($R_s=-0,23$; $p<0,05$; $R_s=-0,24$; $p<0,05$, соответственно). В ранее выполненных нами работах с применением компьютерной томографии с трёхмерной волюметрией уже была показана гетерогенность бронхиальной обструкции у больных БА, которая характеризовалась зональностью, увеличением локальных участков перерастяжения эластических структур лёгких, появлением «воздушных ловушек» [3].

Таблица 5

Основные параметры капноволуметрии у больных с разными типами реакции на пробы ИГХВ и ИДВ

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
VD-bohr, мл	467,5 (405,0; 553,0)	455,0 (380,0; 548,0)	527,0 (485,0; 705,0) $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,01$	459,0 (305,0; 556,0) $p_{3-4}<0,01$
VD-fow, мл	151,5 (129,0; 165,0)	149,0 (119,5; 171,0)	153 (129,0; 173,0)	147,0 (128,0; 185,5)
dMM/dV_2 , г/моль·л	1,87 (1,55; 2,62)	1,92 (1,50; 2,45)	1,60 (1,26; 2,0) $p_{1-3}<0,05$; $p_{2-3}<0,05$	1,80 (1,45; 2,47)
dMM/dV_3 , г/моль·л	0,11 (0,07; 0,14)	0,10 (0,07; 0,15)	0,08 (0,04; 0,16)	0,08 (0,05; 0,14); $p_{1-4}<0,05$

Попутно обращает на себя внимание, что корреляционные взаимосвязи имели отношение только к реакции на холодовой стимул и превалировали у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (табл. 4). У больных 1 группы прослеживалась чёткая связь между выраженностью реакции дыхательных путей на холод ($\Delta ОФВ_{1\text{ ИГХВ}}$), степенью контроля над заболеванием (АСТ, баллы), фактором курения (ИК, пачка/лет) и диффузионной способностью лёгких (K_{CO} , %), которую можно выразить в виде регрессионного уравнения:

$$\Delta ОФВ_{1\text{ ИГХВ}} = -17,0 + 0,45^{E-01} \times АСТ - 0,72 \times ИК - 0,25^{E-01} \times K_{CO}$$

регрессия значима с вероятностью 97,31%.

Кроме того, нами была найдена тесная связь между степенью выраженности реакции на холодный воздух и дистиллированную воду на уровне мелких бронхов $\Delta МОС_{50\text{ ИГХВ}}$ и $\Delta МОС_{50\text{ ИДВ}}$ ($r=0,20$; $p<0,05$). Скорее всего, появление реакции на дистиллированную воду у больных 1 группы, наряду с другими причинами, могло служить фактором утяжеления заболевания, затрагивающим дистальные бронхи, и свидетельствовало о возможном увеличении гиперинфляции, что подтверждалось и большим числом больных с высоким бронхиальным сопротивлением в сочетании с повышенным остаточным объёмом. Заинтересованность мелких дыхательных путей у этих больных могла служить краеугольным камнем в эффективности получаемого ими лечения, что особенно важно при плохо контролируемой астме [18]. По данным ряда авторов, нарушения, затрагивающие мелкие бронхи при астме у взрослых, могут встречаться у 50-60% лиц с разной

степенью тяжести заболевания, в том числе и при лёгкой форме болезни [19], тогда как D.S.Postma et al. [20] в недавнем проспективном когортном исследовании утверждали о наличии поражения мелких дыхательных путей во всех случаях астмы. Рядом исследователей подчеркнута важность проведения дополнительных исследований для раннего выявления неравномерности вентиляции, оценки степени гиперинфляции, которая сопровождает обструкцию дыхательных путей и может служить предиктором тяжести заболевания [8]. Одним из значимых в данной ситуации факторов является реакция бронхов на констрикторные стимулы вследствие сочетанного влияния на последующий ответ. Вполне допустимо, что он будет видоизменяться и зависеть от многих причин – от значимости самого триггера, последовательности его воздействия, исходного состояния самих бронхов, их способности к сокращению, при котором часть из них может сократиться, а часть закрыться полностью [21]. Кроме того, существует концепция и об устойчивом сужении дыхательных путей при астме, которое может приводить к серьёзным осложнениям [2].

Таким образом, для больных БА с сочетанной гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотический стимулы характерны более значимые нарушения механики дыхания и газообмена, затрагивающие и периферический, и центральный отделы респираторного тракта. Проведённые нами исследования важны для понимания причин этих нарушений и основных механизмов, лежащих в основе их появления, чтобы получить более глубокое представление о течении болезни и путях её коррекции.

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. Phung T.-K.N., Sinclair S.E., Makena P., Molthen R.C., Waters C.M. Dynamic airway constriction in rats: heterogeneity and response to deep inspiration // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019. Vol.317, №1. P.L39–L48. doi: 10.1152/ajplung.00050.2019
2. Lutchen K.R., Paré P.D., Seow C.Y. Hyperresponsiveness: Relating the intact airway to the whole lung // *J. Physiol.* 2017. Vol.32, №4. P.322–331. doi: 10.1152/physiol.00008.2017
3. Ильин А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Леншин А.В. Взаимосвязь проходимости и реактивности мелких бронхов с гиперинфляцией легких у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // *Дальневосточный медицинский журнал.* 2014. №3. С.18–22.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2019). URL: <http://www.ginasthma.com>
5. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020 // *BMJ Open Respir. Res.* 2020. Vol.7, №1: e000575. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000575
6. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26. P.948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
7. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г. Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с.
8. Goldman M.D., Smith H.J., Ulmer W.T. Whole-body plethysmography // *Lung function testing: European Respiratory Society Monograph.* Vol.31 / R.Gosselink, H.Stam, editors. Sheffield, England: European Respiratory Society. 2005. Vol.31 (Chapter 2). P.15–43. doi: 10.1183/1025448x.00031002
9. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Hall G.L. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol.50: 1700010. doi: 10.1183/13993003.00010-2017
10. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н.Ф.Берестень, В.А.Сандрикова, С.И.Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с.
11. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
12. Кольцун С.С. Синдромологическая интерпретация бронхиальной проходимости в оценке состояния системы внешнего дыхания // *Альманах клинической медицины.* 1999. №2. С.393–405.
13. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. Л.: Медицина, 1980. 376 с.
14. Кузнецова В.К., Любимов А.Г., Скобелева И.М. Влияние динамического сжатия внутрилегочных дыхательных путей на форму петли бронхиального сопротивления неоднородных легких // *Физиология человека.* 1996. Т.22, №3. С.87–94.
15. Hughes J.M.B., Pride N.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DlCO) in relation to its Kco and Va components // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol.86, №2. P.132–139. doi: 10.1164/rccm.201112-2160CI
16. Kellerer C., Jankrift N., Jörres R.A., Klütsch K., Wagenpfeil S., Linde K., Schneider A. Diagnostic accuracy of capnovolumetry for the identification of airway obstruction – results of a diagnostic study in ambulatory care // *Respir. Res.* 2019. Vol.20, №1. Article number 92. doi: 10.1186/s12931-019-1067-1
17. Olsson K., Greiff L., Karlfors F., Johansson S., Wollmer P. Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects // *Clin. Physiol. (Oxford, England).* 1999. Vol.19, №5. P.426–432. doi: 10.1046/j.1365-2281.1999.00197.x
18. Zinellu E., Piras B., Ruzittu G.G.M., Fois S.S., Fois A.G., Pirina P. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol.20, №11. Article number 2617. doi: 10.3390/ijms20112617
19. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review // *Respir. Med.* 2016. Vol.116. P.19–27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006
20. Postma D.S., Brightling C., Baldi S., Van den Berge M., Fabbri L.M., Gagnatelli A., Papi A., Van der Molen T., F Rabe K., Siddiqui S., Singh D., Nicolini G., Kraft M., ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study // *Lancet Respir. Med.*

2019. Vol.7, №5. P402–416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.

21. Osorio-Valencia J.S., Wongviriyawong C., Kelly V.J., Harris R.S., Venegas J.G., Elevation in lung volume and preventing catastrophic airway closure in asthmatics during bronchoconstriction // PLoS One. 2018. Vol.13, №12. e0208337. doi: 10.1371/journal.pone.0208337

REFERENCES

1. Phung T.-K.N., Sinclair S.E., Makena P., Molthen R.C., Waters C.M. Dynamic airway constriction in rats: heterogeneity and response to deep inspiration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 317(1): L39–L48. doi: 10.1152/ajplung.00050.2019
2. Lutchen K.R., Paré P.D., Seow C.Y. Hyperresponsiveness: Relating the intact airway to the whole lung. *J. Physiol.* 2017; 32(4):322–331. doi: 10.1152/physiol.00008.2017
3. Il'in A.V., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Lenshin A.V. Interrelation of patency and reactivity of small bronchi with lung hyperinflation in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2014; 3:18–22 (in Russian)
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2019). Available at: www.ginasthma.com
5. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7(1): e000575. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000575
6. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26:948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205
7. Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian).
8. Goldman M.D., Smith H.J., Ulmer W.T. Whole-body plethysmography. In: Gosselink R., Stam H., editors. Lung function testing: European Respiratory Society Monograph. Vol.31. Sheffield, England: European Respiratory Society; 2005; 31 (Chapter 2):15–43. doi: 10.1183/1025448x.00031002
9. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Hall G.L. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur. Respir. J.* 2017; 50:1700010. doi: 10.1183/13993003.00010-2017
10. Beresten' N.F., Sandrikova V.A., Fedorova S.I., editors. Functional diagnostics: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian).
11. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian).
12. Kol'tsun S.S. Syndromological interpretation of bronchial patency in assessing the state of the external respiratory system. *Almanakh klinicheskoy meditsiny* 1999; (2):393–405 (in Russian).
13. Shik L.L., Kanaev N.N., editors. Guidelines for Clinical Respiratory Physiology. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).
14. Kuznetsova V.K., Liubimov A.G., Skobeleva I.M. Effect of dynamic compression of intrapulmonary respiratory tracts on the shape of the loop of bronchial resistance of heterogeneous lungs. *Fiziologiya cheloveka* 1996; 22(3):87–94 (in Russian).
15. Hughes J.M.B., Pride N.B. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DICO) in relation to its Kco and Va components. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 186(2):132–139. doi: 10.1164/rccm.201112-2160CI
16. Kellerer C., Jankrift N., Jörres R.A., Klütsch K., Wagenpfeil S., Linde K., Schneider A. Diagnostic accuracy of capnovolumetry for the identification of airway obstruction – results of a diagnostic study in ambulatory care. *Respir. Res.* 2019; 20(1):92. doi: 10.1186/s12931-019-1067-1
17. Olsson K., Greiff L., Karlefors F., Johansson S., Wollmer P. Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects. *Clin. Physiol. (Oxford, England)*. 1999; 19(5):426–432. doi: 10.1046/j.1365-2281.1999.00197.x
18. Zinellu E., Piras B., Ruzittu G.G.M., Fois S.S., Fois A.G., Pirina P. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11):2617. doi: 10.3390/ijms20112617
19. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116:19–27. doi: 10.1016/j.rmed.2016.05.006
20. Postma D.S., Brightling C., Baldi S., Van den Berge M., Fabbri L.M., Gagnatelli A., Papi A., Van der Molen T., F Rabe K., Siddiqui S., Singh D., Nicolini G., Kraft M., ATLANTIS study group Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7(5):402–416. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9

21. Osorio-Valencia J.S., Wongviriyawong C., Kelly V.J., Harris R.S., Venegas J.G., Elevation in lung volume and preventing catastrophic airway closure in asthmatics during bronchoconstriction. *PLoS One* 2018; 13(12):e0208337. doi:10.1371/journal.pone.0208337

Информация об авторах:

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

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: dncfpd@dncfpd.ru

Николай Вячеславович Ульянычев, канд. физ.-мат. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Вера Федоровна Ульянычева, канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры физики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет»; e-mail: master@amursu.ru

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

Author information:

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

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: dncfpd@dncfpd.ru

Nikolai V. Ul'yanychev, PhD (in Physics and Mathematics), Associate Professor, Leading Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Vera F. Ul'yanycheva, PhD (in Physics and Mathematics), Associate Professor, Department of Physics, Amur State University; e-mail: master@amursu.ru

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

Поступила 07.08.2020
Принята к печати 17.08.2020

Received August 07, 2020
Accepted August 17, 2020

УДК 616.248-08:611.891.54:616-089.5-031.84

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-51-55

ДЛИТЕЛЬНОЕ МЕСТНОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ВЕРХНЕГО ГОРТАННОГО НЕРВА В ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В.П.Самсонов, А.К.Самсонов

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Предлагается приоритетный способ длительного местного обезболивания верхнего гортанного нерва в лечении бронхиальной астмы. **Материалы и методы.** Для длительного снятия бронхоспазма у больных бронхиальной астмой проводили блокаду верхнего гортанного нерва 0,5% раствором новокаина, смешанного с этиловым ректифицированным 96° спиртом. Данный способ апробирован в клинике у 8 больных (опытная группа). Группу контроля составили 7 пациентов, которым в область верхнего гортанного нерва вводили только 0,5% раствор новокаина. У всех 15 пациентов диагностирована бронхиальная астма инфекционно-аллергического генеза средней степени тяжести. **Результаты.** После традиционной новокаиновой блокады у всех больных контрольной группы клинические и спирографические показатели течения бронхиальной астмы улучшились, однако это улучшение было кратковременным (до 15 дней). После проведения длительного местного обезболивания основным группой у всех пациентов приступы бронхоспазма исчезли, а показатели функции внешнего дыхания после 15 дней наблюдения были достоверно выше исходных величин и спирографических показателей у больных в контрольной группе. Все пациенты в основной группе были обследованы через 4 месяца: у 2 больных приступы удушья возникали 1 раз в сутки, у остальных пациентов приступов удушья не отмечено, спирографические показатели были достоверно выше, чем до лечения. **Заключение.** Продemonстрирована эффективность разработанного способа длительного местного обезболивания (продолжительной блокады) верхнего гортанного нерва 0,5% раствором новокаина, смешанного с этиловым ректифицированным 96° спиртом, подтвержденная клиническими и спирографическими методами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, лечение, длительное местное обезболивание, верхний гортанный нерв.

LONG-TERM LOCAL ANESTHESIA OF THE SUPERIOR LARYNGEAL NERVE IN THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

V.P.Samsonov, A.K.Samsonov

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

SUMMARY. Aim. A priority method of long-term local anesthesia of the superior laryngeal nerve in the treatment of bronchial asthma is proposed. **Materials and methods.** For long-term relief of bronchospasm in patients with asthma, blockade of the superior laryngeal nerve was performed with a 0.5% solution of novocaine mixed with ethyl rectified 96° alcohol. This method has been tested in the clinic in 8 patients (experimental group). The control group consisted of 7 patients who received only 0.5% novocaine solution in the region of the superior laryngeal nerve. All 15 patients were diagnosed with bronchial asthma of infectious-allergic genesis of moderate severity. **Results.** After the traditional novocaine blockade in all patients in the control group, the clinical and spirometric indicators of the course of asthma improved, but this improvement was short-term (up to 15 days). After long-term local anesthesia in the patients of the main group, the episodes of bronchospasm disappeared in all patients, and the indicators of the lung function after 15 days of examination were significantly higher than the baseline and in patients in the control group. All patients in the main group were

Контактная информация

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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Тел.: 8-914-5-38-75-20. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. Phone: 8-914-5-38-75-20. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Самсонов В.П., Самсонов А.К. Длительное местное обезболивание верхнего гортанного нерва в лечении бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 51–55. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-51-55

For citation:

Samsonov V.P., Samsonov A.K. Long-term local anesthesia of the superior laryngeal nerve in the treatment of bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):51–55 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-51-55

examined after 4 months: in 2 patients, asthma attacks occurred once a day, in the rest of the patients no asthma attacks were noted, the spirographic parameters were significantly higher than before treatment. **Conclusion.** The effectiveness of the developed method of long-term local anesthesia (prolonged blockade) of the superior laryngeal nerve with 0.5% novocaine solution mixed with ethyl rectified 96° alcohol, confirmed by clinical and spirographic methods, has been demonstrated.

Key words: bronchial asthma, treatment, long-term local anesthesia, superior laryngeal nerve.

Известно, что каждый двадцатый житель в России болен бронхиальной астмой (БА), в стране насчитывается более 7 млн больных этим тяжелым заболеванием. Поэтому столь важны поиски новых технологий в лечении астмы. В патогенезе БА важное значение имеет бронхоспазм, возникающий в результате активизации холинэргических нервов и воздействия на чувствительные нервы медиаторами воспаления [1].

Было доказано, что пересечение на шее чувствительных нервов, например, верхнего гортанного, оказывает бронхолитическое действие при БА. На этой основе создан хирургический метод лечения астмы в виде пересечения внутренней ветви верхнего гортанного нерва, а также лечение приступа БА традиционной анестезией верхнего гортанного нерва местноанестезирующим лекарственным средством, например, раствором новокаина или лидокаина [2, 3].

Указанные методы имеют следующие недостатки:

1. Пересечение внутренней ветви верхнего гортанного нерва является травматичным для больного и разрушает анатомическую структуру нерва, кроме этого, послеоперационный разрез кожи на шее создает косметический дефект.

2. Традиционная анестезия (блокада) новокаином или лидокаином верхнего гортанного нерва для лечения приступа БА – кратковременная, так как действие 0,25% раствора новокаина или лидокаина длится 1,5-2

часа [4] и требует проведения повторных блокад, что отрицательно влияет на психику больных и требует существенных материальных затрат.

Цель работы – обосновать возможность длительного прерывания потока патологических нервных импульсов по верхнему гортанному нерву, вызывающих бронхоспазм при БА, с помощью пролонгированной блокады верхнего гортанного нерва.

Материалы и методы исследования

Верхний гортанный нерв (n. laryngeus superior) отходит от нижней части Ganglion inferius блуждающего нерва и направляется вперед и вниз по боковой стенке глотки медиальнее от внутренней и наружной сонных артерий. Выше или на уровне большого рога подъязычной кости (Os hyoideum) нерв делится на наружную (n. laryngeus superior ramus externus) и внутреннюю (n. laryngeus superior ramus internus) ветви, которые проходят вплотную или отступив вниз на 2-4 мм от большого рога подъязычной кости. Наружная ветвь идет вниз и вперед по нижнему сжимателю глотки и иннервирует его и перстнещитовидную мышцу. Внутренняя ветвь прободает щитоподъязычную мембрану, веерообразно делится на ряд ветвей и иннервирует слизистую оболочку гортани выше голосовой щели и слизистую корня языка (рис.).

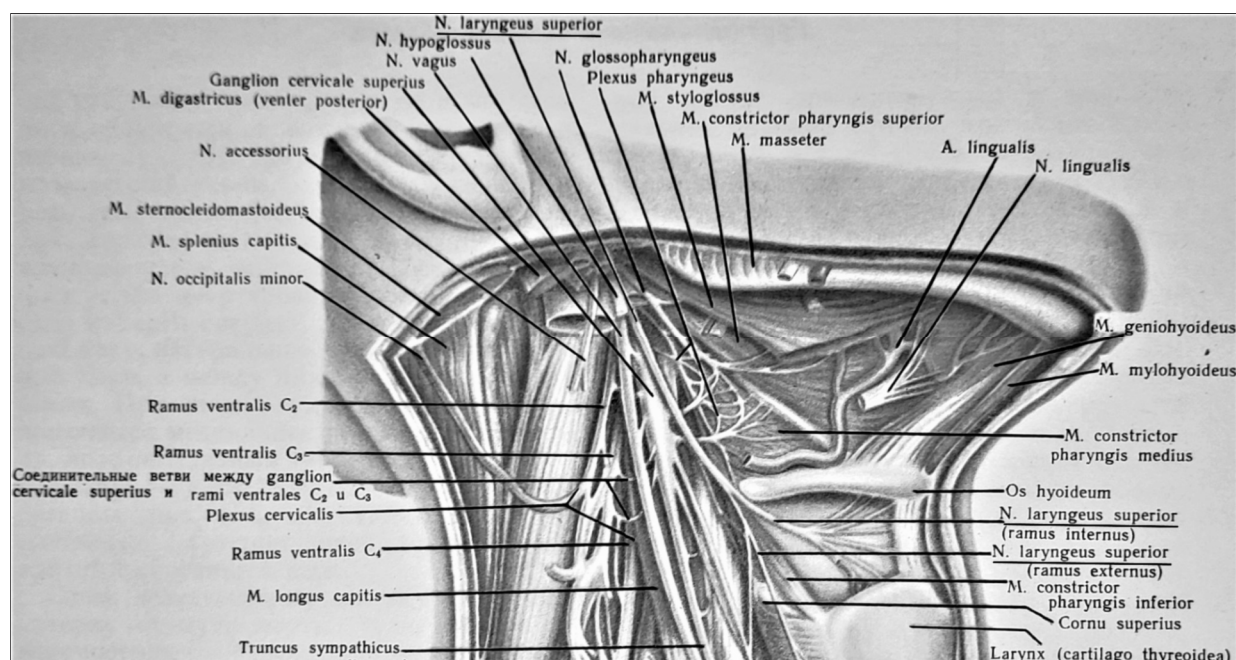


Рис. Верхний гортанный нерв и его ветви.

Предлагаемый способ лечения БА заключается в длительной местной анестезии (продолжительной блокаде) верхнего гортанного нерва раствором местноанестезирующего лекарственного средства – 0,5% новокаина, смешанного с дюрантом – этиловым ректифицированным 96° спиртом [5], что приводит к быстрому и длительному купированию приступов астмы (патент на изобретение Российской Федерации №2540925 от 10.02.2015, Бюл. №4, С.1–5. <http://www.freepatent.ru/patents/2540925>).

Способ осуществляют следующим образом. Больной находится в положении на спине, голова повернута вправо или влево, в зависимости от стороны применения способа лечения. После антисептической обработки шеи пальпаторно определяют большой рог подъязычной кости. Отступив 0,5 см ниже большого рога подъязычной кости вводят иглу, прокалывая кожу, подкожную клетчатку до щитоподъязычной мембраны на глубину 2–3 см, в зависимости от конституциональных особенностей больного. Именно на уровне большого рога подъязычной кости верхний гортанный нерв делится на наружную и внутреннюю ветви [6]. Через иглу, введенную в зону разделения верхнегортанного нерва, вводится 10 мл местноанестезирующего лекарственного средства (0,5% раствора новокаина), смешанного с дюрантом (этиловым 95° ректифицированным спиртом). В среднем, через 10 минут после инъекции лекарственных средств, у больного прекращается одышка, начинается кашель с обильным отхождением мокроты, не возникают приступы БА.

Предлагаемым способом пролечено 8 больных в возрасте от 42 до 61 года, из них 5 мужчин и 3 женщины (основная группа). У всех пациентов диагностировали БА инфекционно-аллергического генеза средней степени тяжести. Продолжительность заболевания была от 5 до 22 лет. Назначаемая стандартная терапия давала временное облегчение течения заболевания, все больные лечились в стационарных условиях не реже 3 раз в год.

В качестве контроля была пролечена группа из 7 больных БА инфекционно-аллергического генеза средней степени тяжести, которым в область верхнего гортанного нерва вводили Sol. Novocaini 0,5% – 10 мл (контрольная группа). Возраст больных в контрольной группе был от 32 до 57 лет. Пациентам проводилось такое же обследование, как в основной группе. Больные обеих групп знакомились с протоколом исследования и подписывали информированное согласие.

У всех пациентов до и после лечения (сразу после лечения и в отдаленные периоды) исследовали клинические показатели, вентиляционную функцию легких на спирографе Ultrascreen (Erich Jaeger, Германия) с последующим использованием фармацевтических спирометрических проб с беротеком. Анализировались следующие показатели функции внешнего дыхания: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ),

объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, соответственно). Полученные результаты рассчитывали в процентах к должным величинам, в зависимости от роста, возраста и пола пациентов [7].

Дополнительно выявляли обратимость бронхиальной обструкции и ее качества путем проведения фармакологических проб с беротеком для определения показаний к проведению блокады. Если прирост спирометрических показателей после фармакологических проб составлял 10–15% и более по отношению к исходным величинам, то это свидетельствовало об обратимости бронхиальной обструкции. В этом случае делали заключение, что блокада показана. Если обратимость бронхиальной обструкции составляет после фармакологической пробы была менее 10–15%, то делали заключение, что блокада не показана.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t) с помощью программы Statistica 6.0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

После традиционной новокаиновой блокады у всех больных контрольной группы зарегистрировано клиническое и спирографическое улучшение течения БА, однако это улучшение было кратковременным (до 15 дней). У пациентов основной группы после проведения длительного местного обезболивания приступы бронхоспазма исчезли, а спирографические показатели после 15 дней наблюдения были достоверно выше исходных величин (табл.).

Все пациенты в основной группе были обследованы через 4 месяца: у 2 больных приступы удушья возникали 1 раз в сутки, у остальных пациентов приступов удушья не отмечено, спирографические показатели были достоверно выше, чем до лечения.

Один больной находился под наблюдением в течение 2 лет. Больной К., 56 лет, поступил в клинику Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания 21 апреля 2010 г. с диагнозом: БА, смешанная форма средней степени тяжести. Болен в течение года. Два месяца назад проходил лечение в пульмонологическом отделении клиники ДНЦ ФПД, использован стандартный комплекс лекарственной терапии астмы с временным улучшением течения заболевания.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Беспокоят приступы затрудненного дыхания до 8 раз в сутки, приступы купирует ингаляциями беротека. Отмечает сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке. При аускультации легких выслушиваются рассеянные сухие хрипы. Пульс 74 в минуту. Артериальное давление 120/60 мм рт. ст. Другой патологии не выявлено.

Таблица

Сравнительная оценка результатов лечения больных БА с применением традиционной новокаиновой блокады и пролонгированной новокаиновой блокады верхнего гортанного нерва

Клинические и спирографические показатели		День лечения					
		Первый				Пятнадцатый	
		Контрольная группа		Основная группа		Контрольная группа	Основная группа
		Исходные данные	После блокады	Исходные данные	После блокады		
Приступы удушья, число/сут	более 5 раз в сутки	7	0	8	0	6	0
	отсутствие приступов	-	7	-	8	1	8
Спирографические показатели, % долж. (M±m)	ОФВ ₁	72±2	101±2 (p<0,05)	85±2	109±2 (p<0,05)	76±2 (p ₁ >0,05)	107±2 (p ₂ <0,05)
	ФЖЕЛ	87±1	110±1 (p<0,05)	83±2	107±2 (p<0,05)	88±2 (p ₁ >0,05)	108±2 (p ₂ <0,05)
	МОС ₂₅	48±2	69±2 (p<0,05)	52±2	72±2 (p<0,05)	51±2 (p ₁ >0,05)	73±2 (p ₂ <0,05)
	МОС ₅₀	62±2	88±2 (p<0,05)	81±2	96±2 (p<0,05)	65±2 (p ₁ >0,05)	95±2 (p ₂ <0,05)
	МОС ₇₅	83±2	99±2 (p<0,05)	92±3	108±2 (p<0,05)	86±2 (p ₁ >0,05)	110±2 (p ₂ <0,05)

Примечание: p – уровень значимости различий между исходными данными и показателями после проведенных анестезий в первый день лечения; p₁ – между исходными данными и показателями на 15 день после лечения больных контрольной группы; p₂ – между показателями в контрольной и основной группах больных на пятнадцатый день после лечения.

Анализ крови: эритроциты – $4,9 \times 10^{12}$, гемоглобин – 164 г/л, лейкоциты – $5,7 \times 10^9$ /л, сегментоядерные лейкоциты – 63%, эозинофилы – 9%, моноциты – 6%, лимфоциты – 22%, СОЭ – 10 мм в час.

Показатели функции внешнего дыхания (% долж.): ОФВ₁ – 84,1, ФЖЕЛ – 84,5, МОС₂₅ – 93,0, МОС₅₀ – 80,9, МОС₇₅ – 51,5. После проведения пробы с беротеком прирост спирографических показателей составил: ΔОФВ₁ – 13,0%, ΔМОС₂₅ – 14,0%, ΔМОС₅₀ – 6,4%, ΔМОС₇₅ – 12,4%. Таким образом, прирост показателей к исходным величинам составил более 10%, что говорит об обратимости бронхиальной обструкции и, следовательно, о показаниях к проведению блокады верхнего гортанного нерва.

Больному через 1 сутки после поступления в клинику была применена правосторонняя блокада верхнего гортанного нерва 0,5% раствором новокаина с добавлением спиртового дюранта по вышеописанному способу.

Через 10 минут после проведения пролонгированной блокады у пациента исчезли симптомы бронхоспазма, в течение 30 минут было незначительное покашливание с отхождением светлой прозрачной мокроты. Через 2 часа после пролонгированной блокады верхнего гортанного нерва больному проведена запись спирограммы. Все спирографические показатели (% долж.) улучшились по сравнению с исходными: ОФВ₁ – 108, ФЖЕЛ – 109, МОС₂₅ – 109, МОС₅₀ – 95, МОС₇₅ –

74.

Через 15 дней после проведения пролонгированной блокады верхнего гортанного нерва приступы удушья больного не беспокоят, спирографические показатели, по сравнению с показателями, записанными через 2 часа после блокады, достоверно не изменились.

Пациент осмотрен 20 апреля 2012 г., жалоб нет. За двухлетний период не было ни одного приступа удушья. Данные спирографии не отличаются от нормальных показателей (% долж.): ОФВ₁ – 102, ФЖЕЛ – 96,9, МОС₂₅ – 109, МОС₅₀ – 101, МОС₇₅ – 80,9). Проба с беротеком отрицательная.

Таким образом, продемонстрирована эффективность разработанного способа длительного местного обезболивания (пролонгированной блокады) верхнего гортанного нерва 0,5% раствором новокаина, смешанного с этиловым ректифицированным 96° спиртом, подтвержденная клиническими и спирографическими методами.

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. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 960 с. ISBN 978-5-9704-1076-9
2. Способ лечения приступа бронхиальной астмы: пат. 2088227C1 RU; патентообладатель Индивидуальное частное предприятие «Сибирский институт красоты»; заявл. 25.10.1993; опубл. 27.08.1997.
3. Феофилов Г.Л., Мельников В.М. Новые подходы в хирургическом лечении бронхиальной астмы // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 1996, №2. С.54–57.
4. Краткий курс оперативной хирургии с топографической анатомией / под ред. В.Н.Шевкуненко. М.: Медгиз, 1947. С.22.
5. Шнее А.Я., Чахунашвили О.С. Длительное местное обезболивание как лечебный метод. М.: Медгиз, 1963. 87 с.
6. Золотко Ю.Л. Атлас топографической анатомии человека. Часть 1. М.: Медицина, 1964. 184 с.
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №2. P.319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., editor. Pulmonology: a National Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian). ISBN 978-5-9704-1076-9
2. Patent 2088227C1 RU. A method of treating bronchial asthma attack; published 27.08.1997 (in Russian).
3. Feofilov G.L., Melnikov V.M. New approaches in the surgical treatment of bronchial asthma. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 1996; 2:54–57 (in Russian).
4. Shevkunenko V.N., editor. Short Course in Operative Surgery with Topographic Anatomy. Moscow: Medgiz; 1947 (in Russian).
5. Shnee A.Ya., Chakhunashvili O.S. Prolonged local anesthesia as a medical method. Moscow: Medgiz; 1963 (in Russian).
6. Zolotko Yu.L. Atlas of Topographic Human Anatomy. Part 2. Moscow: Meditsina; 1964 (in Russian).
7. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J.; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–338. doi: 10.1183/09031936.05.00034805

Информация об авторах:

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

Алексей Константинович Самсонов, врач, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Author information:

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

Aleksey K. Samsonov, MD, Physician, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Поступила 03.08.2020
Принята к печати 17.08.2020

Received August 03, 2020
Accepted August 17, 2020

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

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62

ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ЖЕНЩИН В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.Н.Гориков

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить изменение системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). **Материалы и методы.** Было обследовано 120 женщин с физиологическим течением беременности и с беременностью, осложненной ЦМВИ. Первая группа была представлена 30 серонегативными женщинами на 31-34 неделях гестации, вторая – 30 беременными с латентным течением ЦМВИ и плацентарной недостаточностью, третья – 30 женщинами с обострением ЦМВИ и плацентарной недостаточностью и четвертая – 30 пациентками с обострением ЦМВИ, инициирующей развитие плацентарной недостаточности и угрозы прерывания беременности. **Результаты.** В сыворотке крови у женщин первой группы содержание TNF- α составляло 14,7 (12,1-32,0) пг/мл, IFN- γ – 128,7 (117,0-172,5) пг/мл, IL-1 β – 20,3 (13,8-35,3) пг/мл, IL-6 – 2,57 (2,10-2,73) пг/мл, IL-4 – 37,8 (30,0-55,4) пг/мл и IL-2 – 34,3 (29,4-41,3) пг/мл. У пациенток второй группы в сопоставлении с первой диагностировались увеличение медианы TNF- α до 29,5 (14,4-43,1) пг/мл ($p=0,0168$) и IL-2 – 40,7 (33,2-47,9) пг/мл ($p=0,0169$) на фоне отсутствия значимых различий концентрации IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и IL-4. В третьей группе по сравнению со второй возрастало содержание TNF- α в 2,74 раза ($p=0,000001$), IFN- γ – в 1,69 раза ($p=0,000001$), IL-1 β – в 3,16 раза ($p=0,000001$), IL-6 – в 2,17 раза ($p=0,000001$), IL-2 – в 2,2 раза ($p=0,000001$) и не наблюдалось различий в концентрации IL-4 ($p=0,994$). В четвертой группе по сравнению с третьей диагностировали рост уровня TNF- α в 1,03 раза ($p=0,028$), IFN- γ – в 1,18 раза ($p=0,017$), IL-1 β – в 1,64 раза ($p=0,000001$), IL-6 – в 1,49 раза ($p=0,0035$), IL-2 – в 1,32 раза ($p=0,000001$) на фоне падения уровня IL-4 в 1,52 раза ($p=0,00031$). **Заключение.** Повышение в сыворотке крови концентрации провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и IL-2) на фоне снижения уровня противовоспалительного цитокина (IL-4) у женщин с обострением ЦМВИ в третьем триместре гестации, осложненном плацентарной недостаточностью, играет важную роль в патогенезе угрожающих преждевременных родов.

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

CHANGES IN THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN WOMEN IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY COMPLICATED BY EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.N.Gorikov

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

SUMMARY. Aim. To study the change in the systemic inflammatory response in women in the third trimester of pregnancy complicated by exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and methods.** The study involved 120 women with a physiological course of gestation and with a pregnancy complicated by CMVI. The first group

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@dcfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н. Изменение системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 56–62. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62

For citation:

Gorikov I.N. Changes in the systemic inflammatory response in women in the third trimester of pregnancy complicated by exacerbation of cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):56–62 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-56-62

was represented by 30 seronegative women at 31-34 weeks of gestation, the second – by 30 pregnant women with a latent course of CMVI and placental insufficiency, the third – 30 women with exacerbation of CMVI and placental insufficiency; and the fourth – 30 patients with exacerbation of CMVI, initiating the development of placental insufficiency and threatened miscarriage. **Results.** In the blood serum of women in the first group, the TNF- α content was 14.7 (12.1-32.0) pg/mL, IFN- γ – 128.7 (117.0-172.5) pg/mL, IL-1 β – 20.3 (13.8-35.3) pg/mL, IL-6 – 2,57 (2,10-2,73) pg/mL, IL-4 – 37,8 (30,0-55,4) pg/mL and IL-2 – 34,3 (29,4-41,3) pg/mL. The patients of the second group, in comparison with the first one, were diagnosed with an increase in the median TNF- α to 29.5 (14.4-43.1) pg/mL ($p=0.0168$) and IL-2 – 40.7 (33.2-47.9) pg/mL ($p=0.0169$) against the background of the absence of significant differences in the concentration of IFN- γ , IL-1 β , IL-6 and IL-4. In the third group, compared with the second one, the concentration of TNF- α increased by 2.74 times ($p=0.000001$), IFN- γ – by 1.69 times ($p=0.000001$), IL-1 β – by 3.16 times ($p=0.000001$), IL-6 – 2.17 times ($p=0.000001$), IL-2 – 2.2 times ($p=0.000001$) and there were no differences in the concentration of IL-4 ($p=0.994$). In the fourth group, compared with the third one, an increase in TNF- α level was diagnosed by 1.03 times ($p=0.028$), IFN- γ – by 1.18 times ($p=0.017$), IL-1 β – by 1.64 times ($p=0.000001$), IL-6 – by 1.49 times ($p=0.0035$), IL-2 – by 1.32 times ($p=0.000001$) against the background of a drop in IL-4 level by 1.52 times ($p=0.00031$). **Conclusion.** Increase in serum concentration of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 and IL-2) against the background of a decrease in the level of anti-inflammatory cytokine (IL-4) in women with exacerbation of CMVI in the third trimester of gestation, complicated by placental insufficiency, plays an important role in the pathogenesis of threatened preterm labor.

Key words: systemic inflammatory response, cytokines, cytomegalovirus infection, pregnancy, the threat of miscarriage.

Активация системного воспалительного ответа у женщин в период гестации сопровождается нарушением развития ворсинчатого хориона и изменением характера течения беременности [1–4]. Одним из грозных акушерских осложнений является угроза невынашивания [5, 6], которая сопровождается перестройкой структурно-функциональной организации фетоплацентарного комплекса беременных и повышением риска развития перинатальной патологии у их потомства. Учитывая важное значение цитокиновой сети в регуляции морфологических и гемодинамических реакций фетоплацентарной системы, первостепенную роль играет выделение критериев риска развития плацентарной недостаточности, ассоциированной с угрозой невынашивания у беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Цель работы – изучить изменения системного воспалительного ответа у женщин в третьем триместре беременности, осложненной обострением ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Проводилось исследование в сыворотке крови концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у 120 женщин в третьем триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ. В первую группу вошли 30 серонегативных женщин с физиологическим течением беременности. Вторая группа была представлена 30 пациентками с латентной ЦМВИ, инициирующей плацентарную недостаточность. В третью группу были включены 30 пациенток с обострением ЦМВИ и плацентарной недостаточностью. Четвертая группа была сформирована 30 женщинами, у которых обострение ЦМВИ сопровождалось развитием плацентарной недостаточности и угрожающих преждевременных родов.

Критерии включения женщин в основную группу:

- женщины 18-30 летнего возраста с серонегатив-

ной по ЦМВИ беременностью на 31-34 неделях гестации;

- стойкая ремиссия хронической герпесвирусной инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1,2);

- пациентки с латентным течением ЦМВИ на 31-34 неделях беременности;

- отсутствие в анамнезе у беременных генетических, эндокринных, аутоиммунных и анатомических причин невынашивания беременности;

- женщины с обострением ЦМВИ на 31-34 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 и 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:

1. больные с первичной ЦМВИ и ВПГ-1,2;
2. возраст пациенток менее 18 и более 30 лет, с одноплодной или многоплодной беременностью, осложненной обострением ЦМВИ в третьем триместре беременности;

3. генетические, эндокринные, аутоиммунные и анатомические причины угрозы невынашивания беременности;

4. 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);

5. обнаружение у женщин в период гестации острой респираторной вирусной инфекции, а также среднетяжелой и тяжелой соматической, акушерской патологии, эндокринных и иммуноассоциированных заболеваний;

6. наличие у пациенток рубца на матке и аномалии её развития, а также врожденной фетальной патологии;

7. отсутствие согласия беременных на проведение исследований.

Оценка хронической плацентарной недостаточности у беременных осуществлялась с помощью доплерографических, эхографических [7] и морфологических критериев [8].

У всех женщин из локтевой вены утром натощак проводили забор крови, в сыворотке которой определяли содержание (пг/мл) интерлейкина-1 (IL-1 β), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона-гамма (IFN- γ), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-2 (IL-2) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) и «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Для установления обострения ЦМВИ у беременных использовалось выявление типоспецифических антител класса М (иммуноглобулина, Ig) к ЦМВ, индекса avidности антител IgG к ЦМВ более 65%, ДНК возбудителя в крови, моче, букальном эпителии и содержимом 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 надлежущей клинической практики клинической 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; Q₁ – верхний квартиль; Q₃ – нижний квартиль). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Во второй группе по сравнению с первой отмечалось увеличение содержания TNF- α в 2 раза ($p=0,0168$) и IL-2 – в 1,19 раза ($p=0,0169$) при отсутствии статистически значимых различий между IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-2 и IL-4 (табл.). Повышение уровня нескольких

провоспалительных цитокинов отражало умеренную активацию системного воспаления при латентном течении инфекционного заболевания. У женщин третьей группы в сопоставлении со второй наблюдали подъём концентрации TNF- α в 2,74 раза ($p=0,000001$), IFN- γ в 1,69 раза ($p=0,000001$), IL-1 β в 3,16 раза ($p=0,000001$), IL-6 в 2,17 раза ($p=0,000001$), IL-2 в 2,2 раза ($p=0,000001$) на фоне отсутствия различий содержания IL-4 ($p=0,994$). Повышение содержания провоспалительных цитокинов указывало на активацию системного воспалительного ответа на фоне обострения ЦМВИ и плацентарной недостаточности [2, 3].

В четвертой группе в сравнении с третьей регистрировали подъём уровня TNF- α в 1,03 раза ($p=0,028$), IFN- γ в 1,18 раза ($p=0,017$), IL-1 β в 1,64 раза ($p=0,0000001$), IL-6 в 1,49 раза ($p=0,000001$), IL-2 в 1,32 раза ($p=0,000001$) на фоне падения IL-4 в 1,52 раза ($p=0,00031$).

Известно, что TNF- α является одним из общих иммуно-биохимических маркеров системного воспалительного ответа у женщин с осложненным течением беременности [1, 6, 9].

Рост TNF- α сопровождается активацией нейтрофилов и их миграцией в очаг инфекционно-воспалительных изменений, взаимодействием со стенкой кровеносных сосудов, а также проникновением лейкоцитов в субэндотелиальное пространство. Наблюдается усиление фагоцитоза, удаления инфекта, выделение в окружающие ткани свободных радикалов кислорода, протеаз, фосфолипаз, эластаз, коллагеназ, определяющих изменение структурно-функционального состояния эндотелия и стенки кровеносных сосудов маточно-плацентарного бассейна [3, 10].

Увеличение в сыворотке крови содержания IL-1 β может быть обусловлено активацией иммунцитов по Th-1 хелперному типу, который параллельно приводит к росту TNF- α и IL-6. Несмотря на противовоспалительное влияние IL-6, он может одновременно участвовать в угнетении синтеза TNF- α и IL-1. При этом возрастает роль IL-4, оказывающего противовоспалительное действие и обеспечивающего баланс иммунитета посредством активации Th2-лимфоцитов [3, 11].

IFN- γ обеспечивает активацию врожденного клеточного иммунитета посредством взаимодействия с натуральными киллерами (NK), регуляцию дифференцировки Т-лимфоцитов, а также угнетает распространение возбудителя инфекции из пораженных клеток, сокращает сроки вирусемии и уменьшает степень тяжести инфекционно-воспалительной реакции организма. Снижение уровня IL-4, участвующего в угнетении выработки провоспалительных цитокинов, сопровождается распространением инфекционно-воспалительного процесса и аутоиммунной перестройкой [12, 13].

Показано, что более выраженное системное воспаление стимулирует миграцию лейкоцитов в матку и локальную воспалительную реакцию, которая способ-

ствует повышению сократительной активности маточной мускулатуры посредством роста экспрессии, выброса цитокинов (IL-1, IL-6) и хемокинов (CXCL-8 и CCL-2) [14].

Развитие угрозы невынашивания обычно ассоциируется с подъёмом уровня провоспалительных цитокинов [1], которые способны взаимодействовать с аналогичными рецепторами в клетках миометрия, участвующими в активации моноцитов, мигрирующих через кровеносные сосуды матки [15, 16]. Повышение

уровня TNF- α способствует усилению синтеза внутриклеточного цАМФ в миометрии, а рост IL-1 β приводит к повышению сократительной активности мускулатуры матки в результате стимуляции транспорта ионов кальция в цитоплазму клеток [14, 17]. Таким образом, возрастает значимость перестройки цитокинового профиля у женщин с обострением ЦМВИ, приводящей к развитию плацентарной недостаточности, в инициации преждевременной родовой деятельности в третьем триместре гестации.

Таблица

Содержание цитокинов на 31-34 неделях беременности у женщин в исследуемых группах Me (Q₁-Q₃)

Показатели, пг/мл	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
TNF- α ,	14,7 (12,1-32,0)	29,5 (14,4-43,1) $p_1=0,0168$	80,7 (47,4-96,2) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$	82,9 (67,8-124,8) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,0284$
IFN- γ	128,7 (117,0-172,5)	144,9 (134,5-172,6) $p_1=0,127$	245,6 (224,8-279,0) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$	288,6 (233,9-324,7) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,017$
IL-1 β	20,3 (13,8-35,3)	29,0 (14,1-41,8) $p_1=0,119$	91,5 (73,4-97,3) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$	150,2 (130,2-182,3) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,000001$
IL-6	2,57 (2,10-2,73)	2,60 (2,00-3,30) $p_1=0,741$	5,65 (4,15-7,95) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$	8,40 (6,00- 12,30) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,0035$
IL-4	37,8 (30,0-55,4)	40,9 (33,5-51,3) $p_1=0,612$	38,8 (30,5-64,7) $p_1=0,592$ $p_2=0,994$	25,5 (21,4-34,9) $p_1=0,00019$ $p_2=0,00024$ $p_3=0,00031$
IL-2	34,3 (29,4-41,3)	40,7 (33,2-47,9) $p_1=0,0169$	89,7 (67,3-103,7) $p_1=0,0000014$ $p_2=0,000001$	118,6 (101,7-136,3) $p_1=0,000001$ $p_2=0,000001$ $p_3=0,000001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с первой группой; p_2 – по сравнению со второй группой; p_3 – по сравнению с третьей группой.

Выводы

1. При латентном течении ЦМВИ у беременных в третьем триместре гестации, осложненном плацентарной недостаточностью, по сравнению с женщинами с серонегативной физиологической беременностью, в сыворотке крови наблюдается рост уровня TNF- α и IL-2. Изменение цитокинового статуса указывает на умеренное повышение системной воспалительной реакции у пациенток с латентной ЦМВИ.

2. У женщин с обострением ЦМВИ в третьем триместре беременности и плацентарной недостаточностью, в отличие от пациенток с латентной формой инфекционного заболевания, приводящей к формированию плацентарной недостаточности, отмечается повышение в сыворотке крови концентрации TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и IL-2 при отсутствии статистически значимых различий содержания IL-4. Возрастание уровня провоспалительных цитокинов способствует нарушению регуляции роста и дифференцировки структур фетоплацентарного комплекса при обострении ЦМВИ у беременных.

3. Обострение ЦМВИ у женщин в третьем триместре гестации, сочетающееся с плацентарной недостаточностью и угрожающими преждевременными родами, по сравнению с обострением ЦМВИ у беременных с плацентарной недостаточностью, инициирует более выраженное увеличение в сыворотке крови содержания TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 и IL-2 на фоне снижения IL-4. Значительный рост уровня провоспалительных цитокинов и падение концентрации противовоспалительного цитокина отражает дисбаланс цитокиновой сети, который играет важную роль в патогенезе угрозы невынашивания.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Безнощенко Г.Б. Синдром системного воспалительного ответа в акушерской клинике: решенные вопросы и нерешенные проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т.18, №4. С.6–10. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181846>
2. Ишутина Н.А., Луценко М.Т., Дорофиев Н.Н. Роль пальмитиновой кислоты в реализации апоптоза при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2017. №1. С.11–14.
3. 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.
4. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Морфофункциональная характеристика мембран эритроцитов у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т.154, №7. С. 126–129.
5. 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.
6. Макаров О.В., Хашукоева А.З., Свитич О.А., Маркова Э.А., Хлынова С.А. Оценка цитокинового профиля при фотосенсибилизированной фотомодификации крови у пациенток с привычным невынашиванием беременности вирусного генеза в анамнезе // Акушерство и гинекология. 2014. №8. С.19–26.
7. 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.
8. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с.
9. Jorgensen I., Rayamajhi M., Miao E.A. Programmed cell death as a defence against infection // Nat. Rev. Immunol. 2017. Vol.17, №3. P.151–164. doi: 10.1038/nri.2016.147
10. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т.132, №1. С.58–61.
11. 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.
12. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология. 2014. Т.35, №4. С.195–201.
13. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконь В.В., Зима А.П., Жукова О.Б., Наследникова И.О., Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Часовских Н.Ю. Цитокины и противовирусный иммунитет // Успехи физиологических наук. 2006. Т.37, №4. С.33–44.

14. Щербakov В.И., Рябченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Локальное воспаление как компонент срочных самопроизвольных родов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т.18, №3. С.13–19. doi: 10.17116/rosa-kush201818313-19
15. Alexander H.A., Sooranna S.R., Myatt H., Johnson M.R. Myometrial tumor necrosis factor- α receptors increase with gestation and labor and modulate gene expression through mitogen-activation kinase and nuclear factor- κ B // *Reprod. Sci.* 2012. Vol.19, №1. P.43–54. doi: 10.1177/1933719111413297
16. Srikhajon K., Shynlova O., Preechapornprasert A., Chanrachakul B., Lye S.A. A new role for monocytes in modulating myometrial inflammation during human labor // *Biol. Reprod.* 2014. Vol.91, №1. P.10–21. doi: 10.1095/biolreprod.113.114975
17. Tribe R.M., Moriarty P., Dalrymple A., Hassoni A.A., Poston L. Interleukin-1 β induces calcium transients and enhances basal and store operated calcium entry in human myometrial smooth muscle // *Biol. Reprod.* 2002. Vol.68, №5. P.1842–1849. doi: 10.1095/biolreprod.102.011403

REFERENCES

1. Beznoshchenko G.B. Systemic inflammatory response syndrome in an obstetric clinic: resolved and unresolved problems. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2018; 18(4):6–10 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20181846>
2. Ishchina N.A., Lutsenko M.T., Dorofienko N.N. The role of palmitic acid in implementation of apoptosis in cytomegalovirus infection in the gestation period. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2017; 1:11–14 (in Russian).
3. Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy (a review of literature). *Obstetrics and Gynecology* 2012; (1):23–27 (in Russian).
4. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Morphology and functions of erythrocyte membranes in pregnant women after exacerbation of herpesvirus infection. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2012; 154(1):112–114. doi: 10.1007/s10517-012-1888-0
5. 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).
6. Makarov O.V., Khashchikoyeva A.Z., Svitich O.A., Markova E.A., Khlynova S.A. Estimation of cytokine profile during chemosensitized blood photomodification in patients with a history of recurrent miscarriage of viral genesis. *Obstetrics and Gynecology* 2014; 8:19–26 (in Russian).
7. 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).
8. Milovanov A.P. Pathology of the mother-placenta-fetus system. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
9. Jorgensen I., Rayamajhi M., Miao E.A. Programmed cell death as a defence against infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17(3):151–164. doi: 10.1038/nri.2016.147
10. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2015; 132(1):58–61 (in Russian)
11. 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).
12. Yarilin D.A. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya* 2014; 35(4):195–201 (in Russian).
13. Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Belokon V.V., Zima A.P., Zhukova O.B., Naslednikova I.O., Litvinova L.S., Kolobovnikova Yu.V., Chasovskih N.U. Cytokines and antiviral immunity. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2006; 37(4): 33–44 (in Russian).
14. Shcherbakov V.I., Ryabchenko T.I., Skosyeva G.A., Trunov A.N. Local inflammation as a component of emergency spontaneous labor. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2018; 18(3):13–19 (in Russian). doi: 10.17116/rosa-kush201818313-19
15. Alexander H.A., Sooranna S.R., Myatt L., Johnson M.R. Myometrial tumor necrosis factor- α receptors increase with gestation and labor and modulate gene expression through mitogen-activated kinase and nuclear factor- κ B. *Reprod. Sci.* 2012; 19(1):43–54. doi: 10.1177/1933719111413297
16. Srikhajon K., Shynlova O., Preechapornprasert A., Chanrachakul B., Lye S.A. A new role for monocytes in modulating myometrial inflammation during human labor. *Biol. Reprod.* 2014; 91(1):10–21. doi: 10.1095/biolreprod.113.114975
17. Tribe R.M., Moriarty P., Dalrymple A., Hassoni A.A., Poston L. Interleukin-1 β induces calcium transients and enhances basal and store operated calcium entry in human myometrial smooth muscle. *Biol. Reprod.* 2003; 68(5):1842–1849. doi: 10.1095/biolreprod.102.011403

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

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

*Поступила 06.07.2020
Принята к печати 22.07.2020*

*Received July 06, 2020
Accepted July 22, 2020*

УДК (612.017.1:578.3)616-053.31:616-056.72]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-63-68

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

И.А.Андреевская¹, И.Н.Гориков¹, Л.М.Сомова², Н.А.Ишутина¹, А.Н.Одиреев¹, И.В.Довжикова¹

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Дать иммуноморфологическую оценку системного воспалительного ответа у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. **Материалы и методы.** Проводилось исследование концентрации TNF- α в сыворотке пуповинной крови, а также строения кровеносных сосудов малого круга кровообращения и рыхлой волокнистой соединительной ткани легких у 41 погибшего доношенного новорожденного с различным антенатальным анамнезом. Первую группу составили 25 детей от матерей, которые в период беременности не имели герпесвирусной, цитомегаловирусной и острой респираторной вирусной инфекций, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологии. Смерть новорожденных наступила на 2-5 день жизни на фоне родовой травмы, интранатальной, постнатальной гипоксии, ателектаза и гиалиновых мембран легких. Вторая группа была представлена 16 новорожденными с диагностированной врожденной цитомегаловирусной инфекцией. Причиной их гибели на 2-5 день жизни являлись церебральная ишемия средней и тяжелой степени, гипертензионно-гидроцефальный и судорожный синдромы, псевдокисты сосудистого сплетения, субэпендимальное и субарахноидальное кровоизлияния, моноцитоз, везикулез, пневмония, гепатит и менингоэнцефалит. Антенатальная вирусная агрессия отмечалась на фоне длительной внутриутробной гипоксии и хронической субкомпенсированной и декомпенсированной плацентарной недостаточности. **Результаты.** У новорожденных второй группы в пуповинной крови возрастала концентрация TNF- α до $47,3 \pm 2,25$ пг/мл (в первой группе – $26,4 \pm 2,23$ пг/мл, $p < 0,001$). Частой морфологической находкой в легочных артериях малого калибра у доношенных новорожденных второй группы в отличие от первой являлись агрегаты и гемолиз эритроцитов, микротромбы, лейкоциты, отек эндотелиальных клеток, гиперхромия их ядра, а также слушивание эндотелиоцитов в просвет кровеносных сосудов. На фоне утолщения интимы этих сосудов выявлялись дистрофические изменения гладкомышечных клеток, а в адвентиции – извитость коллагеновых волокон. В периваскулярной рыхлой волокнистой соединительной ткани регистрировались отек, разволокнение коллагеновых волокон и участки избыточного их развития, единичные геморрагии и скопления моноцитарно-лимфоцитарных клеточных элементов. В легких чаще встречалась аспирационная и отечно-геморрагическая пневмопатии, а также пневмония. **Заключение.** При системном воспалительном ответе у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией в мелких ветвях легочной артерии чаще встречаются маркеры эндотелиальной патологии и структурно-функциональной перестройки соединительной ткани, повышающие предрасположенность детей к легочной гипертензии в постнатальном периоде их развития.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция, системный воспалительный ответ, структурно-функциональное ремоделирование, мелкие ветви легочной артерии, периваскулярная рыхлая волокнистая соединительная ткань.

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:

Андреевская И.А., Гориков И.Н., Сомова Л.М., Ишутина Н.А., Одиреев А.Н., Довжикова И.В. Иммуноморфологическая оценка системного воспалительного ответа у новорожденных с врожденной цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.63–68. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-63-68

For citation:

Andrievskaya I.A., Gorikov I.N., Somova L.M., Ishutina N.A., Odireev A.N., Dovzhikova I.V. Immunomorphological assessment of the systemic inflammatory response in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):63–68 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-63-68

IMMUNOMORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN NEWBORNS WITH CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.A.Andrievskaya¹, I.N.Gorikov¹, L.M.Somova², N.A.Ishutina¹, A.N.Odireev¹, I.V.Dovzhikova¹

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

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

SUMMARY. Aim. To give an immunomorphological assessment of the systemic inflammatory response in newborns with congenital cytomegalovirus infection. **Materials and methods.** A study of the concentration of TNF- α in serum of umbilical cord blood, as well as the structure of blood vessels of the pulmonary circulation and loose fibrous connective tissue of the lungs in 41 dead full-term newborns with various antenatal anamneses was carried out. The first group consisted of 25 children from mothers who during pregnancy did not have herpesvirus, cytomegalovirus and acute respiratory viral infections, moderate and severe somatic and obstetric pathology. The death of newborns occurred on 2-5 days of life in the setting of birth trauma, intranatal, postnatal hypoxia, atelectasis and hyaline membranes of the lungs. The second group was represented by 16 newborns diagnosed with congenital cytomegalovirus infection. The reason for their death on days 2-5 of life was cerebral ischemia of moderate and severe degrees, hypertensive-hydrocephalic and convulsive syndromes, pseudocysts of the vascular plexus, subependymal and subarachnoid hemorrhages, monocytosis, vesiculosis, pneumonia, hepatitis and meningoencephalitis. Antenatal viral invasion was observed against the background of prolonged intrauterine hypoxia and chronic subcompensated and decompensated placental insufficiency. **Results.** In newborns of the second group, the concentration of TNF- α in the umbilical cord blood increased to 47.3 ± 2.25 pg/mL (in the first group – 26.4 ± 2.23 pg/mL, $p < 0.001$). In contrast to the first group, aggregates and hemolysis of erythrocytes, microthrombi, leukocytes, edema of endothelial cells, hyperchromia of their nucleus, as well as desquamation of endotheliocytes into the lumen of blood vessels, were frequent morphological findings in the small-caliber pulmonary arteries in full-term newborns of the second group. In the setting of thickening of the intima of these vessels, dystrophic changes in smooth muscle cells were revealed, and in the adventitia, the tortuosity of collagen fibers. In the perivascular loose fibrous connective tissue, edema, dissociation of collagen fibers and areas of their excessive development, single hemorrhages and accumulations of monocytic-lymphocytic cellular elements were recorded. In the lungs, aspiration and edematous-hemorrhagic pneumopathies, as well as pneumonia, were more common. **Conclusion.** In case of systemic inflammatory response in newborns with congenital cytomegalovirus infection, markers of endothelial pathology and structural and functional rearrangement of connective tissue are more common in small branches of the pulmonary artery, which increase the predisposition of children to pulmonary hypertension in the postnatal period of their development.

Key words: full-term infants, congenital cytomegalovirus infection, systemic inflammatory response, structural and functional remodeling, small pulmonary artery branches, perivascular loose fibrous connective tissue.

В Дальневосточном регионе у населения часто встречается хроническая обструктивная болезнь легких [1], одним из грозных осложнений которой является легочная гипертензия [2]. В патогенезе повышения давления в системе легочной артерии ключевую роль играет воздействие медиаторов системного воспаления на эндотелиоциты, участвующие в выработке вазоконстрикторов, и на морфологические структуры стенки кровеносных сосудов [3–6]. В снижении частоты развития хронических заболеваний легких важное значение имеет онтогенетический подход, позволяющий установить факторы риска нарушения гемодинамических процессов в сосудах малого круга кровообращения у новорожденных с отягощенным внутриутробным развитием [7]. Показано, что при антенатальной вирусной агрессии у детей раннего неонатального возраста отмечается активация системного воспалительного ответа, приводящая к нарушению структурно-функционального состояния легких [8]. Однако до настоящего времени не описана реакция мелких ветвей легочных артерий и соединительных структур легких на фоне повышения концентрации провоспалительных цитокинов у погибших доношен-

ных новорожденных с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Цель работы – дать иммуноморфологическую оценку системного воспалительного ответа у новорожденных с врожденной ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Ретроспективно оценивалась концентрация фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) в сыворотке крови из вены пуповины, а также морфология кровеносных сосудов мелких ветвей легочной артерии и рыхлой волокнистой соединительной ткани легких у 41 погибшего доношенного новорожденного.

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.

Первую группу (сравнения) составили 25 детей на 38-40 неделях внутриутробного развития, неотягощенных внутриутробной инфекцией и умерших на 2-5 день жизни. Основной причиной их смерти являлась родовая травма, интранатальная и постнатальная асфиксия, ателектатическая и гиалиновая формы пневмонии. В 2 случаях у погибших регистрировалась задержка роста I-II степени.

Вторая группа была представлена 16 доношенными новорожденными аналогичного срока гестации, смерть которых наступила на 2-5 день жизни. Клинически у них выявлялась церебральная ишемия средней степени тяжести, субэпендимальные и субарахноидальные геморрагии, псевдокисты, моноцитоз, везикулез, менингоэнцефалит, пневмония и гепатит на фоне внутриутробной ЦМВИ. У 9 из них отмечалась задержка внутриутробного роста I-II степени.

Диагностика врожденной ЦМВИ проводилась с использованием иммуноферментного и молекулярно-генетического методов исследования. Обнаружение специфических антител IgM и антител IgG к цитомегаловирусу, вирусу простого герпеса 1 и 2 типов, *Chlamydia trachomatis*, гепатитам А и В в сыворотках крови у матерей в период родов и у их новорожденных осуществлялось с помощью реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирская обл., п. Кольцово).

Серологическое исследование пар «мать-дítě» проводилось с использованием реакции торможения геммагглютинации и реакции связывания комплемента, позволяющих при четырехкратном росте титра антител к вирусу в сыворотке пуповинной крови у новорожденных по сравнению с таковым у их матерей диагностировать внутриутробную инфекцию (тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа, г. Санкт-Петербург»). Во всех случаях определялись антигены возбудителей герпесвирусной группы и респираторных вирусов в мазках-отпечатках слизистой носа у детей при рождении и в легких у погибших с помощью иммунофлюоресцентного исследования и полимеразной цепной реакции.

При исследовании содержания в сыворотке пуповинной крови TNF- α (пг/мл) использовали иммуноферментный анализ (реагенты ЗАО «Вектор-Бест»).

Морфологическая характеристика легких включала описание их следующих анатомо-гистологических образований: общий план строения мелких ветвей легочной артерии; морфология эндотелия, гладкомышечных элементов меди и адвентиции кровеносных сосудов; состояние периваскулярной рыхлой волокнистой соединительной ткани. Участки верхней и нижней долей правого и левого легкого забирались при аутопсии и фиксировались в 10% нейтральном формалине. Для оценки гистоструктуры кровеносного русла и рыхлой волокнистой соединительной ткани легких гистологи-

ческие срезы толщиной 5-7 мкм окрашивались гематоксилином Беме-эозином. Выявление коллагеновых волокон осуществлялось по ван Гизону, кислых гликозаминогликанов – альциановым синим по Сиддону.

При статистической обработке данных использовали пакет программ Statistica 10.0. Оценка различий между показателями в исследуемых группах осуществлялась с помощью непарного критерия Стьюдента (t) и точного критерия Фишера (ф). Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ и $p_{\phi} < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что у доношенных новорожденных второй группы отмечалось увеличение содержания TNF- α до $12,3 \pm 1,08$ пг/мл (в первой группе – $3,48 \pm 0,34$ пг/мл, $p < 0,001$), указывающего на активацию системного воспаления, инициированного негативным прямым и опосредованным влиянием возбудителя инфекции на моноцитарно-макрофагальную систему.

У детей раннего неонатального возраста первой группы в стенке ветвей легочной артерии четко контурировались выступающие в просвет сосудов эндотелиоциты, в которых определялось ядро и узкий ободок цитоплазмы. Клетки эндотелия обычно располагались на базальной мембране и редко подвергались десквамации. В меди выявлялись хорошо выраженные гладкомышечные элементы, а в адвентиции – коллагеновые волокна. В 4 случаях в периваскулярной рыхлой волокнистой соединительной ткани обнаруживались извитость коллагеновых волокон, единичные лимфоциты и моноциты.

Во второй группе в отличие от первой чаще встречались отек и гиперхромия ядра эндотелиоцитов, альтеративные изменения и слущивание клеток эндотелия на фоне утолщения базальной мембраны. В средней оболочке сосудов регистрировалось расширение пространства между гладкомышечными клетками и их дистрофические изменения. При оценке строения адвентициальной оболочки частой морфологической находкой являлась повышенная извитость коллагеновых волокон и накопление кислых гликозаминогликанов. Преобладали отек, разволокнение коллагеновых волокон или избыточное коллагенообразование, мелкие скопления лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов в периваскулярной рыхлой волокнистой соединительной ткани (в 10 случаях, $p_{\phi} < 0,01$). Вышеуказанные морфологические изменения часто приводили к сужению просвета легочной артерии.

У погибших новорожденных второй группы с отечно-геморрагическим синдромом в просвете легочных артерий мелкого калибра выявлялись резко выраженное полнокровие, агрегация форменных элементов крови, тромбы и гемолиз. При пневмонии возрастала частота обнаружения агрегации эритроцитов и скопления лейкоцитов, особенно в зоне эндотелия. Наблюда-

лось утолщение интимы и мышечной оболочки, в которой обнаруживались эритроциты и лейкоциты. В адвентициальной оболочке отмечалась извитость коллагеновых волокон. На уровне периваскулярной рыхлой волокнистой соединительной ткани выявлялись более выраженные признаки отека, избыточного развития коллагеновых волокон, мелкие геморрагии, а также скопления лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов. Следует отметить, что при других врожденных ДНК- и РНК вирусных инфекциях также выявлялась реакция кровеносного русла органов дыхания у детей раннего неонатального возраста [9]. Однако внутриутробная ЦМВИ проявлялась более выраженным эндотелиотропным эффектом с поражением кровеносных сосудов [10].

Можно заключить, что при внутриутробной ЦМВИ у детей раннего неонатального возраста повышение концентрации провоспалительных цитокинов в пуповинной крови приводит к изменению строения кровеносных сосудов мелких ветвей легочной артерии и периваскулярной рыхлой волокнистой соединительной ткани легких. Это может быть связано с прямым цитодеструктивным влиянием возбудителя [10], с воздействием гипоксии [11], а также со стимуляцией активности фибробластов и дезорганизацией коллагеновых волокон [5]. Развитие структурных изменений мелких ветвей легочной артерии у антенатально инфицированных новорожденных повышает риск развития легочной гипертензии в период их постнатального развития [7].

Выводы

1. В мелких ветвях легочной артерии у погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ по сравнению с детьми раннего неонатального возраста без антенатальной вирусной агрессии возрастает частота обнаружения резко выраженного полнокровия, агрегации форменных элементов крови, тромбов и развития гемолиза эритроцитов, нарушающих гемодина-

мические процессы. В патогенезе гемоциркуляторных нарушений важная роль отводится более высокому уровню TNF- α – маркера активации системного воспалительного ответа.

2. Внутриутробная ЦМВИ у новорожденных, в сопоставлении с неотягощенным инфекционной патологией антенатальным развитием у детей, чаще инициирует развитие отека, увеличение размера ядра, десквамацию эндотелиоцитов, утолщение меди, дистрофические изменения гладкомышечных клеток, повышение извитости коллагеновых волокон в адвентиции, а также отек, повышение извитости и увеличение количества коллагеновых волокон, появление скоплений лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов, фибробластов и образование мелких геморрагий в периваскулярной соединительной ткани. Вышеуказанные морфологические реакции способствуют сужению просвета кровеносных сосудов и могут повышать их чувствительность к гормонам и биологически активным веществам.

3. Часто диагностируемые морфологические изменения на уровне мелких ветвей легочной артерии у новорожденных с внутриутробной ЦМВИ, в сопоставлении с таковыми у детей аналогичного возраста с неотягощенным вирусной инфекцией анамнезом, позволяет выделить их в группу риска по развитию гипертензии малого круга кровообращения и формированию хронических обструктивных заболеваний легких в постнатальном периоде развития.

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. Булдакова И.А., Григоренко А.А. Изменение артериального сосудистого русла при хронической обструктивной болезни легких // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №4. С.115–118.
2. Михалева Л.М., Черняев А.Л., Быканова А.В., Самсонова М.В., Неклюдова Г.В. Морфофункциональная характеристика легочных и бронхиальных артерий при бронхиальной астме, хронической обструктивной болезни легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите // Архив патологии. 2008. Т.70, №1. С.35–37.
3. Бородин М.А., Мерзликин Л.А., Щетинин В.В., Бородин В.И., Бородин М.А. О механизмах развития легочной гипертензии при хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2003. №3. С.120–124.
4. Овчаренко С.И., Лещенко И.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: руководство для практикующих врачей / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 192 с. ISBN 978-5-9704-3578-6
5. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Котельников В.Н., Агафонова И.Г., Лукьянов П.А. Эндотелиальная дисфункция церебральных и магистральных артерий при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т.144, №12. С.613–617.
6. Княженская Н.П. Некоторые аспекты диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких // Медицинский совет. 2010. №1-2. С.45–53.
7. Непомнящих Г.И., Малкова Е.М., Непомнящих Л.М. Морфометрический анализ сосудов легких недоношенных новорожденных // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994. Т.118, №9. С.311–314.

8. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г., Милованов А.П., Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И. Системный воспалительный ответ новорожденных // Архив патологии. Приложение. Сепсис новорожденных. 2004. С.15–20.
9. Шастина Г.В., Цинзерлинг А.В. Связь пневмопатий с внутриутробными инфекциями у детей, умерших в раннем неонатальном периоде // Вопросы охраны материнства и детства. 1991. Т.36, №10. С.34–37.
10. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. 2004. №1. С.49–55.
11. Калюжина О.В. Влияние хронической внутриутробной гипоксии на морфологическое состояние легочной артерии у плодов и новорожденных // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015. Т.15, Вып.1(49). С.168–171.

REFERENCES

1. Buldakova I.A., Grigorenko A.A. Arterial changes in chronic obstructive pulmonary disease. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2011; 4:115–118 (in Russian).
2. Mikhaleva L.M., Cherniaev A.L., Bykanova A.V., Samsonova M.V., Nekliudova G.V. Morphofunctional characteristics of pulmonary and bronchial arteries in bronchial asthma, chronic obstructive lung disease, idiopathic fibrosing alveolitis. *Arkhiv patologi* 2008; 70(1):35–37 (in Russian).
3. Borodina M.A., Merzlikin L.A., Shchetinin V.V., Borodina V.I., Borodina M.A. On the mechanisms of development of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya* 2003; (3):120–124 (in Russian).
4. Ovcharenko S.I., Leshchenko I.V. Chronic obstructive pulmonary disease: guide for practitioners. Moscow: GEO-TAR-Media; 2016 (in Russian). ISBN 978-5-9704-3578-6
5. Geltser B.I., Brodskaya T.A., Kotelnikov V.N., Agafonova I.G., Lukyanov P.A. Endothelial dysfunction of cerebral and major arteries during chronic obstructive disease. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2007; 144(12): 768–761. doi: 10.1007/s10517-007-0427-x
6. Knyazhenskaya N.P. Some aspects of diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskiy sovet* 2010; (1-2):45–53 (in Russian).
7. Nepomnyashchikh G.I., Malkova E.M., Nepomnyashchikh L.M. Morphometric analysis of the pulmonary vessels in premature neonates. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1994; 118(9):1014–1018. doi: 10.1007/BF02445801
8. Samsygina G.A., Shabalov N.P., Talalaev A.G., Milovanov A.P., Glukhovets N.G., Glukhovets B.I. Systemic inflammatory response of newborns. *Arkhiv patologii (Suppl. Neonatal Sepsis)* 2004: 15–20 (in Russian).
9. Shastina G.V., Tsinzerling A.V. The association of pneumopathies with intrauterine infections in children who died in the early neonatal period. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1991; 36(10):34–37 (in Russian).
10. Orekhov K.V., Golubeva M.V., Barycheva L.Yu. Congenital cytomegalovirus infection. *Detskie infektsii* 2004; (1):49–55 (in Russian).
11. Kalyuzhina O.V. Influence of chronic intrauterine hypoxia on morphological state of pulmonary artery in fetuses and newborns (experimental research). *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy* 2015; 15(1):168–171 (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

Author information:

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor of 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

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

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

Андрей Николаевич Оди́реев, 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

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

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

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

*Поступила 06.08.2020
Принята к печати 17.08.2020*

*Received August 06, 2020
Accepted August 17, 2020*

УДК 612.219/.273.2:577.121.7]616-003.93

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-69-76

ПРОИЗВОЛЬНАЯ ЗЕВОТА КАК ГИПОКСИЧЕСКАЯ ПРОЦЕДУРА

С.В.Шушков^{1,2}

¹Институт тепло- и массообмена имени А.В.Лыкова Национальной академии наук Беларуси,
220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. П.Бровки, 15

²ООО «Перспективные исследования и технологии», 223058, Республика Беларусь, Минская обл.,
п. Лесковка, ул. Совхозная, 1

РЕЗЮМЕ. Цель. Рассматривается влияние контролируемого дыхания на организм человека с энергетической точки зрения. **Материалы и методы.** Для описания некоторых свойств биоорганизмов использованы закономерности поведения газового разряда как термодинамически подобной системы. Из газоразрядной аналогии устойчивость биотканей от перерождения связывается с интенсивностью энергопереноса в организме, влияющей на формирование градиентов критической величины. Переход к пониженному энергообмену через контролируемое кислородное голодание предполагает в умеренном гипоксическом состоянии активизацию процессов регенерации биоструктур. **Результаты.** Для практической реализации процедуры умеренного дыхания, вытекающей из газоразрядной аналогии, предлагается применение гипоксической камеры при оксиметрическом и биоимпедансном контроле. Оздоровляющий и восстановительный эффект умеренного дыхания увязывается с совместным действием гипоксического влияния и релаксации организма. В качестве критерия оптимального перехода в умеренное гипоксическое состояние предлагается искусственно стимулируемая зевота. Обсуждаются некоторые теории предназначения зевоты. Эволюционная обусловленность зевания выводится из необходимости коллективного сигнала о безопасности для расслабления и отдыха. Предполагается, что основное физиологическое назначение зевоты состоит в сопровождении процессов энергетической релаксации в организме. Зевота происходит рефлекторно при физическом расслаблении и может поддерживаться произвольно при сознательном контроле. Отмечается выделительная функция зевоты. Проводится обсуждение оперативной реакции на гипоксию с позиций термодинамики. Возможность пролонгированного действия от кратковременных гипоксических процедур увязывается с экспоненциальным характером основных зависимостей энергообмена в организме от времени. В качестве подготовительного тренинга предложена периодическая дыхательная процедура «произвольной зевоты (зевания)», сопутствующим результатом которой является нормализация в тканях концентрации кислорода O_2 и углекислого газа CO_2 , активизация тканевого дыхания. Измерен отклик организма на гипоксическую процедуру пульсоксиметрическим и биоимпедансным методами.

Ключевые слова: гипоксическое состояние, регенерация биотканей, энергобаланс в организме, релаксационные процедуры, умеренное дыхание, произвольная зевота.

VOLUNTARY YAWNING AS A HYPOXIC PROCEDURE

S.V.Shushkov^{1,2}

¹A.V.Lykov Heat and Mass Transfer Institute of the National Academy of Sciences of Belarus, 15 Brovki Str.,
Minsk, 220072, Republic of Belarus

²Advanced Research & Technologies LLC, 1 State Farm Str., Leskovka Village, Minsk Region,
223058, Republic of Belarus

SUMMARY. Aim. The influence of controlled breathing on the human body from the energetic point of view is considered. **Materials and methods.** To describe some properties of a bioorganism, the laws of behavior of a gas discharge as a thermodynamically similar system are used. From the gas-discharge analogy, the stability of biological tissues from degeneration is associated with the intensity of energy transfer in the body, which affects the formation of gradients of a critical value. The transition to a reduced energy exchange through controlled oxygen starvation presupposes activation

Контактная информация

Сергей Васильевич Шушков, зав. сектором, лаборатория перспективных исследований и новой техники, ООО «Перспективные исследования и технологии», 223058, Республика Беларусь, Минская обл., п. Лесковка, ул. Совхозная, 1. E-mail: shushkov_itmi@inbox.ru

Correspondence should be addressed to

Sergey V. Shushkov, Head of the Scientific and Technical Sector, Laboratory of Advanced Research and New Technology, Advanced Research and Technology LLC, 1 State Farm Str., Leskovka Village, Minsk Region, 223058, Republic of Belarus. E-mail: shushkov_itmi@inbox.ru

Для цитирования:

Шушков С.В. Произвольная зевота как гипоксическая процедура // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 69–76. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-69-76

For citation:

Shushkov S.V. Voluntary yawning as a hypoxic procedure. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):69–76 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-69-76

of the processes of regeneration of biostructures in a moderate hypoxic state. **Results.** For the practical implementation of the moderate breathing procedure, which follows from the gas-discharge analogy, it is proposed to use a hypoxic incubator chamber for oximetric and bioimpedance control. Healing and restorative effect of moderate breathing is associated with the combined effect of hypoxic influence and relaxation of the body. As a criterion for the optimal transition to a moderate hypoxic state, artificially stimulated yawning is proposed. Some theories about the purpose of yawning are discussed. The evolutionary conditioning of yawning is derived from the need for a collective safety signal for relaxation and rest. It is assumed that the main physiological purpose of yawning is to accompany the processes of energy relaxation in the body. Yawning occurs reflexively with physical relaxation and can be sustained voluntarily under conscious control. The excretory function of yawning is noted. The discussion of the operational response to hypoxia from the standpoint of thermodynamics is carried out. The possibility of prolonged action from short-term hypoxic procedures is associated with the exponential nature of the main dependences of energy exchange in the body on time. As a preparatory training, a periodic respiratory procedure of "voluntary yawning (oscitation)" is proposed, the concomitant result of which is the normalization of the concentration of oxygen O_2 and carbon dioxide CO_2 in the tissues, and activation of tissue respiration. The body's response to the hypoxic procedure was measured using pulse oximetry and bioimpedance methods..

Key words: hypoxic state, regeneration of biological tissues, energy balance in the body, relaxation procedures, moderate breathing, voluntary yawning.

Устойчивость к заболеваниям в значительной мере определяется энергетическими процессами в организме. Анализ общих свойств этих процессов из газоразрядной аналогии для термодинамически неравновесных систем показывает, что относительно равномерное энерговыделение в здоровом организме может трансформироваться в проблемной зоне в поток с повышенной плотностью мощности [1]. Причиной, способствующей развитию патологии, является возникновение энергетического градиента на пути потока. При этом увеличить устойчивость биотканей от перерождения возможно путем временного снижения потребления организмом энергоресурсов, в особенности кислорода O_2 .

Для практического применения представлений газоразрядной аналогии требуется предложить метод, использующий снижение содержания кислорода в организме с оздоравливающим эффектом. Поэтому представляет интерес рассмотрение в первую очередь дыхательных методик как средства профилактического и лечебного воздействия.

Согласно методу проф. Р.Б.Стрелкова, при «нормобарической гипоксии» эффект оздоровления достигается путем вдыхания воздушной смеси с пониженной до 9-15% концентрацией кислорода [2]. В рамках гипоксического подхода предложены и внедрены различные медицинские методы профилактики и лечения заболеваний, расширения функциональных и резервных способностей организма [3, 4].

Для осуществления гипоксического воздействия в настоящее время широко применяются аппараты «Био-Нова-204», «ГИП», гипоксический комплекс «МОРЖ» с регулируемой концентрацией кислорода, дыхательные тренажеры-гипоксикаторы «Вершина», «Самоздрав», и другое аналогичное оборудование [5-7]. В практике профилактико-лечебных процедур используются такие дыхательные концепции как гимнастика А.Н.Стрельниковой, метод К.П.Бутейко, и другие [8].

Перечисленные и прочие гипоксические методики используют временное кислородное голодание, требуют тщательности и аккуратности при исполнении.

Контролируемая гипоксия как средство управления энергетикой организма. Из газоразрядной аналогии интенсивность преобразования энергии в организме, оцениваемую, например, количеством синтезируемых АТФ-молекул, можно положить как энергонасыщенность V [1]. Порция поступающего кислорода как энергоресурса i в состоянии человека с энергосодержанием V способна произвести определенную работу, и произведение $(V \cdot i)$ пропорционально энерговыделению в организме.

На графике $V(i)$ для зависимости от поступающих энергоресурсов i нормальному состоянию человека соответствует зона 0, комфортное самочувствие соответствует области между 1 и 2 (рис. 1). Переход в энергетически умеренное, расслабленное состояние 1 с пониженным уровнем потребления кислорода O_2 достижим, по крайней мере, за счет сознательного управления дыханием. Зона 2 характерна для воспалительных процессов с сопутствующим стрессом. Переход в область 3 увеличенного потребления, происходящий при превышении критического уровня энерговыделения $W_{cr} = (V \cdot i)_{cr} = V_{cr} \cdot i_{cr}$, соответствует развитию патологии в организме.

Организм человека в состоянии умеренного потребления кислорода O_2 обладает повышенным запасом устойчивости ξ от перерождения биоструктур, поскольку формирование области с критическим энерговыделением W_{cr} при $i = i_1$ возможно только при значительном энерго-градиенте в сравнении с состоянием воспаления i_2 [1].

Кроме того, ввиду резкой зависимости $V(i)$ в зоне 1 в сравнении с другими состояниями, при варьировании потреблением энергоресурсов i в организме реализуется множественное число термодинамически возможных энергетических сценариев. Данное обстоятельство соответствует, например, повышенной способности к репарации биоструктур в состоянии умеренной гипоксии [9].

Тем самым кратковременное ограничение в потреблении кислорода может являться средством лечебно-профилактического воздействия, и обуславливает

повышение регенерационных способностей организма. Физиологически переход в энергетически умеренное состояние может быть организован через гипоксическую процедуру.

Особенности выполнения гипоксической процедуры. При реализации дыхательной процедуры для ослабленных людей или детей младшего возраста, у которых затруднено сознательное управление дыханием, для воздействия продолжительный период времени возможно применение, например, гипоксических камер с пониженной концентрацией кислорода O_2 в воздухе.

В настоящее время налажено производство некоторых видов гипоксического оборудования, а его использование поставлено на коммерческую основу [10].

Нормобарические гипоксические тренировки и сон активно используются для спортивных и специальных приложений [11]. Отмечается оздоровительный эффект пребывания и сна в нормобарической атмосфере при сниженном до 10% содержании кислорода в течение,

по крайней мере, 20 суток.

Однако как способ немедикаментозного воздействия на организм человека гипоксический тренинг не получил достаточного обоснования и апробации. Применение гипоксического метода для профилактико-лечебных приложений требует обеспечить расслабление и релаксацию организма человека, а также определить границы безопасного применения для его различных состояний.

Так, при выполнении гипоксических процедур нежелательно выходить за пределы комфортной зоны, ниже точки 1 (рис. 1), что может иметь место при интенсивном дыхательном тренинге и сопровождается перераспределением энергопотоков в организме. Из газоразрядной аналогии [1] можно отметить, что такой неравновесной системе как плазма тлеющего разряда при низком энергокладе свойственна неустойчивость в виде пульсаций тока и напряжения, флуктуаций распределения тока по пространству и т.д.

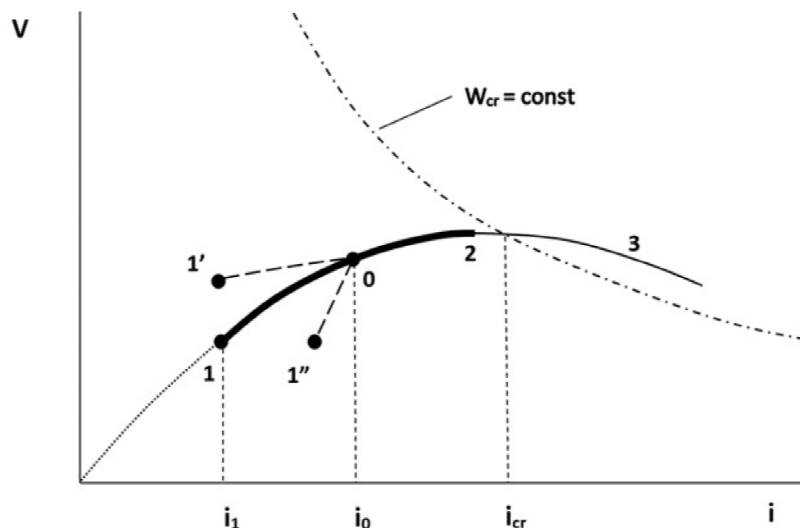


Рис. 1. Энергонасыщенность V организма человека в зависимости от потребляемых энергетических ресурсов i : 0 – нормальное состояние здорового организма, 1 – гипоксическое состояние, 1' – гипоксическое состояние при неполной релаксации, 1'' – расслабление без гипоксического воздействия, 2 – зона стресса, 3 – область критического перерождения. W_{cr} – критический уровень энерговыделения, соответствующий патологическим изменениям.

Процедура «произвольной зевоты» как стадия подготовки к интенсивному гипоксическому воздействию. Перед применением гипоксической камеры и форсированных режимов дыхания, в качестве безаппаратного тренинга возможно применить известный способ расслабления и релаксации организма, при котором выдох делается продолжительнее вдоха. Отличие от известных методик заключается в том, что задержка дыхания после плавного выдоха выдерживается, пока ощущения остаются относительно комфортными. Кроме того, каждый вдох следует заменять, по крайней мере, имитацией зевания. При выполнении этих условий на каком-то этапе, в зависимости от физического состояния организма, должно произойти

рефлекторное зевание (зевок), который физиологически замещает фазу вдоха.

Поскольку в описываемом подходе происходит искусственная стимуляция зевания, то в целом процедуру допустимо назвать «произвольной зевотой».

Безусловно, возможно построение и других методик, отличающихся продолжительностью выдоха, задержки дыхания и т.д.

Роль физической релаксации (расслабления) при выполнении гипоксической процедуры. Из зависимости $V(i)$ видно, что для достижения состояния 1 (рис. 1), характеризующегося максимальными восстановительными возможностями, необходимо совместное действие двух факторов:

1) снижение энергопотребления i за счет меньшего поступления кислорода при выполнении гипоксической процедуры; процесс сопровождается уменьшением интенсивности энергетических потоков;

2) снижение уровня энергонасыщенности V в организме за счет психофизического расслабления и достижения состояния релаксации; высвободившаяся энергия идет преимущественно на процессы структурного упорядочения в тканях.

На важность релаксации для эффективности гипоксической процедуры указывает, в том числе опыт применения дыхательных тренажеров, где для достижения действенной расслабленности рекомендуют меры вплоть до приема лекарственных средств (корвалола, валокордина и др.) [7].

Воздействие только одного фактора, например, пониженное потребление кислорода i , может приводить к переходу в состояние $1'$, некомфортное для организма и приемлемое лишь для короткого периода пребывания. Гипоксия при значительном уровне энергонасыщенности V может вызвать рост энергопотока выше нормального в отдельных органах, и задержка дыхания при физической нагрузке сопровождается ухудшением самочувствия.

Случай перехода к состоянию $1''$ соответствует релаксации организма при сохраняющемся активном дыхании, что имеет место, в частности, в состоянии сна. В организме происходит гармоничное перераспределение потоков энергии между органами, однако при этом потребление кислорода O_2 и, соответственно, интенсивность энергопотоков в организме остается на значительном уровне, что может обуславливать избыточные окислительные процессы.

Тем самым для перехода к состоянию восстановительной регенерации в организме (область 1 по рис. 1) желательно иметь критерий оптимальности действий. Для этой цели возможно использовать такой физиологический акт как зевоту (зевание).

Зевота как элемент дыхательного процесса. На природу зевоты в настоящее время нет единого взгляда. Зевание рассматривается, например, как способ эффективного охлаждения мозга [12]. Установлено, что зевание появляется не при недостатке кислорода в организме, а при снижении работоспособности нервных клеток [13]. Зевота представляется также психологически-связанным сознательным актом [14], поэтому может нести социальную нагрузку [15].

Вместе с тем нетипичное, учащенное рефлекторное зевание можно рассматривать как признак различных заболеваний, например, вегето-сосудистой дистонии [16].

Зевку сопутствует различный по продолжительности, но, как правило, неглубокий вдох. Сопровождается зевком характерным напряжением лицевых и прочих мышц, по телу может пройти волна расслабления. Выдох во время зевка возможно растянуть во времени, относительно легко переносится последующая за-

держка в дыхании.

Несомненна выделительная функция зевания, поскольку кроме удаления из легких продуктов газообмена косвенным признаком реального расслабления служит выступание слезинок на глазах, выделения из носа и т.д.

Энергетическая роль зевоты. Можно положить, что в энергетическом плане зевота сопровождает процесс углубленной релаксации (расслабления) в организме, снятие физического и стрессового напряжения, поскольку способствует устранению избытка кислорода O_2 из тканей.

Например, такому высокому животному как жираф зевота не свойственна [17]. Данное обстоятельство может быть связано с повышенным давлением крови в нижней части тела жирафа и невозможностью полноценного физического расслабления.

Зевота других людей заразительна как эволюционный механизм, поскольку в составе группы передает невербальный сигнал о возможности безопасного расслабления. Люди с аутизмом, которым свойственно погружение в индивидуальные ощущения, не реагируют на общее зевание [18].

С каждым зевком организм переходит в состояние с меньшим потреблением ресурсов i и энергонасыщенностью V . При этом понижение интенсивности энергетических процессов и приближение к состоянию 1 происходит оптимальным образом, вдоль свойственной данному организму кривой $V(i)$ (рис. 1).

Рефлекторное зевание в процедуре «произвольной зевоты» как критерий правильности выполнения. На первичных циклах процедуры зевание стимулируется искусственно. После комфортной задержки дыхания осознанно производится зевок-имитация, или «произвольное зевание». По мере расслабления организма и активации тканевого дыхания, после фазы задержки начинается происходить рефлекторный вдох-зевок. Тем самым периодическое наступление непроизвольного зевка выступает как критерий отсутствия перегрузки для организма.

По мере снижения содержания кислорода O_2 и нормализации концентрации углекислого газа CO_2 в организме рефлекторное зевание постепенно затрудняется, что подсказывает момент завершения процедуры.

В целом эффективность процедуры «произвольной зевоты» обусловлена физиологически близкими условиями к естественному рефлекторному акту.

Отклик организма на проведение гипоксической процедуры. Проблемы устойчивости биотканей, в том числе онкологические, во многом определяются энергообменом в организме [1]. В потоке энергии, распространяющемся по телу, в области нарушения биоструктур возникает градиент, или область повышенного энерговыделения.

При продолжительном сохранении воспаленного состояния происходит сдвиг химического равновесия в протекании реакций химической индукции, ответ-

ственных за синтез ключевых элементов, таких как нуклеиновые кислоты, АТФ-молекулы и т.д., что приводит к формированию атипичных биологических структур и дальнейшему развитию патологии. Реабилитация организма в состоянии легкой гипоксии проявляется в «рассасывании» энергетических градиентов в проблемных зонах.

Патологический процесс развивается во времени, как правило, экспоненциально: $V \sim V_{cr} \cdot \exp(\Omega_+ \cdot t)$ (рис.

2). Релаксационные процедуры меняют инкремент развития неустойчивости Ω_+ на процесс затухания Ω_- с обратным знаком. При этом декремент Ω_- может превысить Ω_+ по абсолютной величине, если умеренному дыханию сопутствуют процессы регенерации. В этом случае время снятия энергетического градиента в биотканях t_{rel} короче характерного периода t_{in} его образования.

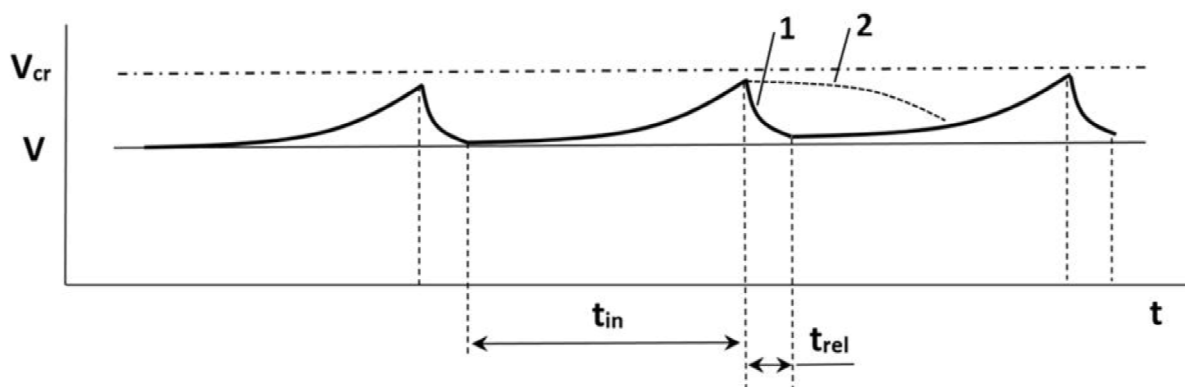


Рис. 2. Развитие патологического процесса в организме во времени и его релаксация. 1 — воздействие гипоксической процедуры; 2 — химическое влияние. V — уровень энергонасыщенности для нормального состояния организма, V_{cr} — критический уровень начала перерождения биоструктур, t_{in} — период инициации патологии, t_{rel} — период релаксации проблемного состояния после выполнения гипоксической процедуры.

Развитие патологических изменений энергетической природы в организме можно оценить с характерным временем t_{in} по крайней мере, как часы — сутки. В ходе гипоксической процедуры регистрируется быстрый отклик t_{rel} организма, например, импедансометрическим и оксиметрическим методами за время около нескольких минут. Тем самым относительно кратковременное пребывание в состоянии с умеренным энергообменом сопровождается пролонгированным лечебно-профилактическим действием.

Термодинамической силой при умеренной гипоксии служит разница в содержании кислорода O_2 в тканях [19]. Согласно критерию эволюции Гленсдорфа-Пригожина для сильнонеравновесных систем, при изменении состояния биоорганизма производная для энтропии по времени отрицательна: $(\partial_x P / \partial t) \leq 0$, и скорость изменений максимальна в начале процедуры. Тем самым в отличие от накопительного эффекта химического действия лекарственных средств, изменения в потреблении кислорода вызывают оперативную реакцию организма (рис. 2).

В ходе процедуры минимизируется легочное дыхание и активируется внутриклеточное дыхание, поскольку включаются бескислородные механизмы распада углеводов. Рост комфортной паузы при задержке дыхания на выдохе свидетельствует об активации тканевого дыхания. В итоге снижается избыточное для расслабленного состояния организма содержание кислорода O_2 и нормализуется концентрация углекислого газа CO_2 .

Эффект углубленной реверсии достигается постепенно, и может потребоваться около десятка циклов для наступления состояния, при котором устойчиво происходит рефлекторное зевание и относительно комфортно переносится продолжительный выдох.

Контроль энергетического состояния организма.

Аппаратное сопровождение гипоксических процедур возможно, например, путем измерения концентрации кислорода O_2 и углекислого газа CO_2 с применением пульсоксиметров, капнографического мониторинга, биоимпедансометрии и другими методами.

Для оценки при выполнении гипоксической процедуры «произвольной зевоты» была проведена серия измерений пульсоксиметром «Oximetro M130B». В группе испытуемых из 10 здоровых человек за время 1-10 минут удавалось перейти от показаний насыщенности гемоглобина крови кислородом $SpO_2 \sim 99-97\%$ к сатурации 94-92% и ниже, что подтверждает оперативное снижение концентрации кислорода в организме в течение относительно короткого упражнения (рис. 3, кривая 1).

Было установлено, что применение непродолжительного, до десятка секунд, мышечного напряжения при зевке позволяет постепенно, на циклах C_{10} или далее достигать кратковременно значений $SpO_2 \sim 84-80\%$, что демонстрирует значительный тренировочный эффект процедуры (рис. 3, кривая 2). Аналогичные значения SpO_2 наблюдаются, например, при гипоксическом дыхании на аппарате «Био-Нова 204» в ходе 10-30 минутной процедуры «горный воздух»,

включающей в себя поочередно по 5 минут дыхание обедненным воздухом с концентрацией кислорода $\sim 10\%$ и дыхание обычным воздухом.

Следует отметить, что на дыхательных тренажерах типа «Самоздрав», «ТУИ» и других при интенсивной тренировочной нагрузке сатурация также может быть кратковременно снижена до $SpO_2 \sim 90\%$ и менее.

Биоимпедансный анализ на аппарате БИОРС «Мед-сканер Велнесс» [20] непосредственно после выполнения процедуры «произвольной зевоты» демонстрирует рост угла фазового сдвига на $\sim 0.3^\circ$ и более, что свидетельствует о ее лечебно-профилактических возможностях.

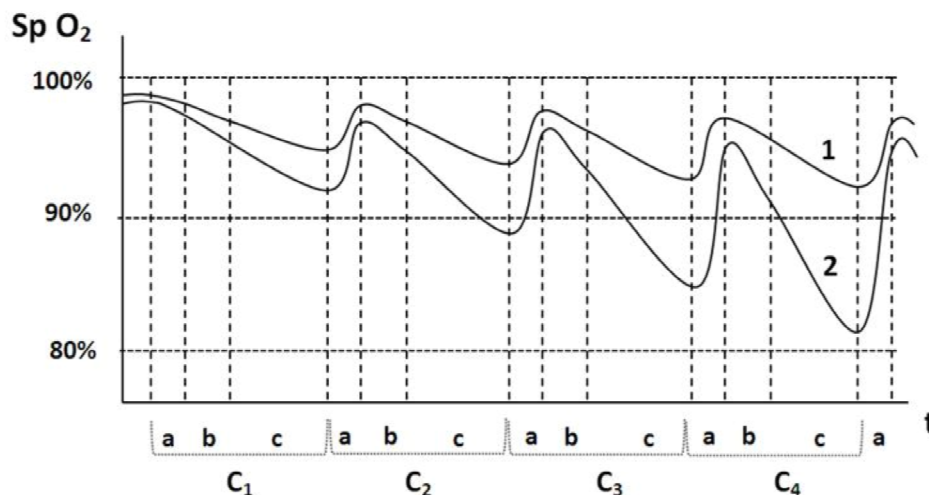


Рис. 3. Насыщенность гемоглобина крови кислородом SpO_2 от времени t в ходе выполнения процедуры «произвольной зевоты». 1 – нормальный режим процедуры; 2 – процедура с мышечным напряжением при вдохе-зевке. а – вдох-зевок, b – выдох, c – задержка дыхания. $C_1, C_2, \dots$ – циклы процедуры (показаны условно).

Заключение

В соответствии с газоразрядной аналогией для неравновесных систем, с целью энергетической релаксации и активации сопутствующих процессов реабилитации в организме человека может быть применена дыхательная процедура, вызывающая кратковременное кислородное голодание. Оздоровляющий и восстановительный эффект от процедуры обеспечивается за счет активации тканевого дыхания, при совместном действии гипоксического влияния и физического расслабления.

Критерием действенной релаксации при проведении гипоксической процедуры может служить зевота, сопутствующая переходу в расслабленное состояние организма. Как естественный физиологический процесс, зевание выводит продукты дыхательного метаболизма и предохраняет от избыточной гипоксии.

В качестве аппаратного развития метода возможно совмещение оборудования типа гипоксических камер с процедурами углубленной физической релаксации

под оксиметрическим и биоимпедансным контролем.

Для дыхательного тренинга в подготовительный период может быть применена, как вариант, гипоксическая процедура искусственно стимулируемой «произвольной зевоты». При выполнении упражнения пульсоксиметрические показатели насыщенности гемоглобина крови кислородом могут кратковременно достигать значений $SpO_2 \sim 80\%$. Биоимпедансометрия при этом демонстрирует оперативный рост угла фазового сдвига на 0.3° и более, что подтверждает профилактико-лечебный потенциал процедуры.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Шушков С.В. Газоразрядная аналогия для онкогенеза // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. 2019. №1. С. 27–35.
2. Стрелков Р.Б. Применение прерывистой нормобарической гипоксической стимуляции у практически здоровых людей // Физиологический журнал. 2003. Т.49, №2. С.45–49.
3. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. СПб.: Элби-СПб, 2003. 536 с. ISBN 978-5-93979-074-1
4. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003. 408 с. ISBN 978-5-225-04169-4

5. Аппаратура для гипоксической стимуляции «Био-Нова». URL: <http://www.bionova.ru/?page=9> (дата обращения 10.07.2020).
6. Нормобарический гипоксический комплекс «Морж». URL: <https://geropro.ru/page2> (дата обращения 10.07.2020).
7. Комплекс «Самоздрав». URL: <https://instrukciya-med.ru/files/samozdrav-instrukcija.pdf> (дата обращения 10.07.2020).
8. Копылова О.С. Оздоровляющее дыхание. Советы и рекомендации ведущих врачей. М.: Эксмо, 2016. 160 с. ISBN: 978-5-699-80480-1
9. Evdokimov A., Kutuzov M., Petruseva I., Lukjanchikova N., Kashina E., Kolova E., Zemerova T., Romanenko S., Perelman P., Prokopov D., Seluanov A., Gorbunova V., Graphodatsky A., Trifonov V., Khodyreva S., Lavrik O. Naked mole rat cells display more efficient excision repair than mouse cells // *Aging (Albany NY)*. 2018. Vol.10, №6. P.1454–1473. doi: 10.18632/aging.101482
10. Виды гипоксических тренировок. URL: <http://hypoxico.ru/commercialsystem> (дата обращения 10.07.2020).
11. Нормобарическая гипоксическая тренировка. URL: <https://kailash.ru/2035.html> (дата обращения 10.07.2020).
12. Massen J.J., Dusch K., Eldakar O.T, Gallup A.C. A thermal window for yawning in humans: yawning as a brain cooling mechanism // *Physiol. Behav.* 2014. Vol.130. P.145–148. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.03.032
13. Provine R.R. Contagious Yawning and Infant Imitation // *Bulletin of the Psychonomic Society*. 1989. Vol.27, №2. P.125–126. doi: 10.3758/BF03329917
14. Gallup A. C., Vasilyev D., Anderson N., Kingstone A. Contagious yawning in virtual reality is affected by actual, but not simulated, social presence // *Scientific reports*. 2019. Vol.9, Article number 294. doi: 10.1038/s41598-018-36570-2
15. Norscia I., Zanolli A., Gamba M., Palagi E. Auditory contagious yawning is highest between friends and family members: support to the emotional bias hypothesis // *Front. Psychol.* 2020. Vol.11. P.442. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00442
16. Верето-сосудистая дистония. URL: <https://vsdpanika.ru/vsd/zevota-pri-vsd.html> (дата обращения 10.07.2020).
17. Изучается зевота // *Наука и жизнь*. 2013. №11. С.31.
18. Helt M.S., Eigsti I.M., Snyder P.J., Fein D.A. Contagious yawning in autistic and typical development // *Child Dev.* 2010. Vol.81, №5. P.1620–1631. doi: 10.1111/j.1467-8624.2010.01495.x
19. Базаров И. П., Геворкян Э. В., Николаев П.Н. Неравновесная термодинамика и физическая кинетика. М.: МГУ, 1989. 240 с. ISBN 5-211-00351-9
20. АРМ «Медсканер БИОРС». URL: <http://www.biors.ru/static/up/files/medscanner-reports.pdf> (дата обращения 10.07.2020).

REFERENCES

1. Shushkov S.V. Gas discharge analogy for oncogenesis. *Modern Science: actual problems of theory and practice. Series Natural and Technical Sciences* 2019; 1:27–35 (in Russian).
2. Strelkov R.B. Application of interrupted normobaric hypoxia stimulation on healthy people. *Fiziol. Zh.* 2003; 49(2):45–49 (in Russian).
3. Goranchuk V.V., Sapova N.I., Ivanov A.O. Hypoxic therapy. St. Petersburg: Elbi-SPb; 2003 (in Russian). ISBN 978-5-93979-074-1
4. Kolchinskaya A.Z., Tsyganova T.N., Ostapenko L.A. Normobaric interval hypoxic training in medicine and sports. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russian). ISBN 978-5-225-04169-4
5. Apparatus for hypoxic stimulation "Bio-Nova". Available at: <http://www.bionova.ru/?page=9> (accessed 10 July 2020) (in Russian).
6. Normobaric hypoxic complex "Walrus". Available at: <https://geropro.ru/page2> (accessed 10 July 2020) (in Russian).
7. Complex "Samozdrav". Available at: <https://instrukciya-med.ru/files/samozdrav-instrukcija.pdf> (accessed 10 July 2020) (in Russian).
8. Kopylova O.S. Revitalizing breathing. Advice and advice from leading doctors. Moscow: Eksmo; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-699-80480-1
9. Evdokimov A., Kutuzov M., Petruseva I., Lukjanchikova N., Kashina E., Kolova E., Zemerova T., Romanenko S., Perelman P., Prokopov D., Seluanov A., Gorbunova V., Graphodatsky A., Trifonov V., Khodyreva S., Lavrik O. Naked mole rat cells display more efficient excision repair than mouse cells. *Aging (Albany NY)* 2018; 10(6):1454–1473. doi: 10.18632/aging.101482
10. Types of hypoxic training. Available at: <http://hypoxico.ru/commercialsystem> (accessed 10 July 2020) (in Russian).
11. Normobaric hypoxic training. Available at: <https://kailash.ru/2035.html> (accessed 10 July 2020) (in Russian).
12. Massen J.J., Dusch K., Eldakar O.T, Gallup A.C. A thermal window for yawning in humans: yawning as a brain

cooling mechanism. *Physiol. Behav.* 2014;130:145–148. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.03.032

13. Provine R.R. Contagious Yawning and Infant Imitation. *Bulletin of the Psychonomic Society* 1989; 27(2):125–126. doi: 10.3758/BF03329917

14. Gallup A.C., Vasilyev D., Anderson N., Kingstone A. Contagious yawning in virtual reality is affected by actual, but not simulated, social presence. *Scientific reports* 2019; 9:294. doi: 10.1038/s41598-018-36570-2

15. Norscia I., Zanolli A., Gamba M., Palagi E. Auditory contagious yawning is highest between friends and family members: support to the emotional bias hypothesis. *Front. Psychol.* 2020; 11:442. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00442

16. Vegetative-vascular dystonia. Available at: <https://vsdpanika.ru/vsd/zevota-pri-vsd.html> (accessed 10 July 2020) (in Russian).

17. Yawning is studied. *Nauka i Zhizn = Science and Life* 2013; 11:31 (in Russian).

18. Helt M.S., Eigsti I.M., Snyder P.J., Fein D.A. Contagious yawning in autistic and typical development. *Child Dev.* 2010; 81(5):1620–1631. doi: 10.1111/j.1467-8624.2010.01495.x

19. Bazarov I.P., Gevorkyan E.V., Nikolaev P.N. Nonequilibrium thermodynamics and physical kinetics. Moscow: Moscow State University; 1989 (in Russian). ISBN 5-211-00351-9

20. Workstation "Medscanner BIORs". Available at: <http://www.biors.ru/static/up/files/medscanner-reports.pdf> (accessed 10 July 2020) (in Russian).

Информация об авторах:

Сергей Васильевич Шушков, зав. сектором, лаборатория перспективных исследований и новой техники, ООО «Перспективные исследования и технологии»; Институт тепло- и массообмена имени А.В.Лыкова НАН Беларуси; e-mail: shushkov_itmi@inbox.ru

Author information:

Sergey V. Shushkov, Head of the Scientific and Technical Sector, Laboratory of Advanced Research and New Technology, Advanced Research and Technology LLC; A.V.Lykov Institute of Heat and Mass Transfer of the National Academy of Sciences of Belarus; e-mail: shushkov_itmi@inbox.ru

Поступила 29.07.2020

Принята к печати 14.08.2020

Received July 29, 2020

Accepted August 14, 2020

УДК 616.151.514-056.7:616-08-039.34

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-77-86

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «АДВЕЙТ» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ А

В.В.Войцеховский¹, Т.В.Заболотских¹, Т.В.Шаранда², Т.В.Есенина³, И.П.Батурская², Е.А.Филатова³,
К.М.Мишкурова³, Н.А.Федорова³, Е.С.Сагирь²

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

²Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная
детская клиническая больница», 675005, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 108

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная
клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Ретроспективное изучение эффективности и безопасности применения препарата фактора VIII (FVIII) Адвейт® (Октоког альфа) для профилактического лечения и купирования острых эпизодов кровоточивости у пациентов с гемофилией А, проживающих в Амурской области. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное моноцентровое инициативное исследование результатов применения препарата «Адвейт», которое проводилось в рамках рутинной клинической практики (2017-2019 гг.). Созданы две группы сравнения, в каждую включены 14 больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии. Каждая группа состояла из 2 подгрупп: А – по 5 больных в возрасте старше 18 лет с наличием гемофилической артропатии, получающих третичную профилактику (1А – препаратом «Адвейт» и 2А – другими зарубежными препаратами FVIII); Б – по 9 пациентов в возрасте до 18 лет, без признаков необратимого поражения суставов, получающих первичную и вторичную профилактику (1Б – препаратом «Адвейт» и 2Б – другими зарубежными препаратами FVIII). В работе использовали результаты индивидуального собеседования и клинического осмотра больных гемофилией А, данные амбулаторных карт и дневников, которые вели пациенты или их родители и в которых фиксировались те или иные события в период профилактического лечения препаратами FVIII. **Результаты.** Препарат «Адвейт» при проведении как профилактической терапии, так и при купировании острых кровотечений, по эффективности не уступает другим концентратам FVIII. У пациентов подгруппы 1А (с наличием гемофилической артропатии) удалось снизить частоту кровотечений на 97% по сравнению с периодом, когда эти пациенты получали терапию «по требованию», что соответствует результатам в подгруппе 2А. Профилактическая терапия коммерческими препаратами FVIII, в том числе препаратом «Адвейт», начатая в детском возрасте, позволила избежать тяжелых, угрожающих жизни вариантов кровоточивости и развития ортопедической патологии. Терапия препаратом «Адвейт» пациентов с гемофилией А не сопровождалась развитием токсических, тромбогенных и иммуногенных реакций. **Заключение.** С учетом своей эффективности и безопасности препарат «Адвейт» может эффективно использоваться для профилактики и купирования острых кровотечений при гемофилии.

Ключевые слова: гемофилия А, геморрагический синдром, профилактическое лечение, Адвейт.

APPLICATION OF ADVATE® FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA A

V.V.Voytsekhovskiy¹, T.V.Zabolotskikh¹, T.V.Sharanda², T.V.Esenina³, I.P.Baturskaya², E.A.Filatova³,
K.M.Mishkurova³, N.A.Fedorova³, E.S.Sagir²

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Шаранда Т.В., Есенина Т.В., Батурская И.П., Филатова Е.А., Мишкурова К.М., Федорова Н.А., Сагирь Е.С. Применение препарата «Адвейт» для лечения больных гемофилией А // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 77–86. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-77-86

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Sharanda T.V., Esenina T.V., Baturskaya I.P., Filatova E.A., Mishkurova K.M., Fedorova N.A., Sagir E.S. Application of Advate® for the treatment of patients with hemophilia A. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):77–86 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-77-86

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

²Amur Regional Children's Clinical Hospital, 108 Oktyabr'skaya Str., 675005, Blagoveshchensk, Russian Federation

³Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. Aim. A retrospective study of the efficacy and safety of the use of the Advate® (Octocog alpha) factor VIII (FVIII) drug for the preventive treatment and reduction of acute bleeding episodes in patients with hemophilia A living in the Amur Region. **Materials and methods.** A retrospective observational monocentric initiative study of the results of the use of the Advate® was performed, which was carried out as part of routine clinical practice (2017-2019). Two comparison groups were formed; each included 14 patients with severe and moderate forms of hemophilia. Each group consists of 2 subgroups: A – 5 patients over the age of 18 years with hemophilic arthropathy, receiving tertiary prophylaxis (1A – with the Advate and 2A – with other foreign drugs FVIII); B – 9 patients under the age of 18 years, without signs of irreversible joint damage, receiving primary and secondary prophylaxis (1B – with Advate and 2B with other foreign drugs FVIII). The work used the results of an individual interview and clinical examination of patients with hemophilia A, data from outpatient records and diaries kept by patients or their parents and in which certain events were recorded during the period of prophylactic treatment with coagulation factor VIII (FVIII) drugs. **Results.** As a result of the study, data were obtained that the Advate during both prophylactic therapy and reduction of acute bleeding is not inferior in effectiveness to other FVIII concentrates. In patients of subgroup 1A (with the presence of hemophilic arthropathy), it was possible to reduce the frequency of bleeding compared to the period when these patients received therapy “on demand” by 97%, which corresponds to patients from subgroup 2A. Preventive therapy with commercial FVIII drugs, including Advate, started in childhood, made it possible to avoid severe, life-threatening options for bleeding and the development of orthopedic pathology. Advate therapy for patients with hemophilia A was not accompanied by the development of toxic, thrombogenic and immunogenic reactions. **Conclusion.** Advate® can be effectively used for the prevention and reduction of acute bleeding in patients with hemophilia.

Key words: hemophilia A, hemorrhagic syndrome, preventive treatment, Advate.

Гемофилия – наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания крови VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В) [1]. Основное клиническое проявление данного заболевания – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Тип наследования – X-сцепленный (болеют мужчины, а передатчики патологического гена – женщины) [2]. Причиной гемофилии является мутация

гена, кодирующего FVIII (Xq28) или гена, кодирующего FIX (Xq27) [2]. Гемофилия А (дефицит VIII фактора свертывания) составляет 80-85% от общего числа случаев гемофилии, гемофилия В (дефицит IX фактора) составляет 15-20% [1].

Различают тяжелую (менее 1% дефицитного фактора), среднетяжелую (1-5% фактора) и легкую (5-40% недостающего фактора) формы гемофилии.



А



Б

Рис. 1. Деформирующий артроз коленных суставов у больного гемофилией А, тяжелой степени. А – внешний вид, Б – рентгенограмма в прямой проекции: значительное сужение суставной щели, с наличием выраженной эксскавации суставной поверхности медиального мыщелка большеберцовой кости, ее перестройкой, краевыми костными разрастаниями, выраженная деформация суставных поверхностей.



А



Б

Рис. 2. Деформирующий артроз локтевого сустава у больного гемофилией А, тяжелой степени.



А



Б



В



Г

Рис. 3. Анкилозы обоих коленных суставов у больного гемофилией А, тяжелой степени. А, Б – внешний вид. В, Г – рентгенограммы: отсутствие суставной щели; переход структуры одной кости в другую; отсутствие изображения контуров суставных концов костей, образующих сустав; выраженный остеопороз.

Кровоизлияния в суставы (гемартрозы), спонтанные и посттравматические, способствуют развитию серьезного осложнения – гемофилической артропатии [3]. Частые кровоизлияния в крупные суставы, несущие основную опорную и двигательную функции (коленные, голеностопные, тазобедренные, локтевые, плечевые) являются причиной развития деформирующих артрозов и анкилозов этих суставов (рис. 1–3), инвалидизации пациентов. Обширные межмышечные,

внутримышечные, подкожные кровоизлияния могут приводить к анемизации пациентов и формированию т.н. «псевдоопухолей» [3]. Желудочно-кишечные, почечные, внутричерепные кровотечения и кровоизлияния являются угрожающими для жизни пациентов с гемофилией. У больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии формируется вторичный ревматоидный синдром Баркагана-Егоровой [4] (рис. 4).



А



Б

Рис. 4. Вторичный ревматоидный синдром Баркагана-Егоровой у больного гемофилией А, тяжелой степени. А – внешний вид; Б – рентгенограмма: выявляются все характерные признаки ревматоидного артрита – сужение суставных щелей межфаланговых суставов, эпифизарный остеопороз, узурация суставных поверхностей.

Появление современных препаратов – коммерческих концентратов факторов VIII и IX, значительно улучшило качество жизни больных гемофилией, по сравнению с периодом до 2005 года, когда в нашей стране они получали лечение по требованию криопреципитатом или свежезамороженной плазмой (ПСЗ) [5]. Цели современной терапии гемофилии: предотвращение развития хронической артропатии, тяжелых и жизнеугрожающих кровотечений, болевого синдрома, улучшение качества жизни [6]. Используют две программы лечения: по требованию (купирование/остановка кровотечения) и профилактическое лечение (систематическое введение концентратов дефицитного фактора свертывания крови с целью предотвращения развития кровотечений) [7]. В России в настоящее время используется профилактическое лечение больных тяжелой и средней степени тяжести формами гемофилии [1, 8].

Различают следующие варианты профилактики [9, 10]:

- первичная – начинается до развития любого повреждения сустава, до двухлетнего возраста и хотя бы до второго эпизода кровотечения, цель – предотвращение развития артропатий или жизнеугрожающих кровотечений;
- вторичная – начинается после начального повреждения сустава или серьезного кровотечения, цель – уменьшение частоты кровотечений, развития суставомышений, прогрессирования артропатий и жизнеугро-

жающих кровотечений;

- третичная – начинается во взрослом возрасте для предотвращения жизнеугрожающих кровотечений и уменьшения прогрессирования уже имеющейся артропатии, цель – приостановка клинических симптомов артропатий и предотвращение других осложнений.

Профилактическое лечение пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии позволило значительно уменьшить частоту кровотечений и наступление артропатии, по сравнению с терапией «по требованию» [5]. Эффективность профилактического лечения контролируется клинически – недопущение более двух спонтанных гемартрозов или четырех других кровотечений в год, и лабораторно – остаточный уровень фактора перед очередным введением должен быть не ниже 1% [11, 12]. Для пациента с гемофилией, передвигающегося при помощи кресла-каталки, достаточно 1% фактора, для пациента, проводящего день в активном движении – не менее 3%, и при занятии легкими видами спорта (бег, велосипед, плавание, теннис) – не менее 12% остаточного фактора свертывания [13]. При низкой остаточной активности факторов VIII или IX – менее 1%, риск развития спонтанных кровотечений очень высок [1, 13].

Препарат фактора свертывания крови VIII – Адвейт® (Октоког альфа) произведен методом рекомбинантной технологии в культуре овариальных клеток китайского хомячка, без добавления протеинов человеческого или животного происхождения в процессе

культивирования клеток, очистки или окончательного приготовления препарата. Адвейт® содержит рекомбинантный фактор свертывания крови VIII (октоког альфа), гликопротеин с аминокислотной последовательностью, аналогичной человеческому фактору VIII. При введении препарата пациентам, страдающим гемофилией, октоког альфа связывается с эндогенным фактором Виллебранда. Активированный фактор VIII действует как кофактор активированного фактора IX, ускоряя преобразование фактора X в активированный фактор X. Активированный фактор X способствует переходу протромбина в тромбин. Тромбин, в свою очередь, способствует переходу фибриногена в фибрин, что приводит к образованию сгустка. Клинические исследования препарата «Адвейт» в международной практике показали его высокую эффективность как для купирования острых эпизодов кровоточивости, так и для профилактического лечения [14].

Целью данного исследования явилось ретроспективное изучение эффективности и безопасности применения препарата «Адвейт» для профилактического лечения и купирования острых эпизодов кровоточивости у пациентов с гемофилией А, проживающих в Амурской области.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное моноцентровое инициативное исследование результатов применения препарата «Адвейт», которое проводилось в рамках рутинной клинической практики (2017-2019 гг.).

В каждую группу включено 14 больных гемофилией.

Критерии включения пациентов в исследование:

- тяжелая и среднетяжелая формы гемофилии А (активность FVIII менее 1 и 1-5%, соответственно);
- отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания;
- лечение препаратами FVIII в рамках федеральной программы «Семь нозологий».

Критерии не включения пациентов в исследование:

- наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией А);
- психические заболевания, тяжёлые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость;
- наличие ингибитора к FVIII;
- отказ пациента или его родителей от профилактического лечения.

Каждая группа была разделена на 2 подгруппы:

Группа 1.

Подгруппа 1А – пятеро больных с гемофилией А в возрасте старше 18 лет, наблюдающиеся в гематологическом отделении Амурской областной клинической больницы (АОКБ). Возрастной состав: старше 50 лет – 1 больной, 40-49 лет – 1 пациент, 30-39 лет – 2 человека, 20-29 лет – 1 больной. Эти пациенты в 2017-2019

гг. получали третичную профилактику препаратом «Адвейт». Тяжелая форма зарегистрирована у 3 больных, средней степени тяжести – у 2 пациентов. У всех больных данной когорты была зарегистрирована гемофилическая артропатия: деформирующие артрозы коленных (n=5), голеностопных (n=4), локтевых (n=4), плечевых (n=2), тазобедренных (n=2) суставов. У 1 пациента был поражен один сустав, у остальных – более двух. В анамнезе до начала поддерживающей терапии современными концентратами FVIII диагностировали: спонтанные и посттравматические межмышечные и внутримышечные гематомы – у всех больных; у 1 больного с тяжелой формой гемофилии А – забрюшинная гематома; желудочно-кишечные кровотечения у 3 больных; почечные – у 3 больных. Всем пациентам до 2005 г. в лечении использовали криопреципитат и/или ПСЗ. Аллергические реакции на криопреципитат были отмечены у 2 больных, на ПСЗ – у всех 5 пациентов (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, повышение температуры тела). В 2005-2016 гг. профилактическое лечение им проводилось другими препаратами FVIII. Вторичный ревматоидный синдром разной степени выраженности был установлен у 4 пациентов. Хронические вирусные гепатиты В и/или С были диагностированы у всех больных.

Подгруппа 1Б – девять больных гемофилией А в возрасте моложе 18 лет, наблюдающиеся в онкогематологическом отделении Амурской областной детской клинической больницы (АОДКБ), из них младше 10 лет – 5 больных и старше 10 лет – 4 пациента. Первично все дети были госпитализированы в отделение по факту кровотечения посттравматического или спонтанного: гематомы – 5 человек, гемартрозы – 3 больных, желудочно-кишечное кровотечение – 1 пациент. В стационаре у них была диагностирована тяжелая (n=2) или среднетяжелая (n=7) форма гемофилии А. Четверым пациентам профилактическое лечение препаратами FVIII было назначено сразу при первичной диагностике и у пяти больных – при наличии повторных эпизодов кровоточивости. В настоящее время все пациенты получают профилактическое лечение препаратом «Адвейт». У данной когорты больных отсутствовали антитела к гепатитам В и С, так как они до начала профилактического лечения препаратами FVIII не получали терапию «по требованию» ПСЗ и криопреципитатом.

Группа 2.

Подгруппа 2А – пятеро больных с гемофилией А в возрасте старше 18 лет, наблюдающиеся в гематологическом отделении АОКБ. Возрастной состав: старше 50 лет – 1 пациент, 40-49 лет – 2 больных, 30-39 лет – 2 человека. Эти пациенты получали третичную профилактику другими зарубежными концентратами фактора VIII (как плазменными, так и рекомбинантными). Тяжелая форма зарегистрирована у 3 больных и средней степени тяжести – у 2 пациентов. У всех больных данной когорты была зарегистрирована гемофилическая

артропатия: деформирующие артрозы коленных ($n=5$), голеностопных ($n=4$), локтевых ($n=5$), плечевых ($n=3$), тазобедренных ($n=2$) суставов. У всех было поражено более двух суставов. У одного больного сформировались анкилозы обоих коленных суставов, и с 10 летнего возраста он передвигается в кресле-каталке. В анамнезе до начала поддерживающей терапии современными концентратами FVIII диагностировали: спонтанные и посттравматические межмышечные и внутримышечные гематомы – у всех больных; у 2 пациентов с тяжелой формой гемофилии А – забрюшинные гематомы; желудочно-кишечные кровотечения у 3 больных; почечные – у двух человек. Всем пациентам до 2005 г. в лечении использовали криопреципитат и/или ПСЗ. Аллергические реакции на криопреципитат были отмечены у 3 больных, на ПСЗ – у всех 5 пациентов (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, повышение температуры тела). Вторичный ревматоидный синдром разной степени выраженности был диагностирован у всех участников исследования. Хронические вирусные гепатиты В и/или С были диагностированы у всех больных.

Подгруппа 2Б – девять больных гемофилией А в возрасте моложе 18 лет, наблюдающиеся в онкогематологическом отделении АОДКБ, из них – младше 10 лет – 4 пациента и старше 10 лет – 5 больных. Первично все дети были госпитализированы в отделение по факту кровотечения посттравматического или спонтанного: гематомы – 4 пациента, гемартрозы – 4 больных, полостное кровотечение – 1 пациент. В стационаре у них была диагностирована тяжелая ($n=6$) или среднетяжелая ($n=3$) форма гемофилии А. Шести пациентам профилактическое лечение было назначено сразу при первичной диагностике, и у трех больных – при наличии повторных эпизодов кровоточивости. В настоящее время все пациенты получают профилактическое лечение другими зарубежными препаратами FVIII (как плазменными, так и рекомбинантными). У данной когорты больных отсутствуют антитела к гепатитам В и С, т.к. они до начала профилактического лечения препаратами FVIII не получали терапию «по требованию» ПСЗ и криопреципитатом.

Использовалась шведская модель профилактики [1] – концентрат FVIII в дозе 20-40 МЕ/кг массы тела вводился каждый второй-третий день (2-3 раза в неделю), каждые 48 (тяжелая форма) и 72 (среднетяжелая форма) часа, в течение трех лет.

Основным критерием эффективности профилактического лечения являлась частота кровотечений за период наблюдения (планируемое количество должно составлять не более 2 случаев в год). Основным критерием эффективности лечения геморрагического эпизода являлось количество введений препарата для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его тяжести.

Методика оценки степени тяжести кровотечения [8]: легкое – несильные поверхностные кровотечения,

начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу; среднетяжелое – гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома; тяжелое – угрожающие жизни кровотечения (полостные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс.

Оценку безопасности исследуемого препарата проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препарата;
- частота аллергических реакций;
- частота тромбозомболических осложнений;
- частота возникновения патологических изменений общего и биохимического анализов крови, показателей жизненно важных функций (АД, ЧСС, ЧД, температура тела);
- подсчет пропущенных дней.

Разовую дозу препарата FVIII для купирования посттравматических или спонтанных кровотечений на фоне профилактического лечения рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII по формулам [8]:

при тяжелой форме: $X=M \times L \times 0,5$,

при среднетяжелой форме: $X=M \times (L-P) \times 0,5$,

где X – доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ), M – масса тела больного в кг, L – процент желаемого уровня фактора в плазме пациента, P – исходный уровень фактора у больного до введения препарата.

Критерии оценки ответа на лечение острого кровотечения соответствовали данным шкалы (WFH, 2012). Приверженность к лечению оценивалась на основании соблюдения пациентами назначенной разовой дозы и режима введения препарата в ходе профилактического лечения [15].

В работе использовали результаты индивидуального собеседования и клинического осмотра больных гемофилией А, данные амбулаторных карт и дневников, которые вели пациенты или их родители и в которых фиксировались те или иные события в период профилактического лечения препаратами FVIII в течение трех лет – 2017-2019 гг.

Результаты исследования и их обсуждение

Подгруппа 1А. До 2005 г. в период лечения «по требованию» криопреципитатом и/или ПСЗ обострения геморрагического синдрома спонтанные и посттравматические разной степени тяжести, в том числе тяжелые и жизнеугрожающие, отмечались: у одного пациента 1 раз в неделю и чаще (в среднем 52 эпизода в год), у одного больного – 1 раз в 2 недели (в среднем 25 эпизодов в год), у одного пациента – в среднем 1 раз в месяц (в среднем 12 эпизодов в год) и у двух больных среднетяжелой формой – в среднем 1 раз в 2 месяца (в среднем 6 эпизодов в год). В основном это были спонтанные и посттравматические внутримышечные и межмышечные гематомы, гемартрозы, в результате которых впоследствии сформировались деформирую-

щие артрозы, были диагностированы забрюшинные гематомы (1 человек); желудочно-кишечные кровотечения (3 пациента); почечные (3 больных). В этот период пациенты нуждались в стационарном лечении: с тяжелой формой заболевания от 6 до 10 раз в год, средне-тяжелой – 4 раза в год.

В 2017-2019 гг. при использовании препарата «Адвейт» для профилактического лечения кровотечения были отмечены у 2 пациентов, посттравматические – 6, и спонтанные – 3. Спонтанные кровотечения были связаны с нарушением приверженности к лечению, самостоятельным снижением дозы или уменьшением кратности введения препарата. Отмечены кровоизлияния в суставы легкой и средней степеней тяжести. Суставы, в которые произошли кровотечения: левый коленный (n=2), правый коленный (n=1), левый голеностопный (n=1), правый голеностопный (n=2), левый локтевой (n=1), правый локтевой (n=1), правый плечевой (n=1). Эти кровотечения не требовали госпитализации в стационар и купировались амбулаторно. Кровотечения у этих пациентов отмечались 1-2 раза в год, из них спонтанные – не более 1 раза в год. Длительность кровотечений составляла от 1 до 3 дней. Пять эпизодов кровотечений продолжались 1 день, три – 2 суток и один – 3 суток. Все эпизоды кровоточивости, как спонтанные, так и посттравматические не требовали госпитализации и были купированы больными самостоятельно в домашних условиях. Для купирования кровотечений препарат «Адвейт» применяли в разовых дозах от 2000 до 3000 МЕ с кратностью от 1 до 6 введений.

Таким образом, если в период лечения «по требованию» ПСЗ и криопреципитатом у этих пяти пациентов в год регистрировался в среднем 101 эпизод кровоточивости разной степени тяжести, в т.ч. тяжелые и угрожающие их жизни кровотечения, то при использовании препарата «Адвейт» частоту кровотечений у этих больных удалось снизить в среднем до 3 случаев в год (легкой и средней степеней тяжести), то есть на 97%, а так же значительно снизить потребность в стационарном лечении.

Подгруппа 2А (пациенты в возрасте старше 18 лет, получающие третичную профилактику другими зарубежными концентратами FVIII). До 2005 г. в период лечения «по требованию» криопреципитатом и ПСЗ обострения геморрагического синдрома спонтанные и посттравматические разной степени тяжести отмечались: у одного пациента 1 раз в неделю и чаще (в среднем 52 эпизода в год), у двух – 1 раз в 2 недели (в среднем 25 эпизодов в год), и у двух больных средне-тяжелой формой – в 1 раз в 2 месяца (в среднем 6 эпизодов в год). В основном это были спонтанные и посттравматические внутримышечные и межмышечные гематомы, гемартрозы, в результате которых впоследствии сформировались деформирующие артрозы и в одном случае – анкилоз обоих коленных суставов; были диагностированы забрюшинные гематомы (2 че-

ловека); желудочно-кишечные кровотечения (3 пациента); почечные (2 больных). Потребность в стационарном лечении кровотечений в то время составляла: при тяжелой форме от 8 до 10 госпитализаций в год, при средне-тяжелой – 4 госпитализации в год.

В 2017-2019 гг. при использовании других зарубежных препаратов FVIII кровотечения были отмечены у 3 пациентов, посттравматические – 5, и спонтанные – 5. В двух случаях 2 пациента, получавшие другие зарубежные препараты фактора VIII, были госпитализированы в стационар с целью купирования тяжелого геморрагического синдрома, полученного в драке; в этих ситуациях кроме гемартрозов отмечали межмышечные, внутримышечные, параорбитальные гематомы. Во всех остальных случаях имели место кровоизлияния в суставы легкой и средней степеней тяжести: левый коленный (n=1), правый коленный (n=1), левый голеностопный (n=2), правый голеностопный (n=1), левый локтевой (n=1), правый локтевой (n=1). Эти кровотечения не требовали госпитализации в стационар были купированы амбулаторно.

Спонтанные кровотечения у данных пациентов были отмечены не более 2 раз в год и так же были связаны с нарушением приверженности к лечению. Длительность кровотечений составляла от 1 до 3 дней. Пять эпизодов кровотечений продолжались 1 день, три – 2 суток и два (полученных в драке) – 3 суток.

Для купирования кровотечений препараты FVIII применяли в дозах от 2000 до 5000 (тяжелая травма) МЕ с кратностью от 1 до 8 введений.

При использовании зарубежных препаратов фактора VIII так же удалось добиться эффективного клинического контроля – не более 2 спонтанных гемартрозов или других кровотечений в год. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и ПСЗ, у них отмечалось в общем количестве 114 эпизодов кровоточивости в год. В настоящее время, при проведении профилактического лечения концентратами FVIII, у тех же пяти больных было зафиксировано только 1-2 эпизода кровоточивости в год, то есть их количество уменьшилось на 98%. Так же значительно снижена потребность в госпитализациях таких пациентов в стационар.

Таким образом, сделано заключение о том, что третичная профилактика у взрослых больных гемофилией А очень эффективна и позволяет значительно снизить как потребность в госпитализации, так и частоту эпизодов кровоточивости. Препарат «Адвейт» по эффективности не уступает другим препаратам FVIII, как при проведении третичной профилактики, так и для купирования острых эпизодов кровоточивости.

Среди пациентов из *подгруппы 1Б* на фоне профилактического лечения препаратом «Адвейт» за последние 3 года (2017-2019) не было зарегистрировано ни одного случая спонтанного кровотечения. Посттравматические кровотечения отмечены в трех случаях у 2 пациентов – гематомы легкой (2) и средней (1) степени

тяжести, они были купированы родителями пациентов самостоятельно одним-двумя введениями препарата и не требовали госпитализации в стационар. Для купирования одного эпизода кровотечения использовали от 1500 до 3000 МЕ препарата. Ни у одного из этих пациентов не развилось необратимое поражение суставов.

Среди пациентов из *подгруппы 2Б* спонтанные кровотечения отмечены только у одного больного – 3 в течение трех лет, гематомы легкой и средней степени тяжести и один эпизод гемартроза, что, по всей вероятности, связано с низкой приверженностью к лечению родителей пациента (12 лет). Однократно потребовалась госпитализация в стационар. Доза для однократного введения составляла 2000-5000 МЕ FVIII, курсовая доза – 30000-40000 МЕ. У 2 пациентов в двух случаях отмечены посттравматические гематомы легкой (1) и средней (1) степеней тяжести, которые были купированы в амбулаторных условиях одним-двумя введениями препарата, на одно введение – 2000-3000 МЕ FVIII. Так же как и в *подгруппе 1Б* ни у одного пациента не развилось необратимое поражение сустава.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что профилактическая терапия коммерческими препаратами FVIII, в том числе препаратом «Адвейт», начатая в детском возрасте, позволяет избежать тяжелых, угрожающих жизни вариантов кровоточивости и развития ортопедической патологии.

Терапия препаратами FVIII, в том числе препаратом «Адвейт», пациентов обеих групп с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А не сопровождалась развитием токсических, тромбогенных и иммуногенных реакций.

Выводы

1. Анализ результатов профилактического лечения препаратом «Адвейт» больных гемофилией А в Амурской области показал, что по эффективности он не уступает другим зарубежным препаратам FVIII и может эффективно использоваться для профилактики кровотечений при данном заболевании.

2. Применение препарата «Адвейт» в стандартных лечебных дозах быстро и эффективно купирует геморагические осложнения, развившиеся у больных гемофилией А.

3. У пациентов с гемофилией А, применявших «Адвейт», не зарегистрировано тяжелых аллергических реакций, токсических и тромбогенных осложнений.

4. При использовании профилактического лечения больных гемофилией А тяжелой и среднетяжелой формами отмечено уменьшение количества спонтанных кровотечений на 97-98% по сравнению с терапией «по требованию» и, соответственно, улучшение качества жизни.

5. Профилактическую терапию препаратами FVIII следует назначать как можно раньше, что позволит избежать тяжелых, угрожающих жизни вариантов кровоточивости и развития ортопедической 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. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии // Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови (сборник статей: в 2-х т.) / под ред. В.Г.Савченко. М.: Практика, 2018. Т.1. С.333–358. ISBN 978-5-89816-164-4
2. Мамаев А.Н. Коагулопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 260 с. ISBN: 978-5-9704-2099-7
3. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед, 2006. 215 с. ISBN: 5-88107-041-0
4. Баркаган З.С. Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза // Руководство по гематологии / под ред. А.И.Воробьева, изд. 3-е. М.: Ньюдиамед, 2005. Т.3. С.45–73.
5. Зозуля Н.И. Терапия гемофилии А – от прошлого до наших дней // Лечение и профилактика. 2019. Т.9, №4. С.72–78.
6. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K., Gringeri A., Lassila R., Schramm W., Thomas A., Ingerslev J.; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care // Haemophilia. 2008. Vol.14, №2. P. 361–74. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x
7. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., Key N.S., Kitchen S., Llinas A., Ludlam C.A., Mahlangu J.N., Mulder K., Poon M.C., Street A. Guidelines for the management of hemophilia // Haemophilia. 2013. Vol.19, №1. P.1–47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
8. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С., Андреев Ю.Н., Бувеч Е.И., Кудрявцева Л.М., Копылов К.Г., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Мамонтов В.Е., Селиванов Е.А., Шарыгин С.Л., Вдовин В.В., Свиринов П.В., Жулев Ю.А., Воробьев П.А., Лукьянцева Д.В. Протокол ведения больных «Гемофилия» // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2006. №3. С.18–74.
9. Fischer K., Van der Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P., Roosendaal G., Prejs R., De Kleijn P., Grobbee D.E., Van den Berg M. The Effects of Postponing Prophylactic Treatment on Long-Term Outcome in Patients With Severe Hemophilia // Blood. 2002. Vol.99, №7. P.2337–2341. doi: 10.1182/blood.v99.7.2337

10. Fischer K., Astermark J., van der Bom J.G., Ljung R., Berntorp E., Grobbee D.E., van den Berg H.M. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen // *Haemophilia*. 2002. Vol.8. №6. P.753–760. doi: 10.1046/j.1365-2516.2002.00694.x
11. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D., Riske B., Hacker M.R., Kilcoyne R., Ingram J.D., Manco-Johnson M.L., Funk S., Jacobson L., Valentino L.A., Hoots W.K., Buchanan G.R., DiMichele D., Recht M., Brown D., Leissinger C., Bleak S., Cohen A., Mathew P., Matsunaga A., Medeiros D., Nugent D., Thomas G.A., Thompson A.A., McRedmond K., Soucie J.M., Austin H., Evatt B.L. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol.357, №6. P.535–544. doi: 10.1056/NEJMoa067659
12. Collins P.W., Bjorkman S., Fischer K., Blanchette V.S., Oh M., Schroth P., Fritsch S., Casey K., Spotts G., Ewenstein B.M. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol.8, №2. P.269–275. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03703.x
13. De Moerloose P., Fischer K., Lambert T., Windyga J., Batorova A., Lavigne-Lissalde G., Rocino A., Astermark J., Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia // *Haemophilia*. 2012. Vol.18. №3. P.319–325. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02671.x
14. Khair K., Mazzucconi M.G., Parra R., Santagostino E., Tsakiris D.A., Hermans C., Oldenburg J., Spotts G., Steinitz-Trost K., Gringeri A. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) // *Haemophilia*. 2018. Vol.24, №1. P.85–96. doi: 10.1111/hae.13361
15. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Esenina T.V., Suslova Yu.V. Individual therapy of patients with hemophilia // *The 15th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings.* Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2018. P.1–2.

REFERENCES

1. Zozulya N.I., Kumskova M.A. The protocol for the diagnosis and treatment of hemophilia. In: Algorithms for the diagnosis and treatment of diseases of the blood system / ed. V.G.Savchenko. Moscow: Praktika; 2018 (Vol.1):333–358 (in Russian). ISBN 978-5-89816-164-4
2. Mamaev A.N. Coagulopathy. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-2099-7
3. Andreev Yu.N. Many-sided hemophilia. Moscow: N'yudiamed; 2006 (in Russian). ISBN: 5-88107-041-0
4. Barkagan Z.S. Hereditary disorders of coagulation hemostasis. Guide to hematology, 3rd edition / ed. A.I.Vorob'ev. Moscow: N'yudiamed; 2005 (Vol.3):45–73 (in Russian).
5. Zozulya N.I. Hemophilia a therapy – from the past to the present day. *Lechenie i profilaktika* 2019; 9(4):72–78 (in Russian).
6. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K., Gringeri A., Lassila R., Schramm W., Thomas A., Ingerslev J.; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14(2):361–74. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01625.x
7. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., Key N.S., Kitchen S., Llinas A., Ludlam C.A., Mahlangu J.N., Mulder K., Poon M.C., Street A. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1):1–47. doi: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
8. Vorobev A.I., Plyushch O.P., Barkagan Z.S., Andreev Yu.N., Buevich E.I., Kopylov K.G., Vdovin V.V., Svirin P.V., Vorobev P.A., Lukyantseva D.V. Protocol for patients' management "Hemophilia". *Problemy stsndartizatsii v zdra-vookhranении* 2006; 3:18–74 (in Russian).
9. Fischer K., Van der Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P., Roosendaal G., Prejs R., De Kleijn P., Grobbee D.E., Van den Berg M. The Effects of Postponing Prophylactic Treatment on Long-Term Outcome in Patients With Severe Hemophilia. *Blood* 2002; 99(7):2337–2341. doi: 10.1182/blood.v99.7.2337
10. Fischer K., Astermark J., van der Bom J.G., Ljung R., Berntorp E., Grobbee D.E., van den Berg H.M. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002; 8(6):753–760. doi: 10.1046/j.1365-2516.2002.00694.x
11. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D., Riske B., Hacker M.R., Kilcoyne R., Ingram J.D., Manco-Johnson M.L., Funk S., Jacobson L., Valentino L.A., Hoots W.K., Buchanan G.R., DiMichele D., Recht M., Brown D., Leissinger C., Bleak S., Cohen A., Mathew P., Matsunaga A., Medeiros D., Nugent D., Thomas G.A., Thompson A.A., McRedmond K., Soucie J.M., Austin H., Evatt B.L. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(6):535–544. doi: 10.1056/NEJMoa067659
12. Collins P.W., Bjorkman S., Fischer K., Blanchette V.S., Oh M., Schroth P., Fritsch S., Casey K., Spotts G., Ewenstein B.M. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(2):269–275. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03703.x

13. De Moerloose P., Fischer K., Lambert T., Windyga J., Batorova A., Lavigne-Lissalde G., Rocino A., Astermark J., Hermans C. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18(3):319–325. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02671.x
14. Khair K., Mazzucconi M.G., Parra R., Santagostino E., Tsakiris D.A., Hermans C., Oldenburg J., Spotts G., Steinitz-Trost K., Gringeri A. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database). *Haemophilia* 2018; 24(1):85–96. doi: 10.1111/hae.13361
15. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Esenina T.V., Suslova Yu.V. Individual therapy of patients with hemophilia. In: The 15th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine; 2018. pp.1–2.

Информация об авторах:

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

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

Татьяна Владимировна Шараанда, врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница»; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Татьяна Владимировна Есенина, врач-гематолог, заведующая гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Ирина Петровна Батурская, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница»; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

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

Кристина Михайловна Мишкурова, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Наталья Анатольевна Федорова, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Елена Сергеевна Сагирь, врач гематологического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница»; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Author information:

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

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

Tatiana V. Sharanda, MD, Hematologist, Head of Department of Hematology, Amur Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Tatiana V. Esenina, MD, Hematologist, Head of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Irina P. Baturskaya, MD, Hematologist, Amur Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

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

Kristina M. Mishkurova, MD, Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Natalia A. Fedorova, MD, Hematologist, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Elena S. Sagir, MD, Hematologist, Amur Regional Children's Clinical Hospital; e-mail: AODKB@amurzdav.ru

Поступила 23.06.2020
Принята к печати 06.07.2020

Received June 23, 2020
Accepted July 06, 2020

УДК (616.248+613.24):575.22]616-053.4/-7

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-87-98

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *ADRB2* У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

Р.С.Телепнёва, Г.П.Евсеева, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Особенности клинического течения бронхиальной астмы (БА) у детей с ожирением позволили выделить особый фенотип, когда наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение БА, что может служить критерием, прогнозирующим худший ответ на терапию астмы. БА, как и ожирение, признаны классическим примером мультифакториальных заболеваний, в основе которых лежит достаточно сложная генная сеть. Исследование генетической основы обоих этих сложных признаков и привязка их к фенотипу БА должно способствовать нашему пониманию общей генетической основы данных патологических расстройств. **Цель.** Обзор литературы, содержащей результаты исследований об имеющихся генах-кандидатах, совпадающие между астмой и ожирением для представления современного состояния вопроса, понимания направления исследований и нерешенных проблем. **Материалы и методы.** Осуществлен анализ публикаций, содержащих результаты исследования влияния полиморфизмов гена *ADRB2* на течение БА у пациентов с ожирением. **Результаты.** Данные анализа литературы по этой проблеме достаточно противоречивы. Подчеркивается, что сила связи между наличием полиморфизмов генов предрасположенности не всегда достаточна, чтобы объяснить взаимосвязь между БА и ожирением, что оставляет много не до конца решенных вопросов, требующих дальнейшего изучения. **Заключение.** Проведенный анализ генетических маркеров БА и ожирения указывает на необходимость комплексного подхода к проведению исследований, что будет способствовать совершенствованию и оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, ожирение, полиморфизм генов.

ADRB2 GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH ASTHMA AND OBESITY

R.S.Telepneva, G.P.Evseeva, E.B.Nagovitsina, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko

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

SUMMARY. Introduction. The peculiarity of the clinical course of asthma in obese children allowed to identify a special phenotype, when the presence and severity of obesity determine a more severe course of asthma, which can serve as a criterion for predicting the worst response to asthma therapy. Asthma, like obesity, is recognized as a classic example of multi-factorial diseases, which are based on a fairly complex gene network. Investigating the genetic basis of both of these complex traits and linking them to the asthma phenotype should improve our understanding of the overall genetic basis of these pathological disorders. **Aim.** Review of the literature containing research data on available candidate genes that match asthma and obesity to present the current state of the issue, understand the direction of research, and solve problems. **Materials and methods.** The analysis of publications containing the results of the study of the effect of *ADRB2* gene polymorphisms on the course of asthma in obese patients was carried out. **Results.** The analysis data shows that in general, the literature data on this problem is contradictory. It is emphasized that the strength of the relationship between the presence of predisposition gene polymorphisms is not always sufficient to explain the relationship between asthma

Контактная информация

Регина Сергеевна Телепнёва, очный аспирант, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: pupykin84@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Regina S. Telepneva, Postgraduate student, 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: pupykin84@mail.ru

Для цитирования:

Телепнёва Р.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Полиморфизм гена *ADRB2* у детей с бронхиальной астмой и ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 77. С. 87–98. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-87-98

For citation:

Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsina E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. *ADRB2* gene polymorphism in children with asthma and obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):87–98 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-87-98

and obesity, which leaves many unresolved issues that require further study. **Conclusion.** The analysis of genetic markers of asthma and obesity indicates the need for a comprehensive approach to research, which will contribute to the improvement and optimization of diagnostic and therapeutic measures.

Key words: children, asthma, obesity, gene polymorphism.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний легких у детей. Важной проблемой в настоящее время является достижение контроля над симптомами и факторами риска обострения болезни. Астма характеризуется обратимой обструкцией дыхательных путей, повышенной гиперчувствительностью бронхов и хроническим воспалением. Тем не менее, общепризнанно, что БА неоднородна в отношении основных клинических и воспалительных фенотипов [1].

Наряду с изучением основного механизма развития БА стали привлекать внимание факторы, усугубляющие риск развития болезни и частоту обострений при воздействии причинного фактора. К числу таких факторов относятся данные о том, что увеличивается число пациентов, страдающих одновременно астмой и ожирением, что оказывает влияние на тяжесть течения БА [2–4].

Изучение распространенности ожирения показало, что оно характерно для 62% пациентов с БА ($\chi^2=7,57$; $p=0,006$) [5]. В исследовании С.А.Прибылова и соавт. доля мужчин среди лиц с избыточной массой тела и ожирением составила 41,7%, женщин – 81% [6]. Одновременное увеличение распространенности этих двух патологий может быть как случайным, так и иметь общие предрасполагающие и определяющие факторы и/или причинно-следственные связи [7, 8]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ожирение повышает риск развития характерной БА даже при умеренном увеличении веса [9]. Имеются доказательства, что ожирение повышает риск развития астмы у взрослых в 1,82 раза (95%CI, 1,47-2,25), а у детей – в 1,98 (95%CI, 0,71-5,52) [10]. Пациенты, страдающие ожирением, чаще имели постоянные симптомы БА (OR=1,66; 95%CI, 1,09-2,54), у них преобладала тяжелая персистирующая астма по сравнению с теми, кто имел нормальный индекс массы тела (OR=1,42; 95%CI, 1,05-1,90), также была увеличена потребность в использовании любого препарата для контроля астмы (OR=1,37; 95%CI, 1,01-1,85) [11]. Показано, что ожирение часто предшествует БА и почти в 2 раза увеличивает риск ее развития за счет изменения вентиляционной функции легких, снижения дыхательного объема, и других патогенетических механизмов [2, 10].

Особенности клинического течения астмы у лиц с ожирением позволили выделить особый фенотип – БА в сочетании с ожирением, когда наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение астмы и считают трудной для лечения [6, 10, 12, 13]. Хотя точная природа этой ассоциации остается неясной, многие исследователи предполагают, что ожи-

рение увеличивает риск возникновения БА и изменяет распространенную астму в сторону более трудно контролируемого фенотипа, что делает необходимой разработку специального терапевтического подхода при лечении больных с особым феноменом «астма-ожирение» [14–16]. Использование кластерного анализа для определения вклада ожирения и связанных с ним переменных в фенотип БА показало, что фенотип астмы не является однородным у лиц с ожирением, однако позволило выделить фенотип тяжелой БА, которая характеризуется поздним началом, большей распространенностью среди женщин, страдающих ожирением и имеющих незозинофильное воспаление дыхательных путей [17].

У детей данный фенотип астмы существенно зависит от выраженности гиперплазии жировой клетчатки. Отмечено существенное повышение соотношения показателей ОФВ₁ к ФЖЕЛ при снижении массы тела даже на 10%, при этом подавляется воспаление и гиперреактивность бронхов. Установлено принципиальное отличие гиперплазии жировой ткани у детей и взрослых при ожирении: у детей до 12 лет адипоциты способны к делению и увеличение объема жировой ткани дополняется увеличением их числа. Предполагается, что это одна из причин наличия тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм БА у людей, страдающих ожирением с детства [18, 19].

Однако некоторые авторы не выделяют наличие ожирения в отдельный фенотип и считают, что необходимы дальнейшие исследования, основанные на более полных характеристиках заболевания [20, 21].

Оба процесса являются хроническими, сложными и многофакторными по своей природе, относятся к так называемым мультифакторным заболеваниям [22]. Ключевая роль в этой теории отводится генетической предрасположенности человека к развитию заболевания и в настоящее время пристальное внимание исследователей уделено поиску генов предрасположенности и вовлеченности их в патогенез астмы, взаимосвязи их полиморфизмов с различными компонентами данного фенотипа заболевания, в формирование индивидуального ответа на действие лекарственных препаратов, и является подходом к разработке их персонализированного назначения [2, 4, 23, 24].

Исследования молекулярно-генетических основ БА позволили верифицировать несколько групп генов-кандидатов, играющих важную роль в ее развитии и фенотипических проявлениях. Показано, что имеются генетические составляющие, частично совпадающие у пациентов с астмой и ожирением в области хромосом 2p, 5q, 6p, 11q13 и 12q5,8,9, что позволяет предположить общую генетическую предрасположенность [10,

19].

Одним из изученных в отношении патогенеза БА и вариабельности ответа на проводимую терапию является ген рецепторных молекул β_2 -адренорецептора (*ADRB2*), который находится в области 5-й хромосомы (5q31). В настоящее время известно три типа (β_1 , β_2 , β_3) рецепторов, из которых в легочной ткани доминируют β_2 -адренорецепторы. В кодирующей части гена *ADRB2* выявлено 12 полиморфизмов. Некоторые из них приводят к изменениям аминокислотной последовательности внутри гена и заключаются в замене аргинина на глицин в аминокислотной позиции 16 (*Arg16*→*Gly16*), глутамин на глутаминовую кислоту (*Gln27*→*Glu27*) и треонина на изолейцин (*Thr164*→*Ile164*), что ведет к различию в содержании кодируемых им белков. Эти изменения могут быть связаны с различными фенотипами, связанными с астмой, включая снижение легочной функции и плохую бронходилататорную реакцию на β_2 -адренергические агенты [25]. В настоящее время показано, что наибольшее влияние на фенотипические проявления заболевания оказывают полиморфизмы *Arg16Gly* и *Gln27Glu*. В клинических исследованиях показано, что эти аллельные варианты действуют как модификаторы заболевания у пациентов с астмой [1, 6, 13, 14, 25, 26].

По данным исследований мутация в гене *ADRB2* у детей с БА встречалась в 2 раза чаще по *Arg16Gly* и в 3 раза чаще по *Gln27Glu*, чем у практически здоровых детей, что оказывает влияние на механизм естественного функционирования β_2 -адренергического рецептора и играет важную роль в распространенности и тяжести астмы и является потенциальным инструментом для анализа риска в популяции [22, 24, 27].

По данным M.E.March et al. [28] полиморфизм с аминокислотной заменой *Gln27Glu* ведет к снижению количества рецепторов на поверхности клеток бронхов после взаимодействия с β_2 -агонистами и влияет на развитие, степень тяжести и уровень контроля БА. При этом имеются данные [1, 25], что значение имеет как наличие каждого полиморфизма в отдельности, так и совместного гаплотипа. J.W.Holloway et al. [29] пришли к выводу, что с тяжелым течением астмы, напротив, связан полиморфизм *Arg16Gly*.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *Arg16Gly* с данными спирометрии установил ассоциацию ДНК-локуса с умеренным снижением ОФВ₁. У пациентов со значениями ОФВ₁ 60-80% чаще, чем в контрольной группе, выявлялся аллель *ADRB2**16*Arg* (49,04%; $\chi^2=4,14$; $p=0,04$; OR=1,59; 95%CI, 1,02-2,50). Частота аллеля *ADRB2**16*Gly* в выборке больных была ниже и составила 50,96%, по сравнению с контролем (62,33%; OR=0,63; 95%CI, 0,40-0,98). Гомозиготный генотип *ADRB2**16*Gly/Gly* у больных (23,08%) определялся реже, чем в контрольной группе индивидов (37,33%), но отличия не достигли уровня статистической значимости ($\chi^2=3,51$; $p=0,06$) [26].

Мета-анализ возможной связи полиморфизмов в гене *ADRB2* с фенотипами БА, проведенный D.G.Contopoulos-Ioannidis et al. [30] показал, что аллель *Gly16* не связан с астмой и бронхиальной гиперчувствительностью, однако выявил сильную связь *Gly16* с ночной астмой (OR=2,20; 95%CI, 1,56-3,11) и менее сильную ассоциацию – с тяжелой формой астмы (OR=1,42; 95%CI, 1,04-1,94). Более того, гомозиготы *Gly16* имели гораздо более высокий риск развития ночной астмы (OR=5,15; 95%CI, 2,44-10,84) и более тяжелого течения БА (OR=2,84; 95%CI, 1,62-4,96), чем гомозиготы *Arg16* [30].

Н.В.Васильковский и соавт. [31], исследуя полиморфизмы гена β_2 -адренорецептора и их роль в нарушении функции легких при atopической БА установил 6 одонуклеотидных замен гена *ADRB2* (46A/G, 79C/G, 100G/A, 235G/A, 252G/A, 396C/T), 4 из которых (46A/G, 79C/G, 100G/A, 235G/A) могут приводить к изменению аминокислотной последовательности β_2 -адренорецептора и оказывать влияние на функциональные показатели при atopической БА. Так, аллель 46G гена *ADRB2* ассоциировался с тяжелой atopической БА, увеличением частоты дневных и ночных симптомов заболевания, усилением бронхиальной гиперреактивности и лабильности бронхов, а аллель 79G связан с противоположными патогенетическими эффектами. Гаплотип 46G/79C гена *ADRB2* ассоциировался с более тяжелым течением заболевания, с усилением бронхиальной гиперреактивности и лабильности бронхов, с повышенной частотой дневных и ночных симптомов. По данным исследования, наследование 46A/79C-гаплотипа гена β_2 -адренорецептора у больных atopической БА ассоциировано с легкой формой заболевания и оказывает протективное влияние на развитие бронхиальной гиперреактивности [31].

Литературные данные свидетельствуют о большом значении роли полиморфных вариантов rs1042713 (*Arg16Gly*) и rs1042714 (*Gln27Glu*) гена β_2 -адренорецептора *ADRB2* в патогенезе астмы. В двух независимых клинических исследованиях у гомозигот по *Arg16* отмечалось снижение максимальной скорости выдоха в отличие от гомозигот по *Gly16* [19, 23].

Тем не менее, имеются противоречивые данные о роли одонуклеотидных замен (SNP) *ADRB2* в восприимчивости и проявлении астмы. Так, M.D'Amato et al. считают, что полиморфизмы β_2 -адренергического рецептора не связаны с астмой как таковой, а связаны с гиперчувствительностью бронхов [32], а обнаруженные значительные связи между *ADRB2 Arg/Gly16* и астмой в азиатской популяции, не подтвердились результатами исследований других авторов [33, 34].

Исследования C.Isaza et al. [35] свидетельствуют о том, что у школьников-метисов Колумбии полиморфизмы *Arg16Gly* и *Gln27Glu* не являются маркерами восприимчивости или тяжести астмы и не влияют на экспрессию гена *ADRB2* во время специфической те-

рапии.

Исследования, проведенные на территории Республики Башкортостан, также не установили ассоциации полиморфного варианта *Gln27Glu* гена *ADRB2* с развитием БА, хотя обнаружили ассоциацию аллеля *ADRB2*16Arg* полиморфного варианта *Arg16Gly* с умеренным снижением ОФВ₁ [26, 36]. Однако позже проведенный метаанализ ассоциации между тремя *ADRB2* ген SNP (rs1042713, rs1042714 и rs1042711) показал, что полиморфизм rs1042714 (*Gln27Glu*) является важным генетическим защитным фактором для снижения риска развития астмы, особенно у детей [37].

Многие авторы считают что, скорее всего, полиморфизмы *ADRB2* при астме не являются этиологическими факторами. Однако они могут влиять на тяжесть заболевания и клинический ответ на введение β_2 -агонистов и, оценивая генотип *ADRB2*, можно прогнозировать клиническое течение БА, ответ на длительное применение препаратов. Так как β -адренорецепторы участвуют в регуляции тонуса мышц дыхательных путей, они являются фармакологической мишенью действия различных лекарственных препаратов и функционирование рецептора во многом зависит от целостности структуры его аминокислотной последовательности, нарушение которой в результате мутации гена приводит к значительным конформационным и структурным изменениям, влияющим на его работу. Исследования показывают, что у 70-80% больных БА имеют место различные ответы на действие противоастматических лекарственных препаратов, а у 5-10% пациентов отмечаются неконтролируемые симптомы заболевания и частые рецидивы обострений [23, 38].

Агонисты β_2 -адренергических рецепторов – часто используемые при лечении БА бронходилататоры, поэтому существует значительный интерес к полиморфизмам *ADRB2* как модификаторам бронходилататорных реакций, и значительная часть исследований направлена на изучение влияния однонуклеотидных замен в гене на бронходилатационную терапию [39].

E.Israel et al. [40] установили, что у больных БА с генотипом *Arg/Arg*, длительно получавших аэрозольную терапию β -агонистами, зафиксировано постепенное снижение потока воздуха перед приемом медикаментов, тогда как у пациентов с генотипом *Gly/Gly* таких изменений не отмечено. Полученные данные показывают, что генотип *Arg/Arg* может выявлять пациентов с риском развития побочных эффектов регулярной терапии β -агонистами, а сами больные могут быть кандидатами для альтернативной терапии.

Однако в других исследованиях установлено, что *Gly16*-форма рецептора существенно быстрее деградирует при действии β_2 -агонистов по сравнению с *Arg16*, поэтому больные астмой, находящиеся на терапии препаратами этой группы, быстро становятся нечувствительными к ней и нуждаются в лечении стероидами [41]. Сходные данные получены и для *Glu27* – эта форма рецептора более устойчива к действию β_2 -аго-

нистов по сравнению с *Gln27*, поэтому больные БА, гомозиготные по *Glu27*, отличаются сниженной степенью реактивности бронхов [42].

Еще в одном генотип-стратифицированном перекрестном исследовании гомозиготы по *Gly16* и *Arg16* были рандомизированы в группы, получавшие регулярное лечение альбутеролом или плацебо. У гомозигот по *Gly16* наблюдалось повышение максимальной скорости выдоха (МСВ) при регулярном использовании альбутерола. У гомозигот по *Arg16* не было изменений МСВ при регулярном применении альбутерола, но отмечалось увеличение МСВ при применении альбутерола в режиме «по потребности» [40]. Кроме того, у гомозигот по *Gly16* регулярное использование альбутерола способствовало снижению выраженности симптомов БА и уменьшению потребности в терапии, в то время как у гомозигот по *Arg16* наблюдалось ухудшение этих показателей. У гомозигот по *Arg16* развиваются серьезные нежелательные побочные эффекты при регулярном лечении антагонистами короткого действия, в связи с чем не рекомендуется назначение их на регулярной основе всем больным БА.

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что у носителей мутации *Gly16* в сравнении с *Arg16* отмечается более выраженное снижение количества β_2 -рецепторов в бронхах в ответ на стимуляцию β_2 -агонистом [9, 40]. По этой причине у гомозигот с полиморфизмом *Gly16Arg* в 5 раз чаще, а у гетерозигот – в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект при применении короткодействующих β_2 -агонистов по сравнению с лицами, не имеющими этой мутации [23, 43]. K.Blaked, J.Lima [44] считают, что дети с БА, имеющие генотип *ADRB2 Arg16Arg* могут подвергаться большему риску серьезных побочных эффектов, чем взрослые.

Участие в формировании фенотипа с тяжелым течением БА и толерантностью к лечению исследователи связывают с аллелем *Gly16* (генотипы *Arg/Gly* и *Gly/Gly*) *ADRB2*, а генотип *ADRB2 Arg16Arg* – с благоприятным терапевтическим ответом на β_2 -агонисты у детей с БА, который был наиболее выражен у детей афроамериканского происхождения [45]. Аналогичные результаты получены в отечественном исследовании в результате обследования 208 детей с различными формами атопической БА. Выявлена ассоциация генотипа *Gly16Gly* гена *ADRB2* с недостаточным эффектом бронхолитической терапии β_2 -адреномиметиками короткого действия, также установлено участие аллеля *Gly16* в формировании фенотипа с тяжелым течением БА и толерантностью к терапии как β_2 -адреномиметиками, так и ингаляционными кортикостероидами [46]. На этом основании можно предположить, что данный аллель принимает участие в формировании фенотипа с тяжелым течением астмы и толерантностью к терапии, что дает возможность прогнозировать эффективность лечения β_2 -агонистами короткого действия [36, 45].

Однако E.R.Bleecker et al. [47] не выявили фармакогенетического влияния вариации *ADRB2* на терапевтический ответ при астме, и считали, что пациенты, независимо от их генотипа, могут продолжать получать ингаляционные кортикостероиды в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами.

Тем не менее, недавний метаанализ у детей позволил прийти к выводу, что вариант *ADRB2 Arg16Gly* (rs1042713) связан с ответом на β_2 -агонисты длительного действия и повышает риск обострения только у педиатрических пациентов [48].

Вариабельность фармакологического ответа на β_2 -адреномиметики и разноречивость полученных результатов определяют актуальность продолжения фармакогенетических исследований у детей с БА. Поэтому тщательно проведенные и адекватные клинические испытания по-прежнему важны для достижения этих целей [25].

Другим аспектом данного фенотипа является предрасположенность к метаболическим изменениям, связанным с ожирением, которая также может быть обусловлена генетическими факторами, в частности, полиморфизмом генов β_2 -адренергического рецептора, кодирующим компоненты системы метаболизма липидов. Так как опосредованный расход энергии происходит в скелетных мышцах через связывание катехоламинов с β_2 -адренорецепторами, то катехоламины являются мощными регуляторами липолиза и действуют через β_1 -, β_2 -, β_3 -(стимулирующий) и α_2 -(ингибирующий) подтипы адренорецепторов в жировой ткани, где играют важную роль в контроле массы тела [49]. Имеются сведения, что уровни инсулина, которые изменяются при ожирении, могут воздействовать на чувствительность β_2 -адренергического рецептора [50].

В качестве генов-кандидатов ожирения и сопутствующих метаболических изменений могут быть ассоциированы генетические полиморфизмы *Arg16Gly* и *Gln27Glu* симпатических β_2 -адренорецепторов [49]. Работа J. Dallongeville et al. [51] была направлена на определение взаимосвязи полиморфизма *Arg16Gly* с метаболическим синдромом. В исследовании участвовали мужчины и женщины, в общей сложности 1195 человек. У 276 из них был метаболический синдром, а 872 человека входили в контрольную группу. В результате ученые показали, что данный полиморфизм ассоциирован с появлением метаболического синдрома только у мужчин, но не у женщин (OR=1,83; 95%CI, 1,10-3,05 для генотипа *Gly16/Arg16* и OR=2,43; 95%CI, 1,19-4,95 для генотипа *Arg16/Arg16*, с поправкой на возраст, физическую активность, индекс массы тела, пристрастие к курению и алкоголю) [51]. Эти данные подтвердили исследования T.V.Pereira et al. [52], в которое было включено 4193 человека, где влияние выявлено только у мужчин и для индекса массы тела ≥ 27 кг/м².

Роль гена, кодирующего β_2 -адренергический рецептор, в отложении жира в организме исследовали в трех

группах населения США: семейства АА из Лос-Анджелеса, Калифорния, США; семьи НА из Сан-Антонио, Техас, США; и семьи НА из Сан-Луис-Вэлли, Колорадо, США. Определено, что этот ген, по-видимому, связан с отложением висцерального жира, а не отложением подкожного жира и характеризуется гомозиготами *Glu27* полиморфизма *Gln27Glu*, которые имеют тенденцию к более высокому отложению висцерального жира, чем гетерозиготы или гомозиготы по аллелю *Gln27*. Эти выводы могут иметь важные последствия для усилий по профилактике ожирения [53].

Таким образом, в исследованиях были представлены значимые полиморфизмы *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена *ADRB2*, хотя и с противоречивыми результатами, отдельно для БА и ожирения. И хотя многие авторы считают, что механизмы развития ожирения и астмы взаимосвязаны, и, как правило, ожирение – причина развития неконтролируемой астмы [3, 4, 9, 14], однако нами встречено немного исследований, оценивающих влияние однонуклеотидных замен в гене *ADRB2*, на проявления фенотипа БА+ожирение.

Количественный генетический анализ 61001 монозиготных и 383 дизиготных однополых близнецов, проведенный T.S.Hallstrand et al. [54] выявил сильную взаимосвязь ($p < 0,001$) между БА и индексом массы тела. При этом генетические влияния были обнаружены при астме в 53% случаев, при ожирении – в 77%, общие генетические факторы риска для обоих состояний составили 8% генетического компонента. Сделан вывод, что имеющиеся генные девиации оказывают плейотропный эффект на оба состояния и влияют на общие патофизиологические механизмы.

В исследованиях М.С.Пономаревой и соавт. [24] определено, что даже здоровые дети, гомозиготные по *Gly16* и *Glu27* гена *ADRB2* достоверно чаще имели избыток массы тела 1 степени ($\chi^2=5,8$; $p=0,0160$) с тенденцией к снижению показателя ОФВ₁.

В работе N.Leite et al. [55] показана тенденция к значительно более высокой частоте аллеля *Gly16* в группе больных БА с избыточной массой тела по сравнению с группой астматиков с нормальной массой тела ($p=0,06$), на основании чего сделан вывод о том, что наличие аллеля *Gly16* может быть связано с избыточным весом у пациентов с БА. Также в группе больных астмой с избыточной массой тела наблюдалась более высокая частота аллеля *Glu27* (сайт полиморфизма *Gln27Glu*) по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$) и тенденция к статистической значимости по сравнению с группой пациентов с избыточной массой тела без БА ($p=0,05$). Это предполагает, что аллель *Glu27* может быть вовлечен в развитие астмы у людей с избыточным весом.

Центральным компонентом изучения БА, важным для развития персонализированной медицины, являются фармакогенетические исследования, которые продемонстрировали, что высокая степень гетерогенности ответа пациентов с астмой на фармакотерапию

бронходилататорами, обусловлена генетической изменчивостью (20-95%) [10, 56]. Клинически значимой особенностью течения астмы у больных с ожирением считается более низкий уровень ответа на применение базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикоидов и β -агонистов, что нередко требует повышения суточной дозы применяемых препаратов. Поэтому многие астматики с ожирением получают сложные схемы лечения БА, на которые они не реагируют, что может подвергнуть их повышенному риску побочных эффектов, связанных с лечением [57, 58].

C.S.Farah et al. [59] выявили, что индекс массы тела является определяющим фактором контроля астмы независимо от воспаления дыхательных путей, функции легких и гиперреактивности дыхательных путей. Эти данные определенно свидетельствуют о наличии постоянных трудностей, возникающих при лечении таких больных.

Анализ литературных данных по исследованию вклада полиморфизма β_2 -адренергического рецептора в развитие данного фенотипа заболевания позволил получить неоднозначные ассоциации и установить сложный характер взаимодействий между генами-кандидатами развития БА и ожирения, которые зависят от пола, возраста, этноса. Новые исследования с более крупными выборками могут позволить прове-

сти более последовательный статистический анализ в отношении роли аллелей *Arg16* и *Glu27* в избыточном весе/ожирении и при детской астме. В будущем прогноз БА, возможно, будет основываться на оценке комплекса генов, персональных факторов и факторов риска окружающей среды, вместе содействующих развитию, персистенции, прогрессированию или ремиссии астмы [60].

Таким образом, несмотря на увеличение числа работ, подтверждающих значимость гена *ADRB2* в патогенезе астмы и ожирения, накопленные данные довольно противоречивы и не дают однозначного ответа. Это свидетельствует о гетерогенности данных процессов и необходимости дальнейших исследований для объединения этих разрозненных наблюдений для понимания взаимосвязи между ожирением и астмой.

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. Portelly M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma // Expert Rev. Respir. Med. 2012. Vol.6, №2. P.223–236. <https://doi.org/10.1586/ers.12.9>
2. Fiorino E.K., Brooks L.J. Obesity and respiratory diseases in childhood // Clin Chest. Med. 2009. Vol.30, №3. P.601–608. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2009.05.010>
3. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // Вопросы детской диетологии. 2014. Т.12, №3. С.46–51.
4. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Смоляков Ю.Н. Анализ значимых факторов при тяжелой бронхиальной астме у детей // Вопросы практической педиатрии. 2020. Т.15, №1. С.35–41. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-35-41>
5. Вахламов В.А., Тюрикова А.В. Обоснование использования новых методов исследования метаболического синдрома в диагностике и лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями // Современные технологии в медицине. 2015. Т.7, №4. С.127–134. <http://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.17>
6. Прибылов С.А., Самосудова Л.В., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю. Фенотипическая гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы и анализ ее лечения в Курской области // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016. №3. С.33–38. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-3/06>
7. Пшеннова В.С., Ежова И.С., Кхир Бек М., Александров О.В. Состояние респираторной системы при ожирении // Российский медицинский журнал. 2012. №4. С.6–11.
8. Grasemann H. Metabolic origins of childhood asthma // Mol. Cell. Pediatr. 2015. Vol. 2, №1. Article number 6. doi 10.1186/s40348-015-0017-3
9. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // Пульмонология. 2012. №2. С.102–107. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>
10. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма // Лечащий врач. 2014. №4-5. URL: <https://www.lvrach.ru>
11. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey // Thorax. 2008. Vol.63, №1. P.14–20. doi: 10.1136/thx.2007.082784
12. Игнатова Г.Л., Макарова Е.А. Бронхиальная астма и ожирение: клинико-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания // Современные проблемы науки и образования. 2016. №4. URL: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=25017>
13. Tay T.R., Radhakrishna N., Hore-Lacy F., Smith C., Hoy R., Dabscheck E., Hew M. Comorbidities in difficult

- asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life // *Respirology*. 2016. Vol.21, №8. P.1384–1390. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>
14. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. Vol.174, №2. P.112–119. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-231PP>
15. Юбицкая Н.С., Антонюк М.В. Актуальные вопросы немедикаментозного лечения пациентов с фенотипом сочетания бронхиальной астмы и ожирения // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019. Вып.73. С.87–97. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-87-97>
16. Kim S.H., Sutherland E., Gelfand E. Is there a link between obesity and asthma? // *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2014. Vol.6, №3. P.189–195. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.3.189>
17. Sutherland E. R., Goleva E., King T.S., Lehman E., Stevens A.D., Jackson L.P., Stream A.R., Fahy J.V., Leung D.Y.M. Cluster Analysis of Obesity and Asthma Phenotypes // *PLoS One*. 2012. Vol.7, №5. e36631 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036631>
18. Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей // *Пульмонология*. 2014. №6. С.94–102. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>
19. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // *Медицина: теория и практика*. 2019. Т.4, №1. С.62–83.
20. Amaral R., Pereira A.M., Jacinto T., Malinovschi A., Janson C., Alving K., Fonseca J.A. Comparison of hypothesis- and data-driven asthma phenotypes in NHANES 2007–2012: the importance of comprehensive data availability // *Clin. Transl. Allergy*. 2019. Vol.9, Article number 17. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0258-7>
21. Чичкова Н.В., Гаспарян А.А., Гитель Е.П., Серова Н.С., Фомин В.В. Бронхиальная астма у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: оценка адипокинового профиля с учетом разных фракций жировой ткани // *Практическая пульмонология*. 2019. №3. С.4–9.
22. Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Портнова Ю.А. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014. №1. С.8–18.
23. Молостова Т.Н. Генетические различия β_2 -адренорецепторов и их клиническое значение // *Практическая пульмонология*. 2017. № 2. С.63–69.
24. Пономарёва М.С., Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Ярулина А.М., Жданович Е.А. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте // *Пермский медицинский журнал*. 2015. Т. XXXII, №5. С.30–36.
25. Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma // *J. Clin. Pharm. Ther*. 2009. Vol.34, №6. P.631–643. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01066>
26. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р., Мухтарова Л.А., Рамазанова Н.Н., Гималова Г.Ф., Гиятуллин Р.Ф., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена р2-адренергического рецептора с бронхиальной астмой у русских // *Практическая медицина*. 2013. №5(74). С.116–120.
27. de Paiva A.C.Z., Marson F.A.L., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors // *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2014. Vol.10, №1. Article number 8. <http://www.aacijournal.com/content/10/1/8>
28. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma // *Int. J. Gen. Med*. 2013. Vol.6. P.253–265. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S28156>
29. Holloway J.W., Dunbar P.R., Riley G.A., Sawyer G.M., Fitzharris P.F., Pearce N., Le Gros G.S., Beasley R. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2000. Vol.30, №8. P.1097–1103. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00929.x
30. Contopoulos-Ioannidis D.G., Manoli E.N., Ioannidis J.P. Meta-analysis of the association of beta-2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005. Vol.115, №5. P.963–792. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1119>
31. Васьковский Н.В., Серебров В.Ю., Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Деев И.А. Ассоциация полиморфизма гена β_2 -адренорецептора с atopической бронхиальной астмой // *Медицинская генетика*. 2006. Т.44, №2. С.45–48.
32. D'Amato M., Vitiani L.R., Petrelli G., Ferrigno L., di Pietro A., Trezza R, Matricardi P M Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with beta2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. A population study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998. Vol.158, №6. P.1968–1973. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804126>
33. Xie H., Cheng Y., Huo Y., Huang G., Su J. Association between b2-Adrenoceptor Gene Polymorphisms and Asthma Risk: An Updated Meta-Analysis // *PLoS One*. 2014. Vol.9, №7. e101861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101861>
34. Liang S.-Q., Chen X.-L., Deng J.-M., Wei X., Gong Ch., Chen Z.-R., Wang Z.-B. Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies // *PLOS One*. 2014. Vol.9, №8. e104488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104488>

35. Isaza C., Sepúlveda-Arias J.C., Agudelo B.I., Arciniegas W., Henao J., Porras G., Beltrán L. B2-adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response // *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol.47, №9. P.848–855. <https://doi.org/10.1002/ppul.22521>
36. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов гена β_2 -адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхиальной астмы // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018. Т.13, №5(77). С.69–75.
37. Zhao S., Zhang W., Nie X. Association of β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis // *BMC Pulm. Med.* 2019. Vol. 19, №1. Article number 202. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>
38. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.-Ph., Brightling Ch., Chaney P., Dahlen S.-E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad Th., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol.43, №2. P.343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
39. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы // *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. Т.16, №2. С.20–31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-3>
40. Israel E., Chinchilli V.M., Ford J.G., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J., Deykin A., Fagan J.K., Fahy J.V., Fish J., Kraft M., Kunselman S.J., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Liggett S.B., Martin R.J., Mitra N., Peters S.P., Silverman E., Sorkness C.A., Szefer S.J., Wechsler M.E., Weiss S.T., Drazen J.M. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial // *Lancet*. 2004. Vol.364, №9444. P.1505–1512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17273-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17273-5)
41. Liggett S.B. Polymorphisms of the b2-adrenergic receptor and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol.156, №4. P.156–162. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.12tac-15>
42. Hall I.P. Genetics and pulmonary medicine: asthma // *Thorax*. 1999. Vol.54, №1. P.65–69. doi: 10.1136/thx.54.1.65
43. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey // *Thorax*. 2008. Vol.63, №1. P.14–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.082784>
44. Blake K., Lima J. Pharmacogenomics of long-acting β_2 -agonists // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015. Vol.11, №11. P.1733–1751. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1071793>
45. Finkelstein Y., Bourmisen F.G., Hutson J.R., Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis // *J Asthma*. 2009. Vol.46, №9. P.900–905. <https://doi.org/10.3109/02770900903199961>
46. Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Журкова Н.В., Вознесенская Н.И., Баязутдинова Г.М., Аверьянова Н.С., Балаболкин И.И., Пинелис В.Г. Полиморфизм гена P2-адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. 2007. Т.4, №3. С.35–39.
47. Bleecker E.R., Postma D.S., Lawrance R.M., Meyers D.A., Ambrose H.J., Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting β_2 -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies // *Lancet*. 2007. Vol.370, №9605. P.2118–2125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61906-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61906-0)
48. Slob E.M.A., Vijverberg S.J.H., Palmer C.N.A., Zazuli Z., Farzan N., Oliveri N.M.B., Pijnenburg M.W., Koppelman G.H., Maitland-van der Zee A.H. Pharmacogenetics of inhaled long-acting beta2-agonists in asthma: a systematic review // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018. Vol.29, №7. P.705–714. <https://doi.org/10.1111/pai.12956>
49. Masuo K., Lambert G.W. Relationships of Adrenoceptor Polymorphisms with Obesity // *J. Obes.* 2011. Article ID 609485. <https://doi.org/10.1155/2011/609485>
50. Hupfeld C.J., Dalle S., Olefsky J.M. Beta-Arrestin 1 down-regulation after insulin treatment is associated with supersensitization of beta 2 adrenergic receptor Galpha s signaling in 3T3-L1 adipocytes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003. Vol.100, №1. P.161–166. <https://doi.org/10.1073/pnas.0235674100>
51. Dallongeville J., Helbecque N., Cottel D., Amouyel Ph., Meirhaeghe A. The Gly16-->Arg16 and Gln27-->Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol.88, №10. P.4862–4866. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030173>
52. Pereira T.V., Mingroni-Netto R.C., Yamada Y. ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese // *Obesity (Silver Spring)*. 2011. Vol.19, №7. P.1523–1527. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.322>
53. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis // *PLoS One*. 2014. Vol.9, №6. e100489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100489>
54. Hallstrand T.S., Fisher M.E., Wurfel M.M., Afari N., Buchwald D., Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol.116, №6. P.1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016>
55. Leite N., Lazarotto L., Milano G.E., Kapp Titski A.C., Mühe Consentino C.L., de Mattos F., de Andrade F.A., Fur-

tado-Alle L. Associação do gene ADRB2 com sobrepeso e asma em crianças e adolescentes e sua relação com a aptidão física // Rev. Paul. Pediatr. 2015. Vol.33, №4. P.381–386. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.012>

56. Evans W., McLeod H.L. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects // N. Engl. J. Med. 2003. Vol.348, №6. P.538–549. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>

57. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P., Daures J.P., Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control // Allergy. 2006. Vol.61, №1. P.79–84. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00953>

58. Yeh K.H., Skowronski M.E., Coreno A.J., Seitz R.E., Villalba K.D., Dickey-White H., McFadden E.R. Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma // J. Asthma. 2011. Vol.8, №6. P.546–552. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.581733>

59. Farah C.S., Kermod J.A., Downie S.R., Brown N.J., Hardaker K.M., Berend N., King G.G., Salome C.M. Obesity Is a Determinant of Asthma Control Independent of Inflammation and Lung Mechanics // Chest. 2011. Vol.140, №3, P.659–666. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0027>

60. Будчанов Ю.И. Делягин В.М. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. 2010. №6(45). С.19–21.

REFERENCES

1. Portelly M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6(2):223–236. <https://doi.org/10.1586/ers.12.9>

2. Fiorino E.K., Brooks L.J. Obesity and respiratory diseases in childhood. *Clin. Chest Med.* 2009; 30(3):601–608. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2009.05.010>

3. Novikova V.P., Eglit A.E. Bronchial asthma and obesity in children. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition* 2014; 12(3):46–51 (in Russian).

4. Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Smolyakov Yu.N. Analysis of significant risk factors in children with severe bronchial asthma. *Vopr. prakt. pediatr. = Clinical Practice in Pediatrics* 2020; 15(1):35–41 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-35-41>

5. Vakhlamov V.A., Tyurikova A.V. Rationale for the Use of New Methods of Investigation of Metabolic Syndrome in the Diagnosis and Treatment of Patients with Broncho-Obstructive Diseases. *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine* 2015; 7(4):127–134 (in Russian). <http://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.17>

6. Pribylov S.A., Samosudova L.V., Pribylova N.N., Makhova O.Y. Phenotypical heterogeneity of severe bronchial asthma and the analysis of its treatment in Kursk region. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"* 2016; (3):33–38 (in Russian). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-3/06>

7. Pshennova V.S., Yejova I.S., Khir Beck M., Aleksandrov O.V. The respiratory system condition under obesity. *Medical Journal of the Russian Federation = Russian Medical Journal* 2012; (4):6–11 (in Russian).

8. Grasemann H. Metabolic origins of childhood asthma. *Mol. Cell. Pediatr.* 2015; 2(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40348-015-0017-3>

9. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasilyeva T.S., Trofimov V.I. Phenotype of bronchial asthma with obesity. *Pulmonologiya* 2012; (2):102–107 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>

10. Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A. Obesity and bronchial asthma (part 1, 2). *Lechashchi vrach Journal* 2014; 4-5 (in Russian). Available at: <https://www.lvrach.ru>

11. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008; 63(1):14–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.082784>

12. Ignatova G.L., Makarova E.A. Asthma and obesity: clinical and pathophysiological aspects of new asthma phenotype assignment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2016; (4). Available at: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=25017> (in Russian).

13. Tay T.R., Radhakrishna N., Hore-Lacy F., Smith C., Hoy R., Dabscheck E., Hew M. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology* 2016; 21(8):1384–1390. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>

14. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(2):112–119. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-231PP>

15. Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V. Current issues of non-medicated treatment of patients with bronchial asthma and obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (73):87–97. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-87-97> (in Russian).

16. Kim S.H., Sutherland E., Gelfand E. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6(3):189–195. <https://doi.org/10.4168/air.2014.6.3.189>

17. Sutherland E. R., Goleva E., King T.S., Lehman E., Stevens A.D., Jackson L.P., Stream A.R., Fahy J.V., Leung D.Y.M. Cluster Analysis of Obesity and Asthma Phenotypes. *PLoS One* 2012; 7(5):e36631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036631>

18. Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Y.G., Bobrikova E.N. Bronchial asthma and obesity: search for therapeutic models. *Pulmonologiya* 2014; (6):94–102 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>
19. Kosenkova T.V., Novikova V.P. Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation. *Medicine: theory and practice* 2019; 4(1):62–83 (in Russian).
20. Amaral R., Pereira A.M., Jacinto T., Malinovschi A., Janson C., Alving K., Fonseca J.A. Comparison of hypothesis- and data-driven asthma phenotypes in NHANES 2007–2012: the importance of comprehensive data availability. *Clin. Transl. Allergy* 2019; 9:17. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0258-7>
21. Chichkova N.V., Gasparyan A.A., Gitel E.P., N.S. Serova, Fomin V.V. Asthma in Overweight and Obese Patients: Assessment of Adipokine Profile with Different Fractions of Adipose Tissue. *Practical pulmonology* 2019; (3):4–9 (in Russian).
22. Smirnova A.U., Gnoevykh V.V., Portnova J.A. Genetic aspects of multifactorial chronic bronchial obstructive diseases. *Ulyanovsk Medico-biological Journal* 2014; (1):8–18 (in Russian).
23. Molostova T.N. Genetic Variability of β_2 -adrenoreceptors and its Clinical Importance. *Practical pulmonology* 2017; (2):63–69 (in Russian).
24. Ponomareva M.S., Furman E.G., Khuzina E.A., Yarulina A.M., Zhdanovich E.A. Family polymorphism of ADRB2 gene in childhood bronchial asthma. *Perm Medical Journal* 2015; 32(5):30–36 (in Russian).
25. Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34(6):631–643. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01066>.
26. Fedorova Yu.Yu., Karunas A.S., Murzina R.R., Mukhtarova L.A., Ramazanov N.N., Gimalova G.Ph., Gatiyatullin R.Ph., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. Association study of the β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms with bronchial asthma in Russians. *Practical Medicine* 2013; (5):116–120 (in Russian).
27. de Paiva A.C.Z., Marson F.A.L., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10(1):8. <http://www.aacijournal.com/content/10/1/8>
28. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int. J. Gen. Med.* 2013; 6:253–265. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S28156>
29. Holloway J.W., Dunbar P.R., Riley G.A., Sawyer G.M., Fitzharris P.F., Pearce N., Le Gros G.S., Beasley R. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30(8):1097–1103. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00929.x
30. Contopoulos-Ioannidis D.G., Manoli E.N., Ioannidis J.P. Meta-analysis of the association of beta-2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(5):963–792. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1119>
31. Vaskovskiy N.V., Serebrov V.U., Freidin M.B., Ogorodova L.M., Petrovskiy F.I., Deev I.A. Association of β_2 -adrenergic receptor polymorphisms with atopic bronchial asthma. *Meditinskaya genetika* 2006; 44(2):45–48 (in Russian).
32. D'Amato M., Vitiani L.R., Petrelli G., Ferrigno L., di Pietro A., Trezza R, Matricardi P M Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with beta2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. A population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158(6):1968–1973. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804126>
33. Xie H., Cheng Y., Huo Y., Huang G., Su J. Association between b2-Adrenoceptor Gene Polymorphisms and Asthma Risk: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9(7):e101861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101861>
34. Liang S.-Q., Chen X.-L., Deng J.-M., Wei X., Gong Ch., Chen Z.-R., Wang Z.-B. Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *PLoS One* 2014; 9(8):e104488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104488>
35. Isaza C., Sepúlveda-Arias J.C., Agudelo B.I., Arciniegas W., Henao J., Porras G., Beltrán L. B2-adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47(9):848–855. <https://doi.org/10.1002/ppul.22521>
36. Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Khusnutdinova E.K. The role of B2-adrenergic receptor gene (ADRB2) polymorphisms in asthma. *Bashkortostan Medical Journal* 2018; 13(5):69–75 (in Russian).
37. Zhao S., Zhang W., Nie X. Association of β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>
38. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.-Ph., Brightling Ch., Chané P., Dahlen S.-E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad Th., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
39. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Pinelis V.G., Tyumentseva E.S. Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(2):20–31 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-31>

40. Israel E., Chinchilli V.M., Ford J.G., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J., Deykin A., Fagan J.K., Fahy J.V., Fish J., Kraft M., Kunselman S.J., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Liggett S.B., Martin R.J., Mitra N., Peters S.P., Silverman E., Sorkness C.A., Szefer S.J., Wechsler M.E., Weiss S.T., Drazen J.M. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364(9444):1505–1512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17273-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17273-5)
41. Liggett S.B. Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156(4):156–162. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.12tac-15>
42. Hall I.P. Genetics and pulmonary medicine: asthma. *Thorax* 1999; 54(1):65–69. doi: 10.1136/thx.54.1.65
43. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008; 63(1):14–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.082784>
44. Blake K., Lima J. Pharmacogenomics of long-acting β_2 -agonists. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015; 11(11):1733–1751. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1071793>
45. Finkelstein Y., Bourmisen F.G., Hutson J.R., Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis. *J. Asthma* 2009; 46(9):900–905. <https://doi.org/10.3109/02770900903199961>
46. Bryantseva O.N., Tikhomirov Ye.Ye., Zhurkova N.V., Voznesenskaya N.I., Bayazutdinova G.M., Averianova N.S., Balabolkin I.I., Pinelis V.G. Polymorphism of the gene of β_2 -adrenergic receptor and efficiency of the broncholytic therapy among children with bronchial asthma. *Pediatric pharmacology* 2007; 4(3):35–39 (in Russian).
47. Bleecker E.R., Postma D.S., Lawrance R.M., Meyers D.A., Ambrose H.J., Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting β_2 -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* 2007; 370(9605):2118–2125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61906-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61906-0)
48. Slob E.M.A., Vijverberg S.J.H., Palmer C.N.A., Zazuli Z., Farzan N., Oliveri N.M.B., Pijnenburg M.W., Koppelman G.H., Maitland-van der Zee A.H. Pharmacogenetics of inhaled long-acting beta2-agonists in asthma: a systematic review. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018; 29(7): 705–714. <https://doi.org/10.1111/pai.12956>
49. Masuo K., Lambert G.W. Relationships of Adrenoceptor Polymorphisms with Obesity. *J. Obes.* 2011; 609485. <https://doi.org/10.1155/2011/609485>
50. Hupfeld C.J., Dalle S., Olefsky J.M. Beta-Arrestin 1 down-regulation after insulin treatment is associated with supersensitization of beta 2 adrenergic receptor α signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003; 100(1):161–166. <https://doi.org/10.1073/pnas.0235674100>
51. Dallongeville J., Helbecque N., Cotel D., Amouyel Ph., Meirhaeghe A. The Gly16-->Arg16 and Gln27-->Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(10):4862–4866. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030173>
52. Pereira T.V., Mingroni-Netto R.C., Yamada Y. ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(7):1523–1527. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.322>
53. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9(6):e100489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100489>
54. Hallstrand T.S., Fisher M.E., Wurfel M.M., Afari N., Buchwald D., Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(6):1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016>
55. Leite N., Lazarotto L., Milano G.E., Kapp Titski A.C., Mühe Consentino C.L., de Mattos F., de Andrade F.A., Furtado-Alle L. Associação do gene ADRB2 com sobrepeso e asma em crianças e adolescentes e sua relação com a aptidão física. *Rev. Paul. Pediatr.* 2015; 33(4):381–386 (in Portuguese). <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.012>
56. Evans W., McLeod H.L. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(6):538–549. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>
57. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P., Daures J.P., Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control. *Allergy* 2006; 61(1):79–84. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00953>
58. Yeh K.H., Skowronski M.E., Coreno A.J., Seitz R.E., Villalba K.D., Dickey-White H., McFadden E.R. Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma. *J. Asthma* 2011; 8(6):546–552. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.581733>
59. Farah C.S., Kermode J.A., Downie S.R., Brown N.J., Hardaker K.M., Berend N., King G.G., Salome C.M. Obesity Is a Determinant of Asthma Control Independent of Inflammation and Lung Mechanics. *Chest* 2011; 140(3):659–666. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0027>
60. Budchanov Y.I., Delyagin V.M. Genetics of bronchial asthma. *Practicheskaya meditsina* 2010; (6):19–21 (in Russian).

Информация об авторах:

Регина Сергеевна Телепнёва, очный аспирант, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: pupykin84@mail.ru

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

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

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Regina S. Telepneva, Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: pupykin84@mail.ru

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

Elena B. Nagovitsina, 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

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

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

Поступила 04.08.2020
Принята к печати 18.08.2020

Received August 04, 2020
Accepted August 18, 2020

УДК 616.248-036.18:616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-99-106

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н.М.Леонтьева^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, Е.А.Собко^{1,2}, О.П.Ищенко^{1,2}

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

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

РЕЗЮМЕ. На сегодняшний день в мире наблюдается высокая распространенность бронхиальной астмы (БА), а легкое течение болезни занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости. Легкая форма астмы является патологией, которая при длительном бессимптомном течении может привести к тяжелым обострениям, и даже к летальному исходу. Несмотря на это, в настоящее время присутствуют сложности, приводящие к недостаточной и несвоевременной диагностике БА, вследствие чего у пациентов с легким течением заболевания часто регистрируются обострения. В литературном обзоре рассмотрены клинические особенности БА легкого течения, а так же современные принципы терапии пациентов с легкой степенью тяжести заболевания. Кроме того в работе представлен обзор последних исследований, направленных на изучение морфофункциональных и патофизиологических изменений при БА легкого течения. Легкая астма, как правило, стабильна, но иногда может спонтанно перерасти в крайне тяжелую, и причины таких изменений остаются до конца не определенными. Анализ проведенных исследований позволил выявить эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на индукцию БА и усугубляющие её течение. Важным является и то, что бронхиальная обструкция, по-видимому, проявляется с первых лет жизни и сохраняется в последующем, в связи с чем важно понимать ценность диагностических мероприятий и эффективность вмешательств на ранних сроках развития бронхиальной обструкции для предотвращения прогрессирования заболевания. В связи с этим проблемы ранней диагностики БА легкого течения и своевременного назначения соответствующей терапии остаются на сегодняшний день важными и актуальными.

Ключевые слова: легкая бронхиальная астма, терапия легкой астмы, диагностика, обструкция дыхательных путей, респираторные симптомы.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF MILD ASTHMA

N.M.Leontieva^{1,2}, I.V.Demko^{1,2}, E.A.Sobko^{1,2}, O.P.Ischenko^{1,2}

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

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

SUMMARY. Today in the world there is a high prevalence of asthma, and the mild severity occupies a leading position in the structure of morbidity. A mild asthma is a pathology that, with a prolonged asymptomatic course, can lead to severe exacerbations, and even death. Despite this, at present there are difficulties leading to an insufficient and untimely diagnosis of asthma, as a result of which exacerbations are often recorded in patients with a mild severity of the disease. The literature review examined the clinical features of mild asthma, as well as the modern principles of treatment of patients with mild disease severity. In addition, a review of recent studies aimed at studying morphological and pathophysiological changes in mild asthma is presented. Mild asthma, as a rule, is stable, but sometimes it can spontaneously develop into extremely severe, and the causes of such changes remain unclear. The analysis of the studies revealed endogenous and exogenous

Контактная информация

Нигора Минавваровна Леонтьева, аспирант, младший научный сотрудник кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: nigora-razzakova@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Nigora M. Leontieva, MD, Postgraduate Student of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: nigora-razzakova@rambler.ru

Для цитирования:

Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.99–106 DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-99-106

For citation:

Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ischenko O.P. Clinical and diagnostic features of mild asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):99–106 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-99-106

factors that affect the induction of bronchial asthma and exacerbate its course. It is also important that bronchial obstruction, apparently, appears from the first years of life and persists in the future, in connection with which it is important to understand the value of diagnosis measures and the effectiveness of interventions in the early stages of bronchial obstruction to prevent disease progression. In this regard, the problems of early diagnosis of mild asthma and the timely appointment of appropriate therapy remain today important and relevant.

Key words: mild asthma, therapy of mild asthma, diagnosis, airway obstruction, respiratory symptoms.

Несмотря на активное развитие здравоохранения, в последние десятилетия отмечается рост распространенности и заболеваемости бронхиальной астмой (БА). На сегодняшний день во всем мире БА страдают около 300 млн человек. В Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований, распространенность БА среди взрослых составляет 6,9%, а среди детей и подростков – около 10% [1]. В структуре заболеваемости преобладают пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением астмы, так как именно эта группа больных обращается за медицинской помощью. Об этом свидетельствуют данные многоцентрового наблюдательного исследования контроля над бронхиальной астмой в России (НИКА), в котором выявлено всего около 17% пациентов с легким течением БА [2]. Однако фондом «Качество жизни» проведено другое исследование, результаты которого продемонстрировали, что на легкую степень тяжести приходится 40% всех больных БА [3]. По данным международных исследований, легкая БА занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и составляет 50-75% от общего числа пациентов [4]. По результатам отечественного исследования кафедры клинической аллергологии РМАНПО, среди всех пациентов с atopической БА доля больных с легким течением заболевания составляет 66% [5].

Возраст является независимым предиктором тяжести БА [6]. Так, в ряде исследований показано, что у больных старше 70 лет превалирует тяжелая (48%) и среднетяжелая астма (42%), а легкое течение встречается только у 2% пациентов [7]. Вместе с тем по данным ретроспективного анализа было показано, что у лиц молодого возраста легкое течение встречалось у 38,1%, среднетяжелое – у 48,4%, а тяжелое течение БА было зарегистрировано у 28,5% респондентов. Среди детей дошкольного и младшего школьного возраста легкая БА выявлена в 46% случаев [8].

Результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что, невзирая на легкую степень тяжести заболевания у пациентов отмечается большая вероятность возникновения осложнений [4]. При легкой БА, как и при более тяжелом течении астмы происходят воспалительные процессы в слизистой оболочке бронхов, которые сопровождаются значительными морфологическими изменениями в их строении. В связи с этим риск утраты контроля над симптомами при легком течении заболевания так же велик. В среднем частота возникновения обострений на одного больного легкой БА, по различным данным, составляет 0,12-0,77 случая/год, при этом на долю тя-

желых обострений приходится 30-40% из них [4].

Важно заметить, что степень тяжести БА может так же не влиять на уровень летальности и даже при легком течении астмы присутствует вероятность смертельного исхода. Исследования 1989-1990 и 2012-2013 гг. продемонстрировали, что более половины летальных исходов повлекли за собой обострения именно БА легкого течения. Также установлено, что около трети пациентов приходится прибегать к обращениям за экстренной медицинской помощью, а в 16-30% случаев регистрируются угрожающие жизни обострения, в результате которых у 10-20% больных возникает летальный исход. Анализ проведенных исследований продемонстрировал, что у больных с легким течением БА присутствуют факторы риска, наличие которых должно насторожить врача [9].

Согласно прогнозу, в Российской Федерации численность пациентов с БА в ближайшие десятилетия будет увеличиваться преимущественно за счет ранней диагностики заболевания и выявления больных с легким течением заболевания. Проведенные в последнее время исследования позволяют полагать, что рост числа диагностированных эпизодов БА может быть в значительной степени обусловлен достижениями в распознавании редких и слабых проявлений астмы.

Клинические особенности бронхиальной астмы легкого течения

В обсервационном британском исследовании (2004 г.) изучался дебют БА легкого течения у молодых людей. Было показано, что только у 5% пациентов частые астматические приступы развивались с детства, треть пациентов отмечала легкие респираторные симптомы до 30 лет, а большинство пациентов имели единичные астматические приступы в детстве, частота которых незначительно возросла во взрослой жизни (60%) [10]. При этом курение и атопия были двумя основными триггерными факторами для развития бронхоспазма во всех группах.

При оценке сохранения симптомов астмы при дебюте в детском возрасте, в когортных исследованиях показано, что в зрелом возрасте симптомы бронхообструкции рецидивируют после длительной ремиссии в 28% случаев. Ряд авторов считают при этом подростковый возраст особым фактором риска недостаточного контроля БА, что, прежде всего, обусловлено низкой приверженностью к лечению пациентов-подростков [11].

Когортное исследование в Новой Зеландии (2003 г.) показало, что атопия, стойкая гиперреактивность бронхов в возрасте до 21 года, курение и женский пол яв-

ляются основными факторами, влияющими на частоту приступов у пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести БА. Также было показано, что пациенты с обструктивными нарушениями в детстве сохраняли их и во взрослом возрасте, в то время как дети с показателями вентиляционной функции легких в пределах нормы не страдали бронхообструкцией в дальнейшем [12].

В австралийском когортном исследовании была проанализирована зависимость тяжести БА от начальных симптомов. Так, легкие респираторные симптомы в детстве приводили к легкой степени тяжести БА во взрослом возрасте, частота обострений напрямую зависела от наличия в детстве атопических клинических симптомов (экзема, сенная лихорадка, положительные кожные тесты с аллергенами) [13].

По результатам таких исследований созданы специальные диагностические шкалы. Данные инструменты позволяют оценить риск развития БА в подростковом и взрослом возрасте, определяют частоту скрининговых визитов в последующем. В настоящее время Asthma Predictive Index (API) рассматривается как золотой стандарт среди методов клинического прогнозирования БА. Индекс риска астмы (ИРА) был разработан на основании наблюдения за более чем 1000 детей на протяжении 13 лет их жизни. По результатам исследования у 77% детей, у которых ИРА был положительным в возрасте до трех лет, в дальнейшем была диагностирована БА в школьные годы. Также отмечено, что дети с отрицательным ИРА менее чем в 3% случаев имели диагноз БА в возрасте старше 6 лет [14]. Однако результаты исследования J.M.Biagini Myers et al. [15], проведенного в 2018г., позволяют утверждать, что, несмотря на прогностическую эффективность шкалы API, ее потенциал в недостаточной мере позволяет идентифицировать пациентов со слабыми и умеренными факторами риска развития заболевания. Шкала Pediatric Asthma Risk Score (PARS) является последней и наиболее перспективной с точки зрения прогнозирования риска развития БА, использует новые и менее инвазивные методы оценки пациента, включает также демографические данные и информацию о степени загрязненности воздуха и аллергизации окружающей среды. По результатам исследования, шкала PARS превосходит API на 11% по потенциалу прогнозирования риска развития заболевания [15].

Легкая астма, как правило, стабильна, но иногда может спонтанно перерасти в крайне тяжелую, и причины таких изменений остаются до конца не определенными. Существует предположение, что стабильность фенотипа БА обусловлена генетически: на основании шестилетнего наблюдения сделан вывод, что в 20% случаев легкая степень перерастет в БА с частыми плохо контролируемыми обострениями, равно как и среди пациентов с изначально тяжелой БА только пятая часть сохраняет частоту и интенсивность приступов, несмотря на проводимую терапию [16].

Таким образом, анализ проведенных исследований позволил выявить эндогенные (женский пол, атопия) и экзогенные (курение, загрязнение окружающей среды) факторы, влияющие на индукцию БА и усугубляющие её течение. Важным является и то, что бронхиальная обструкция, по-видимому, проявляется с первых лет жизни и сохраняется в последующем, в связи с чем важно понимать ценность диагностических мероприятий и эффективность вмешательств на ранних сроках развития бронхообструкции для предотвращения серьезных последствий.

Особенности морфофункциональных и патофизиологических изменений при бронхиальной астме легкого течения

Выявление особенностей патофизиологических изменений у пациентов с легкой БА затруднительно, поскольку в мире используются различные методики оценки состояния и критерии включения пациентов. Так, в клинических исследованиях к легкой БА могут быть отнесены как пациенты с тяжелыми приступами (цианоз, спутанность сознания, ЧСС более 200 уд/мин, сатурация менее 92%) не более 1 раза в год, так и больные с ежемесячными легкими симптомами (без цианоза, выраженной тахикардии, одышки при разговоре, данными сатурации выше 95%) [17]. Аналогичные сложности выявляются при анализе используемых диагностических методов, в частности, спирометрии, широко применяемой для определения функции внешнего дыхания у пациентов с астмой. Объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха (ОФВ₁) и производные этого показателя являются общепринятыми критериями диагностики бронхиальной обструкции. В то же время в ряде исследований продемонстрирована низкая чувствительность спирометрии и невозможность дифференциации пациентов с легкой степенью БА и здоровых добровольцев [18].

Сравнение гистологической картины при биопсии бронхов больных легкой астмой с результатами, полученными у здоровых добровольцев, не показывало значимых изменений, а при сравнении пациентов с легкой и тяжелой астмой гистологическая картина существенно изменялась на фоне терапии последних кортикостероидами [19]. Анализ данных биопсий при бронхоскопии, аутопсии и трансбронхиальной биопсии у данных групп пациентов более достоверен. Исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости и менее инвазивные методы, такие как анализ индуцированной мокроты, давали множество дополнительных данных, но зависели от значительного количества внешних факторов [20].

Также следует учитывать, что диагностика легкой астмы может значительно отличаться от более тяжелых вариантов заболевания в силу особенностей морфологических изменений на начальных этапах развития болезни. По результатам гистологического анализа у

пациентов с легкой степенью тяжести БА продемонстрировано увеличение количества воспалительных клеток в биоптатах [21], бронхоальвеолярной лаважной жидкости и образцах мокроты [22].

Так, было выявлено увеличение числа эозинофилов и лимфоцитов у больных легкой БА в сравнении с лицами, не страдающими астмой, при этом эозинофилы были обнаружены как у пациентов, получающих терапию, так и без нее. Было также обнаружено увеличение содержания CD4+ Т-лимфоцитов и интерлейкинов (IL-4, IL-5, IL-13), но без корреляции с тяжестью БА. У детей эозинофилы в крови обнаруживались как при наличии БА, так и только с atopическими проявлениями, без астмы [21]. При легкой БА наблюдалось ремоделирование бронхиальной стенки, включающее изменение эпителия. Скорость восстановления и активации эпителиальных клеток была выше при легкой степени в сравнении с более тяжелой формой заболевания [23].

Применение низкой дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) уменьшало эозинофильную инфильтрацию и концентрацию медиаторов воспаления, участвующих в ремоделировании дыхательных путей (ДП) при БА. Также сообщалось об уменьшении толщины базальной мембраны при регулярном использовании базисной терапии. При этом прекращение лечения вновь приводило к появлению признаков воспаления [24].

В настоящее время используются неинвазивные методы исследования, основанные на определении концентрации воспалительных маркеров в выдыхаемом воздухе, в частности, проводится оценка выдыхаемого оксида азота. В клинических исследованиях установлено, что высокий уровень FeNO (>47 ppb) ассоциирован с эозинофильным воспалением в ДП, и является прогностическим фактором обострений БА [25]. Использование ИГКС приводило к значимому снижению уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и позволяло добиться оптимального уровня контроля легкой астмы [26]. Вместе с тем следует помнить о высокой вариабельности показателя FeNO и зависимости его значения от многих факторов, включая курение, заболевания верхних ДП и терапию ИГКС [26].

В специализированных центрах выполняются наиболее информативные методы для диагностики воспаления в ДП, такие как бронхиальная биопсия, исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости, метод индуцированной мокроты. Данные методики позволяют оценить преимущественный тип клеток, вовлеченный в воспаление при БА, стратифицировать пациентов по биофенотипам астмы, в определенной степени судить о выраженности воспаления и тяжести заболевания [26], но их значимость в персонализированной терапии БА пока не до конца ясна, прежде всего, в силу сложности выполнения в реальной клинической практике.

Особенности терапии бронхиальной астмы легкого течения

В настоящее время для лечения БА легкого течения широко используются следующие группы препаратов: низкие дозы ИГКС при необходимости в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами по потребности, либо антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Предпочтительной терапией являются низкие дозы ИГКС [1].

Тем не менее, эти группы препаратов имеют ряд особенностей, ограничивающих их применение. Пациенты в большинстве случаев редко используют ИГКС и значимо зависимы от короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА), поскольку часто хотят немедленного облегчения симптомов. Исследования показали [6], что подростки, имеющие легкую форму астмы, в основном используют бронхолитические препараты. Около 65% пациентов применяли базисную противовоспалительную терапию, причем курсами по 2-3 месяца, и прекращали прием по достижении ремиссии. У больных БА наблюдается недооценка клинических проявлений и завышена самооценка эффективности проводимой противовоспалительной терапии [27]. Таким образом, существует проблема недостаточного использования ИГКС и переизбытка использования КДБА. Согласно последним рандомизированным клиническим исследованиям и обсервационным исследованиям использование ИГКС при астме достоверно снижает смертность и тяжесть БА, а также улучшает показатели функции легких [28]. ИГКС имеют меньше побочных эффектов в сравнении с пероральными или инъекционными формами, но при их использовании увеличивается риск развития инфекции ДП (пневмония, нетуберкулезные грибковые инфекции), также увеличивается риск развития катаракты и остеопороза. КДБА не обладают противовоспалительным действием, и без регулярного патогенетического лечения легкая астма может довольно быстро перейти в среднетяжелую и тяжелую степень тяжести. Также следует учитывать, что у пациентов пожилого возраста лечение КДБА при легкой астме увеличивает сердечно-сосудистую смертность [29].

В лечении пациентов БА легкого течения возможно назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при вирус-индуцированной БА, аллергическом рините или астме физического усилия, однако, эффективность данной группы препаратов уступает ИГКС [1].

Отдельно следует отметить изменения в образе жизни для пациентов с БА легкой степени, в частности, условия для занятий спортом. Продemonстрирована потенциальная долгосрочная польза легкой физической активности [30], в то время как не доказано улучшение показателей течения астмы при повышении интенсивности нагрузки. Рекомендуются любые упражнения, способствующие укреплению плечевого пояса и диафрагмы, в сочетании с закаливанием – водные виды спорта, велосипед, скандинавская ходьба. Индивидуально пациентам с легкой и умеренной БА могут быть рекомендованы групповые виды спорта, занятия в тре-

нажерном зале, но после проведения скарификационных проб для выявления аллергенов и температурных или физических триггеров, провоцирующих бронхоспазм. Также показано, что физическая нагрузка не оказывает симптоматического эффекта для пациентов с БА, однако, согласно опросникам, значительно улучшает качество жизни [31].

Заключение

На сегодняшний день в мире наблюдается высокая распространенность БА, а легкое течение занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости. Легкая форма астмы является патологией, которая при длительном бессимптомном течении может привести к тяжелым обострениям и даже к летальному исходу. Несмотря на это, в настоящее время присутствуют сложности, приводящие к недостаточной и несвоевременной диагностике БА, вследствие чего у пациентов с легким течением заболевания часто регистрируются обострения. Необходимо отметить, что своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют предотвратить прогрессирование астмы. Таким образом, большую значимость на сегодняшний день имеют исследования, направленные на анализ возможностей со-

временных методов диагностики нарушений функции бронхолегочной системы и выявление наиболее информативных маркеров, свидетельствующих о бронхиальной обструкции на начальных стадиях заболевания. Проблемы ранней диагностики БА легкого течения и своевременного назначения соответствующей терапии остаются на сегодняшний день важными и актуальными.

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

Обзор литературы выполнен в рамках исследования, реализующегося при финансовой поддержке РФФИ (научный проект №19-315-90030).

Funding Sources

The literature review was carried out within the framework of reported study that funded by RFBR (project No 19-315-90030).

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2019. URL: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (дата обращения: 10.03.2020).
2. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. №6. С.87–93. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>
3. Авксентьева М.В., Ильина Н.И., Лазарева Н.Б., Омеляновский В.В. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: отчет по исследованию за 2008-2009 годы / под ред. В.В.Омеляновского; Региональный благотворительный фонд содействия в сфере пропаганды здорового образа жизни «Качество жизни». М.: РБОФ «Качество жизни», 2010. 63 с. ISBN 978-5-9901992-1-7
4. Dusser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raheison C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations // Allergy. 2007. Vol.62. №6. P.591–604.
5. Ненашева Н.М., Бурiev Б.Б. Особенности атопической бронхиальной астмы у взрослых // Российский алергологический журнал. 2009. Т.6, №4. С.12–16.
6. Горячкина Л.А., Ненашева Н.М., Тотикова М.Ч., Шмелева Н.В. Особенности бронхиальной астмы у подростков мужского пола // Пульмонология. 2008. №2. С.15–19.
7. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шайлиева Л.О., Елисеева М.В., Крякунов К.Н. Многоликая бронхиальная астма – фенотипы и клинко-патогенетические варианты // Российский алергологический журнал. 2012. Т.9, №1. С.50–57.
8. Akinbami L.J., Moorman J.E., Garbe P.L., Sondik E. J. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007 // Pediatrics. 2009. Vol.123, Suppl.3. S131–145. doi: 10.1542/peds.2008-2233C
9. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A.M., Molina J., Plaza V. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire // Respir. Res. 2012. Vol.13, №1. P.50. doi: 10.1186/1465-9921-13-50
10. Stein R.T., Martinez F.D. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach // Paediatr. Respir. Rev. 2004. Vol.5, №2. P.155–161. doi: 10.1016/j.prrv.2004.01.007
11. Taussig L.M., Wright A.L., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J., Martinez F.D. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. Vol.111, №4. P.661–675. doi: 10.1067/mai.2003.162
12. Yang C.L., To, T., Foty R.G., Stieb D.M., Dell S.D. Verifying a questionnaire diagnosis of asthma in children using

health claims data // BMC Pulm. Med. 2011. Vol.11. P.52. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-52>

13. Wolfe R., Carlin J.B., Oswald H., Olinsky A., Phelan P.D., Robertson C.F. Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. Vol.162. №6. P.2177–2181. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.9812019

14. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol.126, №2. P.212–216. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.032

15. Biagini Myers J.M., Schaubberger E., He H., Martin L.J., Kroner J., Hill G.M., Ryan P.H., LeMasters G.K., Bernstein D.I., Lockey J.E., Arshad S.H., Kurukulaaratchy R., Khurana Hershey G.K. A pediatric asthma risk score to better predict asthma development in young children // J. Allergy Clin. Immunol. 2019; Vol.143, №5. P.1803–1810. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.037

16. Chen W., Fitzgerald J.M., Lynd L., Sin D.D., Sadatsafavi M. Long-Term Trajectories of Mild Asthma in Adulthood and Risk Factors of Progression // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. Vol.6, №6. P.2024–2032. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.027

17. Loughheed M.D., Lemiere C., Ducharme F.M., Licskai C., Dell S.D., Rowe B.H., Fitzgerald M., Leigh R., Watson W., Boulet L.P. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults // Can. Respir. J. 2012; Vol.19, №2. P.127–164. doi: 10.1155/2012/635624

18. Tuomisto L.E., Ilmarinen P., Lehtimäki L., Tammola M., Kankaanranta H. Immediate bronchodilator response in FEV1 as a diagnostic criterion for adult asthma // Eur. Respir. J. 2019; Vol.53, №2. pii:1800904. doi: 10.1183/13993003.00904-2018

19. Wenzel S.E., Szefer S.J., Leung D. Y. M., Sloan S., Rex M.D., Martin R.J. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. Vol.156, №3. P.737–743. doi: 10.1164/ajrccm.156.3.9610046

20. Семерник О.Е., Андреева А.О., Семерник И.В. Мониторинг состояния функции внешнего дыхания у детей с обострением бронхиальной астмы // Перспективы развития фундаментальных наук: сб. науч. трудов XIV междунар. конф. Томск: Изд-во ТПУ, 2017. URL: archive.tpu.ru/bitstream/11683/44882/1/conference_tpu-2017-C21_V4_p148-150.pdf

21. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Мильто И.В., Огородова Л.М., Кобякова О.С., Селиванова П.А. Тканевые, клеточные и молекулярные взаимодействия в слизистой оболочке бронхов при тяжелой бронхиальной астме // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т.11, №6. С.36–41. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-6-36-41>

22. Ненашева Н.М. Курение и бронхиальная астма // Астма и аллергия. 2013. №1. С.28–36.

23. Kurbanov R.A., Abramova Z.I. Characteristic of circulating immune complexes in the blood of children with asthma // Tsitologiya. 2014. Vol.56, №6. P.443–444.

24. Kovesi T., Schuh S., Spier S., Bérubé D., Carr S.W., Watson W. T.A., McIvor R.A. Achieving control of asthma in preschoolers // CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2010. Vol.182, №4. P.172–183. doi:10.1503/cmaj.071638

25. Smith A.D., Cowan J.O., Brasset K.P., Filsell S., McLachlan C., Monti-Sheehan G., Herbison P.G., Taylor R.D. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol.172, №4. P.453–459. doi: 10.1164/rccm.200411-1498OC

26. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы // Практическая пульмонология. 2017. №4. С.3–9.

27. Собко Е.А., Ищенко О.П., Демко И.В., Крапошина А.Ю. Оценка клинко-функционального статуса у больных бронхиальной астмой // Сибирское медицинское обозрение. 2010. №3. С.75–79

28. Wang, G., Zhang, X., Zhang, H.P., Wang L., Kang D.Y., Barnes P.J. Corticosteroid plus β_2 -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis // Respir. Res. 2017. Vol.18, №1. P.203. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0687-6>

29. Suissa S., Hemmelgarn B., Blais L., Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. Vol.154, №6 (Pt 1). P.1598–1602. doi: 10.1164/ajrccm.154.6.897034

30. Григус І.М., Прусик Кр., Прусик К., Хагнер-Деренговська М. Теоретико-методичні основи фізичної реабілітації хворих на легку персистуючу бронхіальну астму // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. 2011. №6. С.30–46 (Укр.).

31. Russell M.A., Janson C., Real F.G., Johannessen A., Waatevik M., Benediktsdóttir B., Holm M., Lindberg E., Schlünssen V., Raza W., Dharmage S.C., Svanes C. Physical activity and asthma: A longitudinal and multi-country study // J. Asthma. 2017. Vol.54, №9. P.938–945. doi: 10.1080/02770903.2017.1281293

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma, 2019. Available at: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf (in Russian).

2. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Pulmonologiya* 2011; (6):87–93 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>
3. Avksentieva M.V., Il'ina N.I., Lazareva N.B., Omelyanovskiy V.V. (editor). Social and economic burden of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation: study report for 2008-2009. Moscow: Regional charity Fund for assistance in promoting a healthy lifestyle "Quality of life"; 2010 (in Russian).
4. Duser D., Montani D., Chanez P., de Blic J., Delacourt C., Deschildre A., Devillier P., Didier A., Leroyer C., Marguet C., Martinat Y., Piquet J., Raheison C., Serrier P., Tillie-Leblond I., Tonnel A.B., Tunon de Lara M., Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62(6):591–604.
5. Nenasheva N. M., Buriev B. B. Features of atopic bronchial asthma in adults: treatment and control. *Russian Journal of Allergy* 2009; 6(4):12–16 (in Russian).
6. Goryachkina L. A., Nenasheva N. M., Totikova M. CH., Shmeleva N.V. Features of bronchial asthma in male adolescents. *Pulmonologiya* 2008; (2):15–9 (in Russian).
7. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Shailieva L.O., Eliseeva M.V., Kriakunov K.N. Multiple faces of bronchial asthma – phenotypes and clinical pathogenetic variants. *Russian Journal of Allergy* 2012; 9(1):50–57 (in Russian).
8. Akinbami L.J., Moorman J.E., Garbe P.L., Sondik E. J. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. *Pediatrics* 2009; 123(Suppl.3):S131–134. doi: 10.1542/peds.2008-2233C
9. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A.M., Molina J., Plaza V. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13(1): 50. doi: 10.1186/1465-9921-13-50
10. Stein R.T., Martinez F.D. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004; 5(2):155–161. doi: 10.1016/j.prrv.2004.01.007
11. Taussig L.M., Wright A.L., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J., Martinez F.D. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111(4):661–675. doi: 10.1067/mai.2003.162
12. Yang C.L., To, T., Foty R.G., Stieb D.M., Dell S.D. Verifying a questionnaire diagnosis of asthma in children using health claims data. *BMC Pulm. Med.* 2011; 11:52. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-52>
13. Wolfe R., Carlin J.B., Oswald H., Olinsky A., Phelan P.D., Robertson C.F. Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(6):2177–2181. doi: 10.1164/ajrcm.162.6.9812019
14. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126(2): 212–216. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.032
15. Biagini Myers J.M., Schaubberger E., He H., Martin L.J., Kroner J., Hill G.M., Ryan P.H., LeMasters G.K., Bernstein D.I., Lockey J.E., Arshad S.H., Kurukulaaratchy R., Khurana Hershey G.K. A pediatric asthma risk score to better predict asthma development in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(5):1803–1810. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.037
16. Chen W., Fitzgerald J.M., Lynd L., Sin D.D., Sadatsafavi M. Long-Term Trajectories of Mild Asthma in Adulthood and Risk Factors of Progression. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6(6):2024–2032. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.027
17. Loughheed M.D., Lemiere C., Ducharme F.M., Licskai C., Dell S.D., Rowe B.H., Fitzgerald M., Leigh R., Watson W., Boulet L.P. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can. Respir. J.* 2012; 19(2):127–164. doi: 10.1155/2012/635624
18. Tuomisto L.E., Ilmarinen P., Lehtimäki L., Tammola M., Kankaanranta H. Immediate bronchodilator response in FEV1 as a diagnostic criterion for adult asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 53(2):1800904. doi: 10.1183/13993003.00904-2018
19. Wenzel S.E., Szefer S.J., Leung D. Y. M., Sloan S., Rex M.D., Martin R.J. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 156(3):737–743. doi: 10.1164/ajrcm.156.3.9610046
20. Semernik O.E., Andreeva A.O., Semernik I.V. Monitoring respiratory function in children with asthma exacerbation. In: Prospects for the development of fundamental sciences: Proceeding of the XIV International conference. Tomsk, 2017 (in Russian). Available at: archive.tpu.ru/bitstream/11683/44882/1/conference_tpu-2017-C21_V4_p148-150.pdf
21. Gereng Y.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Mito I.V., Ogorodova L.M., Kobayakova O.S., Selivanova P.A. Fabric, cellular and molecular interactions in a mucous membrane of bronchial at a heavy bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine* 2012; 11(6):36–41 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-6-36-41>
22. Nenasheva N.M. Smoking and asthma. *Astma i Allergiya* 2013; 1:28–36 (in Russian).
23. Kurbanov R.A., Abramova Z.I. Characteristic of circulating immune complexes in the blood of children with asthma. *Tsitologiya* 2014; 56(6):443–444 (in Russian).
24. Kovesi T., Schuh S., Spier S., Bérubé D., Carr S.W., Watson W. T.A., McIvor R.A. Achieving control of asthma in preschoolers. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2010; 182(4): E172–183. doi:10.1503/cmaj.071638

25. Smith A.D., Cowan J.O., Brasset K.P., Filsell S., McLachlan C., Monti-Sheehan G., Herbison P.G., Taylor R.D. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172(4):453–459. doi: 10.1164/rccm.200411-1498OC
26. Nenasheva N.M. The Role of Biomarkers in Diagnosis and Treatment of Asthma. *Prakticheskaya Pul'monologiya* 2017; 4:3–9 (in Russian).
27. Sobko E.A., Ishchenko O.P., Demko I.V., Kraposhina A.Yu. Evaluation of the clinical and functional status and control rate in patients with bronchial asthma. *Siberian Medical Review* 2010; 3:75–79 (in Russian).
28. Wang, G., Zhang, X., Zhang, H.P., Wang L., Kang D.Y., Barnes P.J. Corticosteroid plus β_2 -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2017; 18(1):203. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0687-6>
29. Suissa S., Hemmelgarn B., Blais L., Ernst P. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154(6 Pt1): 1598–1602. doi: 10.1164/ajrccm.154.6.8970341
30. Grigus I.M., Prusik Krzysztof, Prusik Katarzyna, Hagner-Derengowska Magdalena. Theoretical methodical bases of physical rehabilitation of patients on easy persistent bronchial asthma. *Pedagogics, Psychology, Medical-Biological Problems of Physical Training and Sports* 2011; 6: 30–46 (in Ukrainian).
31. Russell M.A., Janson C., Real F.G., Johannessen A., Waatevik M., Benediktsdóttir B., Holm M., Lindberg E., Schlünssen V., Raza W., Dharmage S.C., Svanes C. Physical activity and asthma: A longitudinal and multi-country study. *J. Asthma* 2017; 54(9):938–945. doi: 10.1080/02770903.2017.1281293

Информация об авторах:

Нигора Минавваровна Леонтьева, аспирант, младший научный сотрудник кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач функциональной диагностики Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: vbl2@krasgmu.ru

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

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

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

Author information:

Nigora M. Leontieva, MD, Postgraduate Student of Department of Internal Medicine and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Doctor of Functional Diagnosis, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: vbl2@krasgmu.ru

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

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

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

Поступила 01.06.2020
Принята к печати 12.06.2020

Received June 01, 2020
Accepted June 12, 2020

УДК 613.166.9:613.482:(612.225+616-003.96)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-107-116

ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЗАКАЛИВАНИИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ХОЛОДНОГО КЛИМАТА

М.М.Горбунов, Н.В.Коршунова, О.В.Юречко

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Благовещенский государственный педагогический университет», 675000, г. Благовещенск, ул. Ленина, 104*

РЕЗЮМЕ. В статье представлены наиболее значимые литературные данные о влиянии закаливания человека на возможности адаптационных реакций организма к низким температурам окружающей среды. Показаны важнейшие функции терморепцепторов как афферентного звена в передаче информации правильной ее переработке и адекватной реакции организма на действие неблагоприятных факторов внешней среды. Рассмотрены основные физиологические реакции организма на кратковременное и длительное действие холода. Описаны процессы метаболической, вегетативной, гормональной перестройки, помогающей человеку адаптироваться в условиях профессиональной деятельности и проживания в суровых климатических условиях. Освещены основные принципы закаливающего и тренирующего воздействия факторов окружающей среды на человека. Дан анализ литературных данных о способах и методах тренировки сопротивляемости организма при различных его дисфункциях в условиях холода. Исследовалось положительное действие холода на организм человека. В статье проведен анализ современных оздоровительных и закаливающих технологий. Представлены методы, сочетающие закаливающие процедуры с применением лекарственных препаратов и физических упражнений для более быстрой и эффективной адаптации к воздействию низких температур.

Ключевые слова: низкие температуры окружающей среды, влияние холода на организм человека, холодовой стресс, адаптация к холоду, закаливающие процедуры.

BASIC PHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND ADAPTATION REACTIONS IN THE COLD TRAINING OF THE ORGANISM IN COLD CLIMATE AREAS

M.M.Gorbunov, N.V.Korshunova, O.V.Yurechko

Blagoveshchensk State Pedagogical University, 104 Lenina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. The article presents the most significant literature data on the influence of hardening of a person on the possibilities of adaptive reactions of the body to low ambient temperatures. The most important functions of temperature receptors as an afferent link in the transmission of information, its correct processing and an adequate response of the body to the action of unfavorable environmental factors are shown. The review considers the main physiological reactions of the body to short-term and long-term exposure to cold. The processes of metabolic, vegetative, hormonal changes that help a person to adapt in terms of professional activity and living in harsh climatic conditions are described. The main principles of the hardening and training influence of environmental factors on a person are highlighted. The analysis of the literature data on the methods and methods of training the body's resistance in case of its various dysfunctions in cold conditions is given. The positive effect of cold on the human body was studied. The article analyzes modern health-improving and cold training technologies. Methods are presented that combine cold training procedures with the use of drugs and physical exercises for faster and more effective adaptation to low temperatures.

Key words: low ambient temperatures, cooling effect on the human body, cold stress, cold adaptation, adaptation, cold training procedures.

Контактная информация

Михаил Михайлович Горбунов, канд. биол. наук, доцент, кафедра теории методики физической культуры, безопасности жизнедеятельности и здоровья, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Благовещенский государственный педагогический университет», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Ленина, 104. E-mail: gorbunovmed@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail M. Gorbunov, PhD (Biol.), Associate Professor, Department of Theory of Methods of Physical Culture, Life Safety and Health, Blagoveshchensk State Pedagogical University, 104 Lenina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gorbunovmed@mail.ru

Для цитирования:

Горбунов М.М., Коршунова Н.В., Юречко О.В. Основные физиологические механизмы и адаптационные реакции при закаливании организма в условиях холодного климата // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.107–116. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-107-116

For citation:

Gorbunov M.M., Korshunova N.V., Yurechko O.V. Basic physiological mechanisms and adaptation reactions in the cold training of the organism in cold climate areas. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):107–116 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-107-116

В большей мере регионы нашей страны представлены суровыми климатическими условиями, которые характеризуются значительными колебаниями температуры, длительным периодом зимы, коротким летом, холодным дискомфортным климатом. Длительное воздействие низких температур рефлекторно вызывает реакцию сосудов верхних дыхательных путей, за счет чего могут возникнуть функциональные и трофические изменения слизистых оболочек, нарушается баланс между образованием и утилизацией продуктов перекисного окисления липидов, снижается барьерная функция слизистой оболочки носа и глоточного кольца, активируется патогенная микрофлора носоглотки. Организм становится беззащитным перед бактериальными и вирусными загрязнениями воздушной среды, что может привести к обострению клинического течения хронических заболеваний [1, 2].

Исследователями были изучены механизмы поддержания температурного гомеостаза студентов из жарких климатических зон, которые существенно отличались от таковых у российских студентов. У иностранцев меньше интенсивность теплопродукции и выше теплоотдача, что часто приводило к переохлаждению и развитию простудных заболеваний в холодные периоды года [3].

Кроме этого, развитие в дальнейшем патологии во многом зависит еще и от индивидуальной восприимчивости человека к воздействию холода [2]. В эксперименте, проведенном А.А.Федосовой и Л.И.Герасимовой-Мейгал [4] было показано, что у людей с высокой восприимчивостью к холоду нарушены механизмы общей регуляции. Это сопровождается частым появлением различных холод-ассоциированных симптомов в виде вариабельности сердечного ритма дезадаптивного характера, гиперреактивности вазомоторных реакций в сочетании с симпатикотонией, являющихся ранними признаками нарушения адаптации, по сравнению с группой высокой переносимости холода [4]. Оказалось, что более высокий порог холодовой чувствительности наблюдается у людей с повышенным уровнем тревожности. Состояние повышенного напряжения влияет на функционирование высших регуляторных механизмов, что отражается в особенностях реагирования и свидетельствует о более длительном латентном периоде с меньшей скоростью простых и сложных зрительно-моторных реакций [5]. Возраст, в случае опасного действия холода, является важным детерминантом риска, поскольку сопровождается известными изменениями функциональной активности, в частности, снижением эффективности термогенеза и периферической гемодинамики [2].

Изучалось влияние холода на когнитивные способности у жителей, проживающих в северных широтах. Было выявлено, что снижение температуры воздуха ниже -10°C вызывает негативный очаг возбуждения в головном мозге, это увеличивало по времени способ-

ность к восприятию и переработке информации [6]. Когда организм постоянно испытывает дефицит функциональных резервов для достижения устойчивого уравнивания с окружающей средой, возникает состояние функционального напряжения, которое характеризуется смещением вегетативного равновесия в сторону преобладания адренергических механизмов, вызывая вазоконстрикцию по всему телу, повышая частоту сердечных сокращений и артериального давления, увеличивая потребление кислорода посредством возрастания частоты дыхательных движений [3]. Таким образом, на этапе срочной адаптации тратится большое количество энергии, что приводит к неадекватной работе внутренних органов, когнитивных способностей, к быстрому истощению физиологических резервов организма [4].

Б.С.Гавриленко [8] отмечает, что по мере повторения одних и тех же закалывающих воздействий круг вовлекаемых в ответную реакцию органов и систем сокращается, реакции постепенно становятся как бы более целесообразными, более экономными, что способствует дальнейшему ее совершенствованию, улучшению восприятия раздражения и ускорению ответной реакции. Таким образом, на воздействие холода отвечают только те органы, которые способствуют скорейшему восстановлению нормального состояния организма. Сокращается и время между первичным спазмом сосудов и их расширением [8].

Известно, что у лиц с более совершенной системой терморегуляции температура кожи при охлаждении снижается быстрее и значительнее, а температура ядра значительно увеличивается, сохраняя температурный гомеостаз в организме [3]. Это было продемонстрировано в эксперименте: так, систематическое погружение в холодную воду на 30 секунд проявлялось в организме снижением частоты дыхательных движений и сердечной деятельности, меньшим снижением температуры кожи и более выраженной вазодилатацией, сниженным болевым порогом на холод и активными движениями в участках тела, подверженных низким температурам [9]. Был сделан вывод, что от чувствительности рецепторов в кожных покровах зависит ответная реакция организма на повторное холодовое воздействие [10].

Оказалось, что при длительной адаптации к холоду наблюдается повышение чувствительности к холодным раздражениям, о чем свидетельствует увеличение количества активно функционирующих холодовых точек на коже [7]. Холодовые рецепторы являются первичным звеном в цепи адаптационных реакций, воспринимающих температуру, от чувствительности которых во многом зависит эффективность работы других систем организма, ответственных за формирование приспособительных реакций к условиям окружающей среды [11].

Внешние раздражения, воспринимаемые нервными окончаниями в коже, передаются в центральную нервную систему, где возникают реакции сосудодвигатель-

ного, трофического и другого характера, поступающие в соответствующие органы и их системы. Наблюдается перераспределение кровотока от периферии к внутренним органам и мышцам направленного, с одной стороны, на ограничение теплоотдачи с поверхности тела, с другой – на повышение теплопродукции и обогрева жизненно важных органов. Таким образом, от динамической активности терморецепторов зависит и ответная реакция организма на действие низких температур. Зависимость формирования терморегуляторных реакций на охлаждение от типа активности кожных рецепторов изучалось группой ученых во главе с Е.Я.Ткаченко [12]. Было выявлено, что быстрое охлаждение организма значительно быстрее активизирует динамическую активность терморецепторов кожи. Быстрое формирование терморегуляторных реакций на охлаждение свидетельствовало о более эффективной регуляции температуры тела, проявляющейся в своевременной активизации первой и второй фазы метаболической реакции, максимальной активизации сосудистой реакции и в последующем сократительного термогенеза, длительно сохраняя при этом глубокую температуру тела [12]. Повышение чувствительности периферических терморецепторов рассматривается как компенсаторно-адаптационный механизм, направленный на повышение точности управления системами регуляции и оптимизацию процессов терморегуляции на холоде, на поддержание активности мозга и повышение мощности систем регулирования в условиях низких температур, а понижение чувствительности к холоду является предпосылкой к развитию патологии [7].

Если холодовые экспозиции повторяются часто, то соответствующие реакции системной гемодинамики ослабевают, уменьшается и вазопрессорный эффект. В условиях долговременной адаптации к холоду отмечается брадикардия, стойкое снижение сердечного выброса, минутного объема кровообращения, легочной вентиляции, обеспечивая меньшие теплопотери через дыхание путем респирации [7]. Как известно, кратковременные холодовые воздействия тонизируют теплоотдачу, а продолжительные затрагивают глубинные процессы обмена, т.е. теплопродукцию. Систематическое в течение всего эксперимента погружение в холодную воду вызывало адаптацию организма, которая выражалась совершенствованием и экономизацией регуляторных механизмов в вегетативной и гормональной системах организма [13]. Было изучено влияние кальция на динамическую активность терморецепторов путем его внесения через кожные покровы методом ионофореза [14]. Авторы сделали вывод, что накопление ионов кальция во внутриклеточном цитозоле повышает пороговую чувствительность терморецепторов к холоду. Опосредованным механизмом является регуляция активности ферментов и модуляция чувствительности клеток к адренорецепторам, что приводило к повышению выброса норадреналина, вы-

зывая сдвиги порогов терморегуляторных реакций. Это оказывало раннюю ответную сосудистую, метаболическую и сократительную реакцию в организме.

Известно, что у жителей, проживающих в условиях холодного климата, снижена концентрация кальция в крови и повышена его содержание в клетках, видимо, это является механизмом адаптации, что способствует раннему проявлению холодозащитных реакций в организме человека. Адаптация человека к холоду может происходить посредством длительной акклиматизации, которая включает генетические, морфологические физиологические и поведенческие реакции. В основе приспособления к холоду лежат основные реакции адаптации, такие как регуляция кровообращения, увеличение жирового слоя, метаболический термогенез, либо термогенез в виде дрожи в теле [15]. Люди, более закаленные к холоду в условиях Севера в силу своей профессиональной деятельности, проявляли повышенную вазодилатацию как защитную реакцию организма, что препятствовало переохлаждению незащищенных участков тела. Как оказалось, у коренных жителей Севера и людей, адаптированных к холоду, в тканях содержалось повышенное количество тучных клеток, выделяющих гистамин. Рецепторы, располагающиеся в гладкомышечных тканях, активировались под действием гистамина, что вызывало сильную дилатацию, которая приводила к стойкому расширению периферических капилляров [16]. Жировые отложения в организме помогают адаптироваться к низким температурам, препятствуя охлаждению внутренних органов и тела, и тем самым ослабляя дрожь с сохранением температурного гомеостаза [17]. Улучшению терморегуляции способствует и воздействие аденозинтрифосфорной кислоты, которая приводит к увеличению общего метаболизма, усилению липидного обмена, активизируя норадреналин в симпатической нервной системе, способствуя снижению теплоотдачи и повышению сократительного термогенеза [18].

Очевидно, что при развитии адаптационного синдрома в организме происходят изменения на разных уровнях и в разных системах органов, и афферентное звено является в данном случае важнейшим в развитии адаптационных перестроек, т.к. именно оно обеспечивает поступление информации о состоянии окружающей среды, к которой организму необходимо приспособиться [11]. Поэтому огромное значение приобретает в условиях воздействия метеорологических факторов определение адекватных способов и средств воздействия на афферентное звено и обменные процессы в организме для возможности расширения адаптационных возможностей человека, помогающих справиться с суровыми климатическими условиями проживания на территории России [2].

Закаливающие процедуры как система социальных, медицинских, педагогических мероприятий направлена на повышение устойчивости организма к неблагоприятным факторам окружающей среды,

помогающая расширить физиологические возможности человека. Специфическая роль закаливания состоит в выработке быстрой и адекватной реакции терморегуляторного аппарата и его сосудистого звена на воздействие низких температур [19]. В процессах терморегуляции ведущая роль принадлежит центральной нервной системе, которая реагирует на различные раздражители внешней среды и управляет деятельностью организма. В начале закаливающих процедур все сигналы об изменениях температуры воспринимаются нервными окончаниями (рецепторами), кожных покровов, передаются по чувствительным нервным волокнам в головной мозг, откуда затем поступают «команды» к сосудам, мышцам, сердцу, легким, происходит усиление деятельности органов кровообращения и дыхания, что проявляется увеличением числа сердечных сокращений и усилением легочной вентиляции.

Ученые проводили эксперимент, связанный с погружением добровольцев в холодную воду разной температуры. Было выявлено, что в большей степени регуляция термогенеза осуществлялась повышенной активностью симпатической нервной системы, которая компенсировала пагубное влияние низких температур путем увеличения метаболизма, сердечной деятельности и повышении артериального давления [20]. Закаливание воздействует и на эндокринную систему, усиливая деятельность гипофиза, надпочечников и щитовидной железы. С нейрогуморальными сдвигами связаны изменение трофики тканей, улучшение обменных процессов, повышение сопротивляемости организма. Гормоны выступают в роли активаторов молекулярных сдвигов в центральной нервной системе, изменяют обмен нуклеиновых кислот, активность ферментов, способствуют более активной миелинизации нервных волокон, тренировке подвижности нервных процессов. Повторные внешние раздражители, адекватные по своей силе уровню развития системы терморегуляции, способствуют дальнейшему совершенствованию, улучшению восприятия раздражения и ускорению ответной реакции, участвующей в выработке и расходе тепловой энергии [21]. Это важное условие предупреждения переохлаждения организма, которое расценивается как одна из существенных причин возникновения заболеваний. Поэтому закаливание является неотъемлемой частью в обеспечении первичной профилактики, сохранении и развитии здоровья населения [22].

При проведении холодовой закаливающей процедуры ответную реакцию организма следует оценивать по игре вазомоторов кожных покровов, по которой можно судить о силе раздражителя. Реакция имеет три фазы.

Первая фаза – защитная, длится недолго, характеризуется кратковременным сужением кровеносных сосудов. Кожа бледнеет, покрывается мелкими бугорками – «гусиная». Появляется ощущение озноба, так как

кровь отливает к внутренним органам.

Вторая фаза проявляется расширением сосудов, сопровождается покраснением кожи и ее согреванием. Из внутренних органов кровь устремляется к коже, что вызывает ощущение тепла и освежающей бодрости.

В третьей фазе происходит сужение артериол при расширенных капиллярах и венах. Кожа становится холодной, синюшно-красной, что свидетельствует о чрезмерности холодового раздражителя и может привести к переохлаждению организма.

При закаливании необходимо понимать его основные принципы [23]. Интенсивность закаливания должна возрастать постепенно. Необходимо соблюдать одно условие, при котором каждая последующая нагрузка должна вызывать ответную реакцию организма в виде вегетативных сдвигов. Это могут быть учащение пульса, увеличение глубины и частоты дыхания. Отсутствие этих сдвигов свидетельствует о недостаточной силе воздействующего раздражителя. Дозирование закаливающих процедур предусматривает пять вариантов. При этом начало закаливания происходит с участков тела, менее чувствительных к холоду (например, с верхних конечностей). Постепенно можно переходить к участкам тела, не подвергавшимся холодовому воздействию, и поэтому более чувствительным. Известно что, наиболее чувствительна к холоду спина. Чаще всего начинают закаливание организма с воздействия дистальных участков конечностей, постепенно увеличивая площадь поверхности участков тела. Широко применяют методики перехода от менее интенсивных процедур к более интенсивным: от воздушных – к водным, от обтирания – к обливанию водой. Используют принципы увеличения интенсивности закаливающего фактора: понижение или повышение температуры, увеличение скорости движения воздуха, силы ультрафиолетового облучения, а также увеличение времени действия закаливающего раздражителя [24].

Чтобы адаптация организма к раздражителю была физиологичной, требуется соблюдать принцип систематичности и непрерывности, т.е. регулярно повторять закаливающие воздействия. Регулярные закаливающие процедуры формируют на базе безусловного рефлекса условно-рефлекторную пульсацию кожных сосудов, что обеспечивает большую устойчивость кожных поверхностей к длительному влиянию холода, при этом регуляция теплоотдачи способствует поддержанию температуры внутренней среды на постоянном уровне [21]. Прекращение закаливающих воздействий угнетает образование новых условных рефлексов. Тренирующий эффект достигается за несколько месяцев (в среднем за 2-3 летних месяца), а исчезает значительно быстрее (за 2-3 недели). Обеспечить систематическое закаливание в течение всего года легче, когда оно прочно войдет в режим дня. Его нельзя отменять даже в случае легких заболеваний. Следует несколько уменьшить нагрузку или интенсивность закаливаю-

щего раздражителя [25].

Специфичность процессов адаптации, т.е. приспособление организма к раздражителю, обуславливает необходимость разнообразия или комплексности средств закаливания. Некоторые авторы называют это принципом многофакторности, поскольку предполагается использование нескольких физических раздражителей: холода и механического воздействия движения воздуха или почвы; солнечной энергии и воды. Однако под разнообразием средств закаливания подразумеваются также разновидности действия одного и того же фактора. Например, полоскание водой горла (местное закаливание) и обливание водой стоп приводит рефлекторно к снижению чувствительности носоглотки к холоду. При закаливании используется принцип полиградационности, т.е. необходимость тренировок к сильным и слабым, быстрым и замедленным, а также средним по силе и времени охлаждениям. Необходимо добиваться готовности организма реагировать на разные по диапазону перепады температур. Так, при повторении резких перепадов температуры устойчивость организма вырабатывается только к быстрым температурным сдвигам во внешней среде, а тренировка к замедленным охлаждениям – лишь к постепенному снижению температуры. Ведь простудные явления часто вызываются не резким холодным раздражением, а лишь неожиданными колебаниями, к которым организм не успел приспособиться [26, 27].

Постоянно ведутся исследования по ускорению приспособления организма к действию низких температур с расширением физиологических резервов организма. Применяются различные методики, включающие сочетания закаливающих процедур с введением лекарственных препаратов, вакцин и биологически активных веществ с сохранением принципов закаливания организма, помогающих в кратчайшие сроки предотвратить развитие заболеваний у человека. Так, для предотвращения рецидивов заболеваний у часто болеющих детей был предложен комплекс профилактических мероприятий, направленный на расширение функциональных возможностей организма ребенка, повышение специфической и неспецифической защиты от пагубного воздействия патогенных факторов в верхних дыхательных путях. Он включает в себя совместное применение адаптогенов и биогенных стимуляторов, витаминотерапию, фитотерапию и физиолечение, а также закаливание организма. Закаливающие процедуры совместно с методами массажа и гимнастики воздействуют на рецепторы кожи, происходит тонизирующее влияние на центральную нервную систему, улучшая при этом контроль над работой всех органов и систем. Установлено, что профилактический эффект подобных процедур более положительный, чем при регуляции метаболизма только фармакологическими препаратами [28].

Кроме этого, исследовательской группой российских ученых изучалась проблема профилактики ост-

рых респираторных инфекций у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет. Было установлено, что вакцинация с применением препарата рибомунил в комбинации с закаливающими процедурами повысила иммунную защиту детского организма, а улучшение микроциркуляции слизистой носа способствовало возрастанию барьерной функции дыхательных путей, препятствуя попаданию инфекции в более глубокие отделы дыхательных путей [29]. В условиях Дальневосточного муссона, с жесткими перепадами погодных условий в месяцы с максимальной заболеваемостью, в целях профилактики острых температурных заболеваний детей 4-7 лет О.О.Шумская предложила метод температурно-временных режимов контрастного воздушно-водного закаливания в минимально короткие интервалы времени. Было предложено два температурно-временных режима. Первый предусматривал обливание под душем при температуре воды от +16 до +20°C с последующим прогреванием в сауне в течение 5-10 минут при температуре от +35 до +55°C. Для второго режима (предусмотрен для детей 5-7 лет) было характерно погружение в бассейн (температура воды от +12°C зимой до +24°C летом) на время от 7 до 30 секунд и последующим заходом в сауну (температура от +45 до +65°C) на 10-15 минут. Этот метод закаливания значительно расширил адаптационные возможности детского организма, улучшил процессы терморегуляции, повысил устойчивость организма к острым респираторным заболеваниям, что в дальнейшем проявилось в снижении острых респираторных заболеваний в 4 раза по сравнению с контрольной группой [30].

Для целенаправленного регулирования термогенеза в условиях Крайнего Севера особый интерес у исследователей вызывает витамин А. Оказалось, что этот витамин способен проникать через клеточную мембрану клеток-мишеней и взаимодействовать с ядерными рецепторами, и индуцировать транскрипцию гена термогенина [31].

Эффективность действия закаливающих процедур значительно повышается, если их сочетать с выполнением спортивных упражнений. Так, длительное нахождение людей в условиях Крайнего Севера повышало их иммунный статус, а физические нагрузки влияли на механизм выработки цитокинов, который был вызван изменением гемодинамики с выбросом гормона стресса. Сочетание двух факторов увеличивало содержание в кровотоке количество лейкоцитов и гранулоцитов. Гормон стресса норадреналин мобилизовал эти клетки посредством стимуляции адренергических рецепторов, а также благодаря его действию на симпатические нервные окончания в лимфатических узлах и селезенке [32].

Сообщается об изучении влияния холода как терапии, обладающей противовоспалительным и болеутоляющим эффектом. Было сформировано две группы: одна группа занималась зимним плаванием, другая

подвергалась криотерапии. Обнаружено, что содержание в крови гормона норэпинефрина в течение всего эксперимента значительно увеличивалась по сравнению с другими стрессовыми гормонами после воздействия холода в обеих группах. Ученые сделали вывод, что увеличение концентрации эпинефрина играет положительную роль в снижении интенсивности воспаления и боли в организме человека [33]. Кроме того установлено, что кратковременное воздействие температуры воздуха ниже -100°C усиливало антиоксидантную активность, обладало противовоспалительным действием, облегчало реабилитацию после травм [34]. Таким образом, применение криотерапии как метода воздействия экстремальных температур помогает эффективно справляться с болезненностью в мышцах после тренировок [35].

По данным исследователей, пятнадцатиминутное погружение в холодную воду (от $+13$ до $+14^{\circ}\text{C}$) с пассивным отдыхом, является эффективным средством ускорения восстановления после физической нагрузки, что способствует удалению лактата из организма, улучшает деятельность сердечно-сосудистой системы [36]. Авторы показали, что контрастная гидротерапия с чередованием контрастного душа и погружения в холодную воду как средство быстрого восстановления организма, снижало болевой синдром, отечность мышц, улучшало физические качества спортсменов [37]. Изучалось влияние комплекса дыхательной гимнастики, медитации и холодового воздействия, применяемого в качестве противовоспалительной, иммуномодулирующей и дезинтоксикационной терапии с помощью регуляции психоэмоционального состояния больного. Такой тренировочный комплекс демонстрирует связь между оптимизмом и стрессом, который опосредованно воздействует на функциональное состояние организма. Таким образом, положительные эмоции способствуют более слаженной работе вегетативной системы и адекватной иммунной реакции в ответ на заранее введенный в организм эндотоксин [38].

Имеется мнение авторов о том что, длительное действие холодовых процедур вызывает риск функцио-

нального истощения систем, ответственных за адаптацию, в частности, иммунной системы и, таким образом, оказывает отрицательное влияние на организм человека [39–41]. Поэтому, изучение факторов холодового воздействия на организм способствовало созданию платформы для оценки возможных рисков угрожающих здоровью человека, а также дает заключение о резервных возможностях организма и предупреждает об опасности их истощения [42].

Несомненно, в организме человека существует саморегулирующая система, призванная обеспечить постоянство внутренней среды и ответной реакции при различных неблагоприятных воздействиях. Эта система состоит из многих звеньев, которая, соединяясь в единую цепь, начинает выполнять защитную функцию в организме и помогает выжить в условиях экстремальных температур. Однако при сильном продолжительном внешнем раздражении работа этой цепи может давать сбой с развитием заболевания. Чтобы этого не случилось, в распоряжении у человека имеется средство, благодаря которому он сам может активно влиять на систему, подстраивая ее под свои специфические задачи. Таким средством является закаливание, помогающее человечеству многие годы акклиматизироваться и работать в условиях неблагоприятной среды. Так как эта система состоит из многих звеньев, главным является функциональная активность первичного звена. Поэтому без тренировки этого звена невозможен адекватный ответ организма. Что и предполагает в первую очередь развитие динамической чувствительности рецепторов, как первичного звена, приспособляющего организм к изменениям в окружающей среде.

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. Голохваст К.С., Чайка В.В. Некоторые аспекты механизма влияния низких температур на человека и животных (литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. 2011. Т.18, №2. С.486–489.
2. Чашин В.П., Гудков А.Б., Чашин М.В., Попова О.Н. Предикивная оценка индивидуальной восприимчивости организма человека к опасному воздействию холода // Экология человека. 2017. №5. С.3–13.
3. Геда С.М., Торшин В.И., Северин А.Е., Мансур Н. Эффекты локального охлаждения кисти руки у уроженцев жарких климатических регионов на терморегуляцию и параметры ритмограммы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2014. №2. С.5–11.
4. Федосова А.А., Герасимова-Мейгал Л.И. Терморегуляционная вазомоторная активность у людей с различной восприимчивостью к холоду // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2016. №2. С.51–58. doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.51
5. Синицкая Е.Ю., Прокопчук Н.Н. Температурная чувствительность у студентов-северян с разным уровнем тревожности // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки. 2013. №2. С.64–70.

6. Mäkinen T.M. Human cold exposure, adaptation, and performance in high latitude environments // *Am J. Hum. Biol.* 2007. Vol.19. №2. P.155–164. doi: 10.1002/ajhb.20627
7. Бочаров М.И. Терморегуляция организма при холодовых воздействиях (обзор). Сообщение II // *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки.* 2015. №2. С.5–16.
8. Гавриленко Б.С. Физические факторы в воспитании детей и подростков. Киев: Пороги, 2003. 276 с.
9. Launay J.C., Savourey G. Cold adaptations // *Ind. Health.* 2009. Vol.47, №3. P.221–227. doi: 10.2486/indhealth.47.221
10. Eglin C.M., Tipton M.J. Repeated cold showers as a method of habituating humans to the initial responses to cold water immersion // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005. Vol.93. №5-6. P.624–629. doi: 10.1007/s00421-004-1239-6
11. Медведев А.А., Соколова Л.В. Особенности и механизмы температурной чувствительности (обзор) // *Журнал медико-биологических исследований.* 2019. Т.7, №1. С.92–105. doi: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.1.92
12. Ткаченко Е.Я., Козарук В.П., Храмова Г.М., Воронова И.П., Мейта Е.С., Козырева Т.В. Зависимость формирования терморегуляторных реакций на охлаждение от типа активности кожных терморецепторов // *Бюллетень СО РАМН.* 2010. Т.30, №4. С.95–100.
13. Wakabayashi H., Wijayanto T., Kuroki H., Lee J., Tochihara Y. The effect of repeated mild cold water immersions on the adaptation of the vasomotor responses // *Int. J. Biometeorol.* 2012. Vol.56, №4. P.631–637. doi: 10.1007/s00484-011-0462-1
14. Ткаченко Е.Я., Ломакина С.В., Козырева Т.В. Роль ионов кальция в формировании холодозащитных реакций при различных температурных воздействиях // *Бюллетень СО РАМН.* 2003. Т.23, №3. С.121–126.
15. Mäkinen T.M. Different types of cold adaptation in humans // *Front. Biosci. (Schol. Ed.).* 2010. Vol.2. P.1047–1067. doi: 10.2741/s117
16. Cheung S.S., Daanen H.A. Dynamic adaptation of the peripheral circulation to cold exposure // *Microcirculation.* 2012. Vol.19, №1. P.65–77. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00126.x.
17. Pretorius T., Lix L., Giesbrecht G.G. Shivering heat production and body fat protect the core from cooling during body immersion, but not during head submersion: A structural equation model // *Comput. Biol. Med.* 2011. Vol.41, №3. P.154–158. doi: 10.1016/j.compbiomed.2011.01.005
18. Мейта Е.С., Храмова Г.М., Козырева Т.В. Модулирующее влияние аденозинтрифосфорной кислоты на структуру терморегуляторной реакции при быстром глубоком охлаждении // *Бюллетень СО РАМН.* 2010. Т.30, №4. С.149–153.
19. Аكوпова С.Ю., Бондаренко Д. С., Айвазова Е.С. Закаливание как важнейший компонент здорового образа жизни // *Символ науки.* 2016. №4. С.69–71. ISSN 2410-700X
20. Srámek P., Simecková M., Janský L., Savlíková J., Vybíral S. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000. Vol.81, №5. P.436–442. doi: 10.1007/s004210050065
21. Коленик Р.С. Формирование условий здоровьесбережения педагогических работников образовательных учреждений системы МВД России // *Азимут научных исследований: педагогика и психология.* 2016. Т.5, №1(14). С.60–63.
22. Суховой Ю.Г., Калёнова Л.Ф., Фишер Т.А., Унгер И.Г., Костоломова Е.Г. К вопросу о температурной регуляции энантиостаза иммунной системы. Дозированное воздействие гипотермии в эксперименте // *Медицинская наука и образование Урала.* 2006. Т. 7, № 2. С.114–119.
23. Вайбаум Я.С., Коваль В.И., Радионова Т.А. Гигиена физического воспитания и спорта: учебное пособие для вузов; 3-е изд. М.: Академия, 2002. 240 с.
24. Жуковская А.О., Москаленко И.С. Понятие и механизмы закаливания // *Символ науки.* 2017. №3(2). С.206–208.
25. Ермакова Е.Г. Личная гигиена и закаливание. Средства закаливания // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* 2020. №3-1(42). С.104–108. doi: 10.24411/2500-1000-2020-10214
26. Ермакова Е.Г. Закаливание организма. Средства, принципы и методы закаливания // *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* 2018. №5-1. С.40–42.
27. Княжеская Н.П. Закаливание и хронические заболевания легких // *Астма и аллергия.* 2006. №4. С.6–7.
28. Струков В.И., Астафьева А.Н., Галеева Р.Т., Долгушкина Г.В. Актуальные проблемы часто болеющих детей // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2009. №1(9). С.121–135.
29. Чашина И.Л., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Рогова О.А. Комплексный подход к сезонной профилактике респираторных заболеваний у детей // *Медицинский совет.* 2014. №1. С.16–24.
30. Шумская О.О. Эффективность использования средств закаливания в физическом воспитании детей 4-7 лет с учетом биоклиматического комплекса Дальневосточного муссона // *Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И.Герцена.* 2007. Т.18, №44. С.496–500.
31. Лошкарев А.М., Попова М.А. Фармакологические аспекты сохранения здоровья спортсменов на севере // *Вестник Сургутского государственного педагогического университета.* 2015. №1(34). С.159–171.

32. Castellani J.W., Brenner I.K.M., Rhind S.G. Cold exposure: human immune responses and intracellular cytokine expression // *Med. Sci. Sports Med.* 2002. Vol.34, №12. P.2013–2020. doi: 10.1097/00005768-200212000-00023
33. Xu X., Tikuisis P. Thermoregulatory modeling for cold stress // *Compr. Physiol.* 2014. Vol.4, №3. P.1057–1081. doi: 10.1002/cphy.c130047
34. Bleakley C.M., Bieuzen F., Davison G.W., Costello J.T. Whole-body cryotherapy: empirical evidence and theoretical perspectives // *Open Access J. Sports Med.* 2014. Vol.5. P.25–36. doi: 10.2147/OAJSM.S41655
35. Costello J.T., Baker P.R., Minett G.M., Bieuzen F., Stewart I.B., Bleakley C. Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. №9. CD010789. doi: 10.1002/14651858.CD010789.pub2
36. Crowe M.J., O'Connor D., Rudd D. Cold water recovery reduces anaerobic performance // *Int. J. Sports Med.* 2007. Vol.28. №12. P.994–998. doi: 10.1055/s-2007-965118
37. Juliff L.E., Halson S.L., Bonetti D.L., Versey N.G., Driller M.W., Peiffer J.J. Influence of contrast shower and water immersion on recovery in elite netballers // *J. Strength Cond. Res.* 2014. Vol.28, №8. P.2353–2358. doi: 10.1519/JSC.0000000000000417
38. Middendorp H., Kox M., Pickkers P., Evers A.W. The role of outcome expectancies for a training program consisting of meditation, breathing exercises, and cold exposure on the response to endotoxin administration: a proof-of-principle study // *Clin. Rheumatol.* 2016. Vol.35, №4. P.1081–1085. doi: 10.1007/s10067-015-3009-8
39. Фишер Т.А., Петров С.А. Воздействие стрессорных нагрузок на иммуно-психологические характеристики // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2012. №4(41). С.65–66.
40. Фишер Т.А. Психологические и иммунные реакции на кратковременное холодовое воздействие // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2012. №4(41). С.66–67.
41. Фишер Т.А., Доценко Е.Л., Петров С.А., Фролова О.В. Моржевание как способ повышения качества жизни // *Известия Самарского научного центра РАН.* 2015. Т.17, №5(2). С.528–533.
42. Yermakova I. Information platform for multicompartamental models of human temperature regulation // *Cybernetics and Computer Engineering.* 2013. Vol.174. P.81–91.

REFERENCES

1. Golokhvast K.S., Chaika V.V. Several aspects of the mechanism of low temperature effect upon human beings and animals (literary review). *Journal of new medical technologies* 2011; 18(2):486–489 (in Russian).
2. Chashchin V.P., Gudkov A.B., Chashchin M.V., Popova O.N. Predictive assessment of individual human susceptibility to damaging cold exposure. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2017; (5):3–13 (in Russian).
3. Geda S.M., Torshin V.I., Severin A.E., Mansur N. Effect of local hand cooling on thermoregulation and rhythm cardiogram of students from hot climate. *RUDN Journal of Medicine* 2014; (2):5–11 (in Russian).
4. Fedosova A.A., Gerasimova-Meigal L.I. Thermoregulatory vasomotor activity in humans with various degrees of sensitivity to cold. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series "Medical and Biological Sciences" = Journal of Medical and Biological Research* 2016; (2):51–58 (in Russian). doi: 10.17238/issn2308-3174.2016.2.51
5. Sinitskaya E.Yu., Prokopchuk N.N. Thermal sensitivity of northern students with different anxiety levels. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series "Medical and Biological Sciences" = Journal of Medical and Biological Research* 2013; (2):64–70 (in Russian).
6. Mäkinen T.M. Human cold exposure, adaptation, and performance in high latitude environments. *Am J. Hum. Biol.* 2007; 19(2):155–164. doi: 10.1002/ajhb.20627
7. Bocharov M.I. Thermoregulation in cold environments (review). Report II. *Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series "Medical and Biological Sciences" = Journal of Medical and Biological Research* 2015; (2):5–16 (in Russian).
8. Gavrilenko B.S. Physical factors in the upbringing of children and adolescents. Kiev: Porogi; 2003 (in Russian).
9. Launay J.C., Savourey G. Cold adaptations. *Ind. Health* 2009; 47(3):221–227. doi: 10.2486/indhealth.47.221
10. Eglin C.M., Tipton M.J. Repeated cold showers as a method of habituating humans to the initial responses to cold water immersion. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005; 93(5-6):624–629. doi: 10.1007/s00421-004-1239-6
11. Medvedev A.A., Sokolova L.V. Features and mechanisms of temperature sensitivity (review). *Journal of Medical and Biological Research.* 2019; 7 (1):92–105 (in Russian). doi: 10.17238 / issn2542-1298.2019.7.1.92
12. Tkachenko E.Ya., Kozaruk V.P., Khramova G.M., Voronova I.P., Meyta E.S., Kozyreva T.V. Different formation of thermoregulatory response to cooling in dependence on the type of the skin thermoreceptor activity. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences* 2010; 30(4):95–100 (in Russian).
13. Wakabayashi H., Wijayanto T., Kuroki H., Lee J., Tochihara Y. The effect of repeated mild cold water immersions on the adaptation of the vasomotor responses. *Int. J. Biometeorol.* 2012; 56(4):631–637. doi: 10.1007/s00484-011-0462-1
14. Tkachenko E.Ya., Lomakina S.V., Kozyreva T.V. Effect of calcium ions on the cold-defense response formation at

different types of cooling. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences* 2003; 23(3):121–126 (in Russian).

15. Mäkinen T.M. Different types of cold adaptation in humans. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)* 2010; 2:1047–1067. doi: 10.2741/s117

16. Cheung S.S., Daanen H.A. Dynamic adaptation of the peripheral circulation to cold exposure. *Microcirculation* 2012; 19(1):65–77. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00126.x.

17. Pretorius T., Lix L., Giesbrecht G.G. Shivering heat production and body fat protect the core from cooling during body immersion, but not during head submersion: A structural equation model. *Comput. Biol. Med.* 2011; 41(3):154–158. doi: 10.1016/j.compbiomed.2011.01.005

18. Meita S.E., Khranova G.M., Kozyreva T.V. Modulating effect of the adenosinetriphosphoric acid on thermoregulatory response at rapid deep cooling. *Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences* 2010; 30(4):149–153 (in Russian).

19. Akopova S.Yu., Bondarenko D.S., Aivazova E.S. Hardening as the most important component of a healthy lifestyle. *Simvol nauki* 2016; (4):69–71 (in Russian). ISSN 2410-700X

20. Srámek P., Simecková M., Janský L., Savlíková J., Vybíral S. Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000; 81(5):436–442. doi: 10.1007/s004210050065

21. Kolenik R.S. The formation conditions of health care and pedagogical workers of educational institutions of the Ministry of Internal Affairs of Russia. *Azimuth of Scientific Research: Pedagogy and Psychology* 2016; 5(1):60–63 (in Russian).

22. Sukhovey Yu.G., Kalyonova L.F., Fisher T.A., Unger I.G., Kostolomova E.G. On the issue of temperature regulation of the immune system enantiostasis. Dosed effect of hypothermia in experiment. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2006; 7(2):114–119 (in Russian).

23. Vaibbaum Y.S., Koval V.I., Radionova T.A. Hygiene of physical education and sports. Moscow: Academia; 2002 (in Russian).

24. Zhukovskaya A.O., Moskalenko I.S. The concept and mechanisms of hardening. *Simvol nauki* 2017; 3(2):206–208 (in Russian).

25. Ermakova E.G. Personal hygiene and tempering. Hardening agents. *International Journal of Humanities and Natural Sciences* 2020; (3-1):104–108 (in Russian). doi: 10.24411/2500-1000-2020-10214

26. Ermakova E.G. Hardening of the body. Tools, principles and methods of hardening. *International Journal of Humanities and Natural Sciences* 2018; (5-1):40–42 (in Russian).

27. Kniazheskaia N.P. Hardening and chronic lung diseases. *Astma i allergiya* 2006; (4):6–7 (in Russian).

28. Strukov V.I., Astafieva A.N., Galeeva R.T., Dolgushkina G.V. Actual problems of frequently ill children. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskiye nauki* 2009; (1):121–135 (in Russian).

29. Chashchina I.L., Bakradze M.D., Tatochenko V.K., Rogova O.A. An integrated approach to seasonal prevention of respiratory diseases in children. *Meditsinskiy sovet* 2014; (1):16–24 (in Russian).

30. Shumskaya O.O. The effectiveness of the use of hardening means in the physical education of children 4-7 years old, taking into account the bioclimatic complex of the Far Eastern monsoon. *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities & Sciences* 2007; 18(44):496–500 (in Russian).

31. Loshkarev A.M., Popova M.A. Pharmacological aspects of preservation health of athletes in the north. *The Surgut State Pedagogical University Bulletin* 2015; (1):159–171 (in Russian).

32. Castellani J.W., Brenner I.K.M., Rhind S.G. Cold exposure: human immune responses and intracellular cytokine expression. *Med. Sci. Sports Med.* 2002; 34(12):2013–2020. doi: 10.1097/00005768-200212000-00023

33. Xu X., Tikuisis P. Thermoregulatory modeling for cold stress. *Compr. Physiol.* 2014; 4(3):1057–1081. doi: 10.1002/cphy.c130047

34. Bleakley C.M., Bieuzen F., Davison G.W., Costello J.T. Whole-body cryotherapy: empirical evidence and theoretical perspectives. *Open Access J. Sports Med.* 2014; 5:25–36. doi: 10.2147/OAJSM.S41655

35. Costello J.T., Baker P.R., Minett G.M., Bieuzen F., Stewart I.B., Bleakley C. Whole-body cryotherapy (extreme cold air exposure) for preventing and treating muscle soreness after exercise in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; (9):CD010789. doi: 10.1002/14651858.CD010789.pub2

36. Crowe M.J., O'Connor D., Rudd D. Cold water recovery reduces anaerobic performance. *Int. J. Sports Med.* 2007; 28(12):994–998. doi: 10.1055/s-2007-965118

37. Juliff L.E., Halson S.L., Bonetti D.L., Versey N.G., Driller M.W., Peiffer J.J. Influence of contrast shower and water immersion on recovery in elite netballers. *J. Strength Cond. Res.* 2014; 28(8):2353–2358. doi: 10.1519/JSC.0000000000000417

38. Middendorp H., Kox M., Pickkers P., Evers A.W. The role of outcome expectancies for a training program consisting of meditation, breathing exercises, and cold exposure on the response to endotoxin administration: a proof-of-principle study. *Clin. Rheumatol.* 2016; 35(4):1081–1085. doi: 10.1007/s10067-015-3009-8

39. Fisher T.A., Petrov S.A. Influence of stress on immune and psychological characteristics. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki=Journal of Ural Medical Academic Science* 2012; (4):65–66 (in Russian).
40. Fisher T.A. Psychological and immune reactions to short-term influence by the cold. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki=Journal of Ural Medical Academic Science* 2012; (4):66–67 (in Russian).
41. Fisher T.A., Dotsenko E.L., Petrov S.A., Frolova O.V. Winter swimming as a way of improvement the life quality. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2015; 17(5):528–533 (in Russian).
42. Yermakova I. Information platform for multicompartamental models of human temperature regulation. *Cybernetics and Computer Engineering* 2013; 174:81–91.

Информация об авторах:

Михаил Михайлович Горбунов, канд. биол. наук, доцент, кафедра теории методики физической культуры, безопасности жизнедеятельности и здоровья, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Благовещенский государственный педагогический университет»; e-mail: gorbunov-med@mail.ru

Наталья Владимировна Коршунова, д-р мед. наук, профессор, кафедра теории методики физической культуры, безопасности жизнедеятельности и здоровья, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Благовещенский государственный педагогический университет»; e-mail: tmfkgbz@mail.ru

Ольга Валентиновна Юречко, канд. пед. наук, доцент, декан факультета физической культуры и спорта, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Благовещенский государственный педагогический университет»; e-mail: sportdis@mail.ru

Author information:

Mikhail M. Gorbunov, PhD (Biol.), Associate Professor, Department of Theory of Methods of Physical Culture, Life Safety and Health, Blagoveshchensk State Pedagogical University; e-mail: gorbunovmed@mail.ru

Natalia V. Korshunova, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Department of Theory of Methods of Physical Culture, Life Safety and Health, Blagoveshchensk State Pedagogical University; e-mail: tmfkgbz@mail.ru

Olga V. Yurechko, PhD (Pedagogy), Associate Professor, Dean of the Faculty of Physical Education and Sports, Blagoveshchensk State Pedagogical University; e-mail: sportdis@mail.ru

Поступила 03.08.2020
Принята к печати 10.08.2020

Received August 03, 2020
Accepted August 10, 2020

УДК 616.5-001.17(616-003.93:616-08-059)

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-117-124

КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВ КОЖИ

А.А.Яценко^{1,2}, С.В.Баранников¹, И.Ю.Макаров¹, И.В.Борозда¹, Ю.А.Спирина¹

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

²Общество с ограниченной ответственностью «Ай Кью Биофабрик», 121205, г. Москва, Сколково, Большой бульвар, 42, корп. 1

РЕЗЮМЕ. В обзоре обобщены результаты современных исследований в области клеточной терапии ожогов кожи. Описана актуальность проведения данных исследований, как в России, так и в мире. Обозначены методики воздействия на регенерацию кожи после ожогов помимо клеточной терапии. Дана историческая справка о развитии методов клеточной терапии ожоговых повреждений кожи. Приведены документы, регламентирующие проведение клеточной терапии в России. Описаны преимущества и недостатки клеточных технологий с использованием кератиноцитов. Проанализированы методы клеточной терапии ожогов кожи с применением фибробластов. Описана роль в регенерации кожи трехмерных тканеинженерных конструкций – скаффолдов. Дана их классификация по продолжительности покрытия раны (постоянные, полупостоянные и временные), по составу (клеточные, бесклеточные), по виду материала (синтетические, биологические, которые в свою очередь делятся на аллогенные и аутологичные). Описаны основные представители каждой группы, используемые в исследованиях в качестве терапии в лечении ожогов кожи: Biobrane, Integra, Dermagraft, TransCyte, Hyalograft 3D, эпидермальный заменитель Laser skin, система аутооттрансплантата TissueTech. Приведены данные по экспериментальному тестированию каждого из представителей. Также затронут вопрос улучшения васкуляризации тканеинженерных конструкций с применением биореакторов. По результатам обзора сделан вывод о том, что использование трехмерных конструкций в лечении ожоговых повреждений кожи показывает наибольшую среди проанализированных вариантов клеточной терапии эффективность и безопасность при применении в клинической практике. В то же время существующие недостатки проанализированных образцов требуют дальнейших изучения и анализа.

Ключевые слова: клеточная терапия, ожоги кожи, скаффолды.

CELL THERAPY IN TREATMENT OF SKIN BURNS

A.A.Yatsenko^{1,2}, S.V.Barannikov¹, I.Yu.Makarov¹, I.V.Borozda¹, Yu.A.Spirina¹

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

²Scientific Research Center "IQ Biofabric", 42/1 Bolshoi Boulevard, Skolkovo Innovation center, Moscow, 121205, Russian Federation

SUMMARY. The review summarizes the results of modern research in the field of cell therapy for skin burns. The relevance of conducting these studies both in Russia and in the world is described. The methods of influence on the skin regeneration after burns in addition to cell therapy are indicated. A history reference on the development of cell therapy for burn skin lesions is given. The documents governing the conduct of cell therapy in Russia are presented. The advantages and disadvantages of cell technology using keratinocytes are described. The methods of cell therapy for skin burns using fibroblasts are analyzed. The role of three-dimensional tissue-engineered structures – scaffolds in the regeneration of the skin is described. Their classification is given by the duration of wound coverage (permanent, semi-permanent and temporary), by composition (cellular, acellular), by type of material (synthetic, biological, which are divided into allogeneic and autologous). The main representatives of each group that are used in research as therapy in the treatment of skin burns

Контактная информация

Антон Андреевич Яценко, врач-патологоанатом, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: mdyatsenko@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Anton A. Yatsenko, MD, Pathologist, Postgraduate Student, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: mdyatsenko@gmail.com

Для цитирования:

Яценко А.А., Баранников С.В., Макаров И.Ю., Борозда И.В., Спирина Ю.А. Клеточная терапия в лечении ожогов кожи // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.117–124. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-117-124

For citation:

Yatsenko A.A., Barannikov S.V., Makarov I.Yu., Borozda I.V., Spirina Yu.A. Cell therapy in treatment of skin burns. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):117–124 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-117-124

are described: Biobrane, Integra, Dermagraft, TransCyte, Hyalograft 3D, Laser skin epidermal replacement, TissueTech autograft system. The data on the experimental testing of each of the representatives are presented. The issue of improving vascularization of tissue-engineering structures using bioreactors was also raised. According to the results of the review, it was concluded that the use of three-dimensional structures in the treatment of burn skin lesions shows the greatest efficacy and safety among pronounced cell therapy options in clinical practice. At the same time, the existing drawbacks of the analyzed samples require further study and analysis.

Key words: cell therapy, skin burns, scaffolds.

Термические поражения кожи являются актуальной проблемой в медицине. По данным Росстата, с 2005 по 2015 годы среднегодовое количество пациентов с термическими и химическими ожогами составило порядка 316 тыс. человек [1]. Основным методом лечения ожогов остаётся аутодермопластика, но она имеет ряд ограничений. При обширной площади поражения и наличии соматических заболеваний (сахарный диабет и другие) возможности аутодермопластики ограничены. Существуют дополнительные методики по воздействию на регенерацию ожоговых повреждений: антиоксидантная терапия [2], гипербарическая оксигенация [3] и др. Поиск альтернатив аутодермопластики связан с тканевой инженерией и разработкой временных биополимерных покрытий, спреев и других заместителей с ауто- и аллоклетами. Так, в комбустиологии уже активно используют полимерные покрытия, такие как Dermagraft, Biobrane, TissueTech и др.

Клеточная терапия имеет ряд преимуществ перед другими методами в лечении глубоких повреждений кожи: быстрое закрытие дефекта за счет пролиферации клеток скаффолда и меньшая вероятность фиброобразования, что снижает риски осложнений [4]. Но в тоже время вопрос модернизации и улучшения методов лечения ожогов любой этиологии остается актуальным по сей день в тканевой инженерии. В обзоре представлена информация о возможностях использования клеточных технологий, в том числе тканевой инженерии, для клеточной терапии ожогов.

Клеточная терапия ожогов

Клеточная терапия – метод лечения, основанный на введении в организм живых клеток и обеспечивающий регенерацию тканей, восстановление функций ткани, а также модуляцию патофизиологических процессов, например, иммунного ответа и воспалительных реакций [5]. В России в январе 2017 г. в силу вступил Федеральный закон от 32.06.2016 №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», который ввел понятие «биомедицинский клеточный продукт», который является частью клеточной терапии.

Восстановление кожи после ожогов зависит от большого числа факторов: наличия клеток-предшественников, состояния внеклеточного матрикса (ВКМ), присутствия цитокинов, индукторов ангиогенеза, и регуляции клетка-клеточного и клетка-ВКМ взаимодействия. Для лечения ожоговых повреждений кожи могут использоваться различные типы клеток, как аутологичного, так и аллогенного происхождения.

Кератиноциты. Первые попытки культивирова-

ния человеческих кератиноцитов были проведены в 1960 г. Протокол основывался на ферментативной дезорганизации фрагментов кожи с помощью трипсина, что приводило к снижению клеточной выживаемости. Рейнвальд и Грин в 1975 г. [6] показали возможность длительного культивирования кератиноцитов. Позже было продемонстрировано, что подобные культуры образуют плотные клеточные пленки, состоящие из 2-3 слоев клеток. Для их получения использовали фидерный слой из 3Т3 культуры фибробластов, полученной от млекопитающих. Фидерный слой обеспечивал основу для адгезии и пролиферации кератиноцитов. Ограничение метода – наличие риска переноса инфекционных агентов, в первую очередь вирусов и прионов, из культуры клеток животных в культивируемые кератиноциты.

Первое использование аутографтов из культивируемых дермальных кератиноцитов описано в 80-е годы XX столетия [7]. Исследования показывают, что колониеобразующая эффективность кератиноцитов из свежей кожи, обработанной трипсином, находится на очень низком уровне – от 0,1 до 3,8% при анализе на уровне первичной клеточной культуры. Однако в процессе ее пассирования колониеобразующая эффективность повышается до 30-90%, что существенно превосходит показатель в коже *in vivo* (4-8%) [8]. При исследовании аутографта на основе пласта кератиноцитов, показатель колониеобразующей эффективности достигает 16%, что также существенно выше значения в эпидермисе нативной кожи. При использовании кожных трансплантатов в виде эпидермальных пластов клетки человека продолжают экспрессировать местносpezifические маркеры. Восстановление волос и других придатков кожи возможно в тех случаях, если вместе с эпидермисом в трансплантате находятся клетки дермального происхождения.

Многослойные эпидермальные пласты (МЭП) могут использоваться одновременно с сетчатыми полимерными материалами. Исследования показывают, что применение МЭП оправдано в случае тяжелых ожоговых повреждений – от 60% и более [9]. В этих случаях МЭП обеспечивают ускорение эпителизации раны, снижают риски развития ее инфицирования и улучшают показатели выживаемости пациентов. Важный недостаток метода – высокая стоимость получения МЭП. Однако он нивелируется положительным эффектом метода в тех случаях, когда получение больших пластов кожи для аутопластики невозможно из-за площади ожогов. Клинические исследования демонстри-

руют, что показатель общей выживаемости больных при использовании аутографтов равен 72,7%, в сравнении с 91% при применении МЭП [10]. Это позволяет рассматривать метод как альтернативу или вспомогательный подход к лечению.

Кератиноциты могут быть использованы в виде клеточного спрея, который непосредственно наносится на участок повреждения кожи [11]. Это позволяет не дожидаться формирования МЭП, на культивирование которых требуется 3 недели и более, а также снижает экономические затраты на его получение. Использование суспензий кератиноцитов показывает положительные результаты при лечении ожоговых повреждений у животных и пациентов [12, 13].

Для повышения эффективности метода помимо кератиноцитов в спрей добавляют аутологичный фибрин [14], желатиновые микросферы [15] и другие биополимеры. Они увеличивают выживаемость клеток при нанесении на ожоговый дефект и положительно влияют на их пролиферацию.

Фибробласты. Применение фибробластов в лечении ожоговых повреждений имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием кератиноцитов. Культуры фибробластов не требуют для культивирования дорогостоящих сред и факторов роста, а также отличаются большей скоростью пролиферации. Во время пассирования они полностью теряют антигены гистосовместимости, что позволяет использовать и аллофибробласты. Благодаря этому, для создания необходимого количества клеток не требуется ждать 3-4 недели, как при применении кератиноцитов. Фибробласты при культивировании синтезируют коллаген и гликозаминогликаны, которые являются физиологической частью ВКМ [16]. Коллаген и фибронектин, которые вырабатываются фибробластами, стимулируют адгезию и пролиферацию кератиноцитов [17].

Фибробласты кожи продуцируют различные факторы роста: сосудистый фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF)-AA, трансформирующий фактор роста-бета1 (TGF- β 1), фактор роста кератиноцитов (KGF), интерлейкины (IL) 6 и 8, тканевые ингибиторы металлопротеиназ [18, 19].

Применение культивированных аллогенных фибробластов для лечения ожогов в России началось в 1993 г. в Институте хирургии им. А.В.Вишневского РАМН [20]. Их использование позволяло ускорить эпителизацию ран за счет положительного влияния на миграцию и пролиферацию кератиноцитов. Метод, использующийся в различных лечебных учреждениях, имеет высокую приживаемость клеточного материала – 97-98% [21, 22].

Д.О.Вагнер и соавт. [23] показали возможность использования аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными повреждениями кожи при их культивировании в гелевой среде. Положительный эффект был получен у 90% пациентов при нанесении геля

на перфорированные носители.

Культуры фибробластов могут наноситься на ожоговый дефект с дополнительными компонентами, например, плазмой, обогащенной тромбоцитами. Это позволяет ускорить реэпителизацию кожного дефекта, формирование кровеносных сосудов, волосных фолликулов и сальных желез [24].

Изолированное применение фибробластов и кератиноцитов встречается редко. В большинстве случаев клеточные культуры используют с биополимерами – скаффолдами, позволяющими улучшить результаты лечения.

Применение тканеинженерных конструкций (скаффолдов)

В настоящее время доступные заменители кожи, в том числе и скаффолды, могут быть классифицированы по-разному [25]. По продолжительности покрытия раны они классифицируются на постоянные, полупостоянные и временные. По составу различают клеточные и бесклеточные скаффолды.

Синтетические скаффолды используют в качестве временной замены кожи при ранениях и ожогах поверхностных и средних слоев кожи, для лечения врожденных заболеваний (буллезный эпидермолиз [26], гнойный гидраденит [27]). Среди наиболее часто используемых синтетических скаффолдов выделяют Biobrane® и Integra®.

Biobrane и Integra – синтетические двухслойные скаффолды. Biobrane – нейлоновая сетка в виде «дермы» и силиконовая мембрана, имитирующая «эпидермис», имплантированные в свиную коллаген [28]. Integra – двухслойная силиконовая мембрана, изготовленная из бычьего коллагена и хондроитин-6-сульфат гликозаминогликана [29]. Biobrane обеспечивает закрытие ожога по одностадийной методике. Integra имеет хорошие долгосрочные эстетические и функциональные результаты.

Биологические скаффолды представляют собой культивируемые клеточные слои вместе с дермальным матриксом. Выделяют аллогенные и аутологичные скаффолды.

Аллогенные скаффолды получают с использованием живых фибробластов крайней плоти новорожденных с матрицей. Они были успешно использованы в вестибулопластике и надпериостальной диссекции, для лечения венозных и диабетических язв, ран при буллезном эпидермолизе, раке кожи и при ожогах [28].

Dermagraft™ и TransCyte™ состоят из клеток, полученных из человеческой крайней плоти новорожденных (аллогенные трансплантаты) [30].

TransCyte состоит из нейлоновой сетки, засеянной фибробластами, культивированными из человеческой крайней плоти новорожденного. Крайняя плоть секретирует компоненты экстрацеллюлярного матрикса и факторы роста для эффективной регенерации тканей. Она часто используется в качестве временного прикры-

тия для иссеченных ожогов и считается более эффективным для заживления ран по сравнению с полностью синтетическими скаффолдами [31]. TransCyte имеет преимущества в виде немедленной доступности и простоты хранения, но в то же время является лишь временным решением.

DermaGraft является аллогенным кожным заменителем, созданным с помощью комбинации живых клеток фибробластов крайней плоти новорожденных и биоматериала в виде биоразлагаемой сетки из полиглюколевой кислоты [14]. Методика приготовления DermaGraft: фибробласты криоконсервируются при температуре -80°C и имплантируются в рану, где они восстанавливают свою жизнеспособность и пролиферируют, продуцируя факторы роста и компоненты экстрацеллюлярного матрикса [32]. DermaGraft легко обрабатывать, он эффективен при использовании в лечении хронических ран и диабетических язв без развития реакций отторжения. Тем не менее, ему не хватает прочной структуры экстрацеллюлярного матрикса, что может привести к инфекциям и целлюлиту [33].

Аутологичные скаффолды действуют как постоянное покрытие с правильно сформированным кожно-эпидермальным соединением. Для их приготовления чаще используют производные гиалуроновой кислоты, что стимулирует рост и движение фибробластов, контролирует осморегуляцию и гидратацию матрикса, удаляет свободные радикалы и регулирует воспаление.

Hyalograft 3D состоит из аутологичной культуры фибробластов, высеянной на основе из гиалуроновой кислоты [34]. Система аутотрансплантата TissueTech была успешно использована для лечения диабетических язв стопы. Он объединяет два тканево-инженерных биоматериала: дермальный заменитель Hyalograft

3D и эпидермальный заменитель Laser skin. В этой системе аутологичные кератиноциты и фибробласты выращивают на микроперфорированных мембранах гиалуроновой кислоты. Во многих язвах на всю толщину с использованием системы аутотрансплантата TissueTech было достигнуто до 70,3% закрытия раны площадью более 5 см² в 85% случаев [35].

Использование скаффолдов имеет большие перспективы для терапии ранений, ожогов и других заболеваний кожи. В то же время имеются перспективные области развития в виде улучшения васкуляризации, механической целостности, степени интеграции с тканями реципиента [36]. Один из способов улучшения васкуляризации заключается в использовании биореакторов для механической стимуляции, необходимой для развития зрелых кровеносных сосудов [33].

Тканевая инженерия – быстро развивающаяся область биотехнологий и биомедицины. Прогресс в получении сложных тканеинженерных конструкций, заселённых одним или несколькими типами клеток, позволяет добиться хороших результатов в исследованиях на животных и людях. Использование трехмерных конструкций в лечении ожоговых повреждений кожи показывает высокую эффективность и безопасность при применении в клинической практике, что позволяет продолжать их научные исследования.

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. Евдокимов В.И., Коуров А.С. Генезис научных исследований по ожоговой травме (анализ отечественных журнальных статей в 2005–2017 гг.) // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2018. №4. С.108–120. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-4-108-120>
2. Олифирова О.С., Козка А.А. Способ оптимизации лечения ран различного генеза // Тихоокеанский медицинский журнал. 2019. №2. С.80–83. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.80-83>
3. Olifirova O.S., Kozka A.A., Volosenkova E.A. Possibilities of therapy optimization of patients with superficial burn wounds // Амурский медицинский журнал. 2017. №3(19). С.140–141. doi: 10.22448/AMJ.2017.3.140-141
4. Metcalfe AD, Ferguson MWJ. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair // Biomaterials. 2007. Vol.28, Iss.34. P.5100–5113. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.031.
5. Groeber F., Holeiter M., Hampel M., Hinderer S., Schenke-Layland K. Skin tissue engineering – in vivo and in vitro applications // Adv. Drug Deliv. Rev. 2011. Vol.63, Iss.4-5. P.352–366. doi: 10.1016/j.addr.2011.01.005
6. Gantwerker E.A., Hom D.B. Skin: histology and physiology of wound healing // Clin. Plast. Surg. 2012. Vol.39. Iss.1. P.85–97. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.005
7. Gallico G.G.3rd, O'Connor N.E, Compton C.C., Kehinde O., Green H. Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium // New Engl. J. Med. 1984. Vol.311, Iss.7. P.448–451. doi: 10.1056/NEJM198408163110706
8. Potten C.S., Booth C. Keratinocyte stem cells: a commentary // J. Invest. Dermatol. 2002. Vol.119, №4. P.888–899. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00020.x>
9. Ronfard V., Rives J.M., Neveux Y., Carsin H., Barrandon Y. Long-term regeneration of human epidermis on third degree burns transplanted with autologous cultured epithelium grown on a fibrin matrix // Transplantation. 2000; Vol.70.

№11. P.1588–1598. doi: 10.1097/00007890-200012150-00009

10. Sood R., Roggy D., Zieger M., Balledux J., Chaudhari S., Koumanis D.J., Mir H.S., Cohen A., Knipe C., Gabehart K., Coleman J.J. Cultured epithelial autografts for coverage of large burn wounds in eighty-eight patients: the Indiana University experience // *J. Burn Care Res.* 2010; Vol.31. №4. P.559–568. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181e4ca29

11. Billingham R.E., Reynolds J. Transplantation studies on sheets of pure epidermal epithelium and on epidermal cell suspensions // *Br. J. Plast. Surg.* 1952. Vol.5, №1. P.25–36. doi: 10.1016/s0007-1226(52)80004-9

12. Schlabe J., Johnen C., Schwartlander R., Moser V., Hartmann B., Gerlach J.C., Küntschner M.V. Isolation and culture of different epidermal and dermal cell types from human scalp suitable for the development of a therapeutical cell spray // *Burns.* 2008. Vol.34, №3. P.376–384. doi: 10.1016/j.burns.2007.04.005

13. Svensjö T., Yao F., Pomahac B., Eriksson E. Autologous keratinocyte suspensions accelerate epidermal wound healing in pigs // *J. Surg. Res.* 2001. Vol.99, №2. P.211–221. doi: 10.1006/jsre.2001.6197

14. Kopp J., Jeschke M.G., Bach A.D., Kneser U., Horsch R.E. Applied tissue engineering in the closure of severe burns and chronic wounds using cultured human autologous keratinocytes in a natural fibrin matrix // *Cell Tissue Bank.* 2004. Vol.5. №2. P.89–96. doi: 10.1023/B:CATTB.0000034082.29214.3d

15. Eldardiri M., Martin Y., Roxburgh J., Lawrence-Watt D.J., Sharpe J.R. Wound contraction is significantly reduced by the use of microcarriers to deliver keratinocytes and fibroblasts in an in vivo pig model of wound repair and regeneration // *Tissue Eng. Part A.* 2012. Vol.18, №5-6. P.587–597. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0258

16. Nolte S.V., Xu W., Rennekampff H.O., Rodemann H.P. Diversity of Fibroblasts – A Review on Implications for Skin Tissue Engineering // *Cells Tissues Organs.* 2008. Vol.187, №3. P.165–176. doi: 10.1159/000111805

17. Wong T., McGrath J.A., Navsaria H. The Role of Fibroblasts in Tissue Engineering and Regeneration // *Br. J. Dermatol.* 2007. Vol.56, №6. P.1149–1155. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07914.x

18. Spiekstra S.W., Breetveld M., Rustemeyer T., Scheper R.J., Gibbs S. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes // *Wound Repair Regen.* 2007. Vol.15. №5. P.708–717. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00280.x

19. Yamakawa S., Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing // *Burns Trauma.* 2019. Vol.7. P.10. doi: 10.1186/s41038-019-0148-1

20. Федоров В.Д., Саркисов Д.С., Алексеев А.А., Туманов В.П., Серов Г.Г. Применение культивированных фибробластов при ожогах кожи // *Врач.* 1999. №11. С.26–28.

21. Воздвиженский С.И., Будкевич Л.И., Шурова Л.В. Организация этапной медицинской помощи детям раннего возраста с термической травмой // *Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции по проблеме термических поражений.* Челябинск, 1999. С.20.

22. Horst B., Chouhan G., Moimen N.S., Grover L.M. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018. Vol.123. P.18–32. doi: 10.1016/j.addr.2017.06.012

23. Вагнер Д.О., Зиновьев Е.В., Крылов К.М., Крылов П.К., Солошенко В.В., Костяков Д.В., Юркевич Ю.В., Енукашвили Н.И., Блинова М.И., Александрова О.И., Михайлова Н.А. Опыт клинического применения аллогенных фибробластов у пострадавших с обширными ожогами кожи // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова.* 2018. Т.10, №3. С.65–72. doi: 10.17816/mechnikov201810365-72

24. Lykov A.P., Poveshchenko O.V., Bondarenko N.A., Surovtseva M.A. Therapeutic potential of fibroblast combined with platelet-rich plasma on burn skin wound healing // *J. Biol. Today's World.* 2019. Vol.8, №1. P.1–5. doi: 10.15412/J.JBTW.01070201

25. Shevchenko R.V., James S.L., James S.E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction // *J. R. Soc. Interface.* 2010. Vol.7. P.229–258. doi: 10.1098/rsif.2009.0403

26. Shakespeare P.G. The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries // *Clin. Dermatol.* 2005. Vol.23, №4. P.413–418. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.015

27. Melkun E.T., Few J.W. The use of biosynthetic skin substitute (Biobrane) for axillary reconstruction after surgical excision for hidradenitis suppurative // *Plast. Reconstr. Surg.* 2005, Vol.115, №5. P.1385–1388. doi: 10.1097/01.prs.0000157013.40191.91

28. Supp D.M., Boyce S.T. Engineered skin substitutes: practices and potentials // *Clin. Dermatol.* 2005, Vol.23, №4. P.403–412. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.023

29. Bello Y.M., Falabella A.F., Eaglstein W.H. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2001. Vol.2, №5 P.305–313. doi: 10.2174/1381612823666170526094606

30. Dodson B.P., Levine A.D. Challenges in the translation and commercialization of cell therapies // *BMC Biotechnol.* 2015. Vol.15. P.70. doi: 10.1186/s12896-015-0190-4

31. Dickinson L.E., Gerecht S. Engineered biopolymeric scaffolds for chronic wound healing // *Front. Physiol.* 2016. Vol.7. P.341. doi: 10.3389/fphys.2016.00341

32. Raguse J.D., Gath H.J. The buccal pad lined with a metabolic active dermal replacement (dermagraft) for treatment of defects of the buccal plane // *Br. J. Plast. Surg.* 2004. Vol.57, №8. P.764–768. doi: 10.1016/j.bjps.2004.05.003

33. Lovett M., Lee K., Edwards A., Kaplan D.L. Vascularization strategies for tissue engineering // *Tissue Eng. Part B*, Rev. 2009. Vol.15, №3. P.353–370. doi: 10.1089/ten.TEB.2009.0085
34. Limova M. Active wound coverings: bioengineered skin and dermal substitutes // *Surg. Clin. North Am.* 2010. Vol.90, №6. P.1237–1255. doi: 10.1016/j.suc.2010.08.004
35. Uccioli L. A clinical investigation on the characteristics and outcomes of treating chronic lower extremity wounds using the tissuetech autograft system // *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. 2003. Vol.2, №3. P.140–151. doi: 10.1177/1534734603258480
36. MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin // *Nature*. 2007. Vol.445, №7130. P.874–880. doi: 10.1038/nature05664

REFERENCES

1. Evdokimov V.I., Kourov A.S. Genesis of research on burn injury (analysis of domestic articles in 2005–2017). *Mediko-biologičeskie i social'no-psihologičeskie problemy bezopasnosti v črezvyčajnyh situaciâh = Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations* 2018; (4):108–120 (in Russian). <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-4-108-120>
2. Olifirova O.S., Kozka A.A. Optimization techniques to treat injuries of different genesis. *Pacific Medical Journal* 2019; (2):80–83 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.80-83>
3. Olifirova O.S., Kozka A.A., Volosenkova E.A. Possibilities of therapy optimization of patients with superficial burning wounds. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal = Amur Medical Journal* 2017; (3):140–141. doi: 10.22448/AMJ.2017.3.140-141
4. Metcalfe A.D., Ferguson M.W.J. Bioengineering skin using mechanisms of regeneration and repair. *Biomaterials* 2007; 28(34):5100–5113. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.031
5. Groeber F., Holeiter M., Hampel M., Hinderer S., Schenke-Layland K. Skin tissue engineering – in vivo and in vitro applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2011; 63(4-5):352–366. doi: 10.1016/j.addr.2011.01.005
6. Gantwerker E.A., Hom D.B. Skin: histology and physiology of wound healing. *Clin. Plast. Surg.* 2012; 39(1):85–97. doi: 10.1016/j.cps.2011.09.005
7. Gallico G.G.3rd, O'Connor N.E., Compton C.C., Kehinde O., Green H. Permanent coverage of large burn wounds with autologous cultured human epithelium. *New Engl. J. Med.* 1984; 311(7):448–451. doi: 10.1056/NEJM198408163110706
8. Potten C.S., Booth C. Keratinocyte stem cells: a commentary. *J. Invest. Dermatol.* 2002; 119(4):888–899. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00020.x>
9. Ronfard V., Rives J.M., Neveux Y., Carsin H., Barrandon Y. Long-term regeneration of human epidermis on third degree burns transplanted with autologous cultured epithelium grown on a fibrin matrix. *Transplantation* 2000; 70(11):1588–1598. doi: 10.1097/00007890-200012150-00009
10. Sood R., Roggy D., Zieger M., Balledux J., Chaudhari S., Koumanis D.J., Mir H.S., Cohen A., Knipe C., Gabehart K., Coleman J.J. Cultured epithelial autografts for coverage of large burn wounds in eighty-eight patients: the Indiana University experience. *J. Burn Care Res.* 2010; 31(4):559–568. doi: 10.1097/BCR.0b013e3181e4ca29
11. Billingham R.E., Reynolds J. Transplantation studies on sheets of pure epidermal epithelium and on epidermal cell suspensions. *Br. J. Plast. Surg.* 1952; 5(1):25–36. doi: 10.1016/s0007-1226(52)80004-9
12. Schlabe J., Johnen C., Schwartlander R., Moser V., Hartmann B., Gerlach J.C., Küntschner M.V. Isolation and culture of different epidermal and dermal cell types from human scalp suitable for the development of a therapeutical cell spray. *Burns* 2008; 34(3):376–384. doi: 10.1016/j.burns.2007.04.005
13. Svensjö T., Yao F., Pomahac B., Eriksson E. Autologous keratinocyte suspensions accelerate epidermal wound healing in pigs. *J. Surg. Res.* 2001; 99(2):211–221. doi: 10.1006/jsre.2001.6197
14. Kopp J., Jeschke M.G., Bach A.D., Kneser U., Horch R.E. Applied tissue engineering in the closure of severe burns and chronic wounds using cultured human autologous keratinocytes in a natural fibrin matrix. *Cell Tissue Bank.* 2004; 5(2):89–96. doi: 10.1023/B:CATB.0000034082.29214.3d
15. Eldardiri M., Martin Y., Roxburgh J., Lawrence-Watt D.J., Sharpe J.R. Wound contraction is significantly reduced by the use of microcarriers to deliver keratinocytes and fibroblasts in an in vivo pig model of wound repair and regeneration. *Tissue Eng. Part A* 2012; 18(5-6):587–597. doi: 10.1089/ten.TEA.2011.0258
16. Nolte S.V., Xu W., Rennekampff H.O., Rodemann H.P. Diversity of Fibroblasts – A Review on Implications for Skin Tissue Engineering. *Cells Tissues Organs* 2008 187(3):165–176. doi: 10.1159/000111805
17. Wong T., McGrath J.A., Navsaria H. The Role of Fibroblasts in Tissue Engineering and Regeneration. *Br. J. Dermatol.* 2007; 56(6):1149–1155. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07914.x
18. Spiekstra S.W., Breetveld M., Rustemeyer T., Scheper R.J., Gibbs S. Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes. *Wound Repair Regen.* 2007; 15(5):708–717. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00280.x

19. Yamakawa S., Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing. *Burns Trauma* 2019; 7:10. doi: 10.1186/s41038-019-0148-1
20. Fedorov V.D., Sarkisov D.S., Alekseev A.A., Tumanov V.P., Serov G.G. The use of cultured fibroblasts for skin burns. *Vrach* 1999; 11:26–28 (in Russian).
21. Vozdvizhensky V.I., Budkevich L.I., Shurova L.V. Organization of staged medical care for young children with thermal injury. Proceedings of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference on the Problem of Thermal Damage. Chelyabinsk; 1999 (in Russian).
22. Horst B., Chouhan G., Moiemmen N.S., Grover L.M. Advances in keratinocyte delivery in burn wound care. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2018; 123:18–32. doi: 10.1016/j.addr.2017.06.012
23. Wagner D.O., Zinoviev E.V., Krylov K.M., Krylov P.K., Soloshenko V.V., Kostyakov D.V., Yurkevich Yu.V., Enukashvily N.I., Blinova M.I., Aleksandrova O.I., Mikhailova N.A. Experience in the clinical use of allogeneic fibroblasts in patients with severe burns. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2018; 10(3):65–72 (in Russian). doi: 10.17816/mechnikov201810365-72
24. Lykov A.P., Poveschenko O.V., Bondarenko N.A., Surovtseva M.A. Therapeutic potential of fibroblast combined with platelet-rich plasma on burn skin wound healing. *J. Biol. Today's World* 2019; 8(1):1–5 doi: 10.15412/J.JBTW.01070201
25. Shevchenko R.V., James S.L., James S.E. A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction. *J. R. Soc. Interface* 2010; 7(43):229–258. doi: 10.1098/rsif.2009.0403
26. Shakespeare P.G. The role of skin substitutes in the treatment of burn injuries. *Clin. Dermatol.* 2005; 23(4):413–418. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.015
27. Melkun E.T., Few J.W. The use of biosynthetic skin substitute (Biobrane) for axillary reconstruction after surgical excision for hidradenitis suppurativa. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005; 115(5):1385–1388. doi: 10.1097/01.prs.0000157013.40191.91
28. Supp D.M., Boyce S.T. Engineered skin substitutes: practices and potentials. *Clin. Dermatol.* 2005; 23(4):403–412. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.07.023
29. Bello Y.M., Falabella A.F., Eaglstein W.H. Tissue-engineered skin. Current status in wound healing. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2001; 2(5):305–313. doi: 10.2174/1381612823666170526094606
30. Dodson B.P., Levine A.D. Challenges in the translation and commercialization of cell therapies. *BMC Biotechnol.* 2015; 15:70. doi: 10.1186/s12896-015-0190-4
31. Dickinson L.E., Gerecht S. Engineered biopolymeric scaffolds for chronic wound healing. *Front. Physiol.* 2016; 7:341. doi: 10.3389/fphys.2016.00341
32. Raguse J.D., Gath H.J. The buccal fat pad lined with a metabolic active dermal replacement (dermagraft) for treatment of defects of the buccal plane. *Br. J. Plast. Surg.* 2004; 57(8):764–768. doi: 10.1016/j.bjps.2004.05.003
33. Lovett M., Lee K., Edwards A., Kaplan D.L. Vascularization strategies for tissue engineering. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2009; 15(3):353–370. doi: 10.1089/ten.TEB.2009.0085
34. Limova M. Active wound coverings: bioengineered skin and dermal substitutes. *Surg. Clin. North Am.* 2010; 90(6):1237–1255. doi: 10.1016/j.suc.2010.08.004
35. Uccioli L. A clinical investigation on the characteristics and outcomes of treating chronic lower extremity wounds using the tissuetech autograft system. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* 2003; 2(3):140–151. doi: 10.1177/1534734603258480
36. MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature* 2007; 445(7130):874–880. doi: 10.1038/nature05664

Информация об авторах:

Антон Андреевич Яценко, врач-патологоанатом, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mdyatsenko@gmail.com

Сергей Владимирович Баранников, студент 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: barannikovsv97@gmail.com

Author information:

Anton A. Yatsenko, MD, Pathologist, Postgraduate Student, Amur State Medical Academy; e-mail: mdyatsenko@gmail.com

Sergey V. Barannikov, 6th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: barannikovsv97@gmail.com

Игорь Юрьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: prorektoragma@mail.ru

Igor Yu. Makarov, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: prorektoragma@mail.ru

Иван Викторович Борозда, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой травматологии с курсом медицины катастроф, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: bivdok@mail.ru

Ivan V. Borozda, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Traumatology, Amur State Medical Academy; e-mail: bivdok@mail.ru

Юлия Алексеевна Спирина, студентка 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: julia_spirina99@mail.ru

Yulia A. Spirina, 3rd year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: julia_spirina99@mail.ru

*Поступила 10.06.2020
Принята к печати 22.06.2020*

*Received June 10, 2020
Accepted June 22, 2020*

УДК 616-073.178(083.74):612.216.1/2

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-125-133

СПИРОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.В.Черняк¹, О.И.Савушкина²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт
пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России,
115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени
академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации,
105094, г. Москва, пл. Госпитальная, 3

РЕЗЮМЕ. Спирометрия является одним из самых распространенных в мире методов функциональной диагностики системы дыхания. Данные, получаемые с помощью этого метода, играют важную роль при определении типа вентиляционных нарушений, постановке клинического диагноза, оценке эффективности лечения и прогноза. Поэтому особое внимание уделяется правильности выполнения исследования, которое хорошо стандартизировано. Рекомендации по проведению спирометрии периодически пересматриваются. В 2019 году были опубликованы стандарты качества проведения спирометрии, разработанные Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом, в которых были обновлены показания и противопоказания к проведению спирометрического исследования, критерии качества и воспроизводимости технически приемлемых дыхательных маневров. В статье представлены основные параметры и алгоритм интерпретации результатов спирометрии. Важную роль в этом играет выбор набора должных величин, которые определяют диапазон нормальных значений для популяции. В 2012 году были разработаны новые универсальные уравнения – Global Lung Function Initiative 2012, позволяющие рассчитать референсное значение спирометрических показателей в широком возрастном диапазоне (от 3 до 95 лет). Описан современный подход к определению степени отклонений от нормальных значений с помощью нижней границы нормы и z-критерия. Подчеркивается роль спирометрии при обструктивном типе вентиляционных нарушений.

Ключевые слова: спирометрия, стандарты проведения спирометрии, должные величины, критерии отклонения от нормы, вентиляционные нарушения.

SPIROMETRY IN CLINICAL PRACTICE

A.V.Cherniak¹, O.I.Savushkina²

¹Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard,
Moscow, 115682, Russian Federation

²Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defence, 3 Gospital'naya Sq.,
Moscow, 105094, Russian Federation

SUMMARY. Spirometry is one of the world most common methods of functional diagnostics of the respiratory system. Obtained by this method data play an important role in determining the type of ventilation disorders, clinical diagnosis, evaluating the effectiveness of treatment and prognosis. Therefore, special attention is paid to the technical standards of the study, which is well standardized. Spirometry guidelines are reviewed periodically. In 2019, spirometry quality standards developed by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society were published, which updated the indications and contraindications for spirometry, criteria for the quality and reproducibility of technically acceptable maneuvers. The article presents the main parameters and the algorithm for interpreting spirometry results. An important role is played by the selection of a set of predicted values, which define the range of normal values for the population. In

Контактная информация

Александр Владимирович Черняк, канд. мед. наук, зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, Россия, г. Москва, Ореховый бульвар, 28. E-mail: achi2000@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Alexander V. Cherniak, MD, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation. E-mail: achi2000@mail.ru

Для цитирования:

Черняк А.В., Савушкина О.И. Спирометрическое исследование в клинической практике // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.125–133. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-125-133

For citation:

Cherniak A.V., Savushkina O.I. Spirometry in clinical practice. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):125–133 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-125-133

2012, new universal equations were developed – Global Lung Function Initiative 2012, which allow calculating the reference value of spirometry in a wide age range (from 3 to 95 years). A modern approach to determining the degree of deviations from normal values is described, which must be determined using the lower limit of the norm and the z-score. The role of spirometry in obstructive ventilation disorders is emphasized.

Key words: spirometry, standardization of spirometry, predicted values, criteria of deviation from the normal values, ventilation disorders.

Спирометрия, спирография (спиро – дыхание, относящее к дыханию, метрия – измерение) – функциональный метод исследования системы дыхания, включающий в себя измерение объёмных и скоростных показателей дыхания. В настоящее время спирометрия стала одним из самых распространённых функциональных методов исследования, позволяющих решать важные клинические задачи.

Главным этапом в развитии спирометрии является создание унифицированной методики проведения и оценки функционального исследования, что позволяет интерпретировать и сравнивать результаты, полученные в любом медицинском учреждении. Первые рекомендации/стандарты по спирометрии были опубликованы Американским торакальным обществом (АТО) в 1979 году. Европейское респираторное общество (ЕРО) выпустило обобщённые рекомендации по спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионному тесту, бронхоконстрикторным тестам в 1993 году [1]. Аналогичная работа велась в СССР [2, 3] и продолжается в Российской Федерации [4]. В 2019 году были опубликованы обновлённые рекомендации АТО и ЕРО [5].

Как и в каждом методе существуют показания и противопоказания к проведению спирометрии. Показания к проведению спирометрии:

- установление причины респираторных жалоб больного, клинических симптомов либо отклонений в лабораторных показателях;
- оценка влияния болезни на легочную функцию;
- скрининг популяций людей с высоким риском легочных заболеваний;
- предоперационная оценка риска;
- оценка прогноза заболевания;
- оценка эффективности терапевтического вмешательства;
- мониторинг прогрессирования заболевания;
- наблюдение за пациентами для выявления обострений заболевания и выздоровления;
- наблюдение за лицами, подвергающимися воздействию неблагоприятных факторов;
- мониторинг побочных эффектов лекарств с известной способностью вызывать повреждения легких;
- обследование пациентов перед началом реабилитационной программы.

Следует отметить, что для проведения спирометрии существует ряд противопоказаний. Абсолютными противопоказаниями к проведению спирометрии следует считать любые острые состояния, при которых выполнение форсированных дыхательных маневров чревато

угрозой для жизни больного. При назначении исследования важно оценить возможность пациента адекватно выполнить все требуемые дыхательные маневры. Если полноценный контакт с пациентом невозможен (когнитивные нарушения, языковой барьер, дети младшей возрастной группы, пожилые пациенты и др.), то качественно выполнить спирометрию не удастся. Ограничением для проведения исследования может быть наличие травм и заболеваний челюстно-лицевого аппарата, не позволяющих пациенту герметично подсоединяться к загубнику или специальной маске. Трахеостома не является противопоказанием для выполнения спирометрии, однако, во избежание утечки воздуха, отверстие должно быть герметично закрыто.

К относительным противопоказаниям к проведению спирометрии относят следующие причины, связанные с:

сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- острый инфаркт миокарда в течение последней 1 недели;
- выраженная артериальная гипертензия или гипотензия;
- выраженная предсердная / желудочковая аритмия;
- декомпенсированная сердечная недостаточность;
- неконтролируемая легочная гипертензия;
- острая правожелудочковая недостаточность;
- клинически нестабильные формы легочной тромбоэмболии;
- наличие в анамнезе синкопальных состояний, внезапно возникающих судорожных приступов, связанных с кашлем или форсированным дыханием.

повышением внутричерепного / внутриглазного давления:

- аневризма сосудов головного мозга;
- операция на головном мозге в течение предшествующих 4 недель;
- недавнее сотрясение мозга с сохраняющимися симптомами;
- офтальмологическая операция в течение последней 1 недели.

увеличением давления в пазухах и среднем ухе:

- хирургические операции или инфекционное заболевание пазухи или среднего уха в течение последней 1 недели.

повышением внутригрудного и внутрибрюшного давления:

- наличие пневмоторакса;
- торакальная или абдоминальная хирургическая операция в течение предшествующих 4 недель;
- осложненная беременность или беременность на

поздних сроках.

контролем инфекционных заболеваний:

- активные или подозреваемые трансмиссивные респираторные или системные инфекции, включая туберкулез;

- состояния с высоким риском инфекционного заражения, такие как кровохарканье, значительные выделения или поражения полости рта или ротовое кровотечение.

Выполнение спирометрии должно быть прекращено, если пациент испытывает боль во время дыхательных маневров.

Относительные противопоказания не исключают проведение спирометрии, но их следует учитывать при назначении обследования. Решение о проведении спирометрии определяется врачом на основании оценки рисков и пользы данных, полученных при спирометрии, для конкретного пациента. Потенциальные противопоказания должны быть отражены в направлении на спирометрию.

Для улучшения качества исследования необходимо исключить факторы, которые могут оказать влияние на результаты спирометрии:

- курение и/или вейпинг и/или использование каль-

яна в течение 1 часа перед тестированием (чтобы избежать острого бронхоспазма из-за вдыхания дыма);

- употребление интоксикантов в течение 8 часов перед тестированием (во избежание проблем с координацией, пониманием и физическими возможностями);

- выполнение энергичных физических упражнений в течение 1 часа перед тестированием (во избежание возможного бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой);

- одежда не должна существенно ограничивать полное расширение груди и живота (чтобы избежать внешних ограничений на функцию легких);

- спирометрия проводится в первой половине дня после предварительного 20-минутного отдыха, до или через 7 дней после бронхоскопии.

Возможность применения бронхорасширяющих препаратов зависит от цели исследования. При необходимости оценить исходное состояние вентиляционной функции легких или провести бронходилатационный тест с целью выявления чувствительности к бронхолитику, следует прекратить использование бронхорасширяющих препаратов в зависимости от продолжительности их действия (табл. 1).

Таблица 1

Сроки отмены бронхорасширяющих препаратов перед проведением спирометрии [5]

Короткодействующие β_2 -агонисты (англ. <i>SABA</i> : салбутамол, альбутерол)	4-6 ч.
Короткодействующие антихолинергические (м-холинолитические) препараты (англ. <i>SAMA</i> : ипратропия бромид)	12 ч.
Длительнодействующие β_2 -агонисты (англ. <i>LABA</i> : сальметерол, формотерол)	24 ч.
β_2 -агонисты ультра-длительного действия (англ. <i>Ultra-LABA</i> : индакатерол, олодатерол, вилантерол)	36 ч.
Длительнодействующие антихолинергические (м-холинолитические) препараты (англ. <i>LAMA</i> : тиотропия бромид, аклидиния бромид, умеклидиния бромид, гликопиррония бромид)	36-48 ч.

Спирометрическое исследование выполняется в два этапа: при спокойном дыхании (спокойная спирометрия) и с максимальными усилиями на вдохе и выдохе (форсированная спирометрия). При спокойном дыхании регистрируется жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и составляющие ее объемы и емкости: дыхательный объем (ДО) – объем вдоха или выдоха при обычном спокойном дыхании; резервный объем вдоха (Ровд) – максимальный объем воздуха, который человек может еще вдохнуть после спокойного вдоха; резервный объем выдоха (Ровыд) – максимальный объем воздуха, который человек может еще выдохнуть после спокойного выдоха. ЖЕЛ равна сумме этих 3 объемов (ЖЕЛ=Ровыд+ДО+Ровд).

Если маневры при измерении ЖЕЛ проводят с максимальным усилием на вдохе и выдохе, то это форсированная спирометрия, а ЖЕЛ, измеренную при форсированном дыхании, называют форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ). При проведении форсированной спирометрии строятся графики зависимости поток-объем (рис.). Представление результатов спирометрии в виде петли поток-объем является

наиболее простым для интерпретации и наиболее информативным.

Результаты спирометрии во многом зависят от правильности выполнения дыхательных маневров. Для корректной интерпретации показателей спирометрии необходимо быть уверенным в том, что исследование проведено в соответствии с критериями качества. В 2019 году АТО и ЕРО были опубликованы новые стандарты по контролю качества спирометрического исследования [5]. В таблице 2 представлены критерии, соблюдение которых позволит получить достоверные результаты спирометрии.

Проведение качественного спирометрического исследования, при его кажущейся простоте, является непростым испытанием как для пациента, так и для медицинского персонала. Только после выполнения не менее 3 технически удовлетворительных и воспроизводимых дыхательных маневров полученные результаты можно интерпретировать.

В таблице 3 перечислены параметры, которые обязательно должны быть представлены в итоговом протоколе спирометрического исследования.

Таблица 2

Критерии качества проведения спирометрии

1.	Выдох должен быть резким с самого начала (объем обратной экстраполяции кривой объем-время, определяющий момент начала выдоха, должен быть менее 5% ФЖЕЛ или 100 мл (берется наибольший из этих показателей)). В протоколе исследования должна быть отражена величина объема обратной экстраполяции*
2.	Достигнут один из трех критериев окончания форсированного выдоха: 1. Экспираторное плато (поток воздуха $\leq 0,025$ л за последнюю секунду форсированного выдоха); 2. Время форсированного выдоха ≥ 15 сек**; 3. Различие между наибольшими значениями ФЖЕЛ $\leq 0,150$ л.
3.	Выдох должен проводиться с максимальным усилием от начала и до самого его конца.
4.	Выдох не должен прерываться кашлем или смыканием голосовых связок в первую секунду форсированного выдоха.
5.	Необходимо получить воспроизводимые маневры: разница между ФЖЕЛ или ОФВ ₁ в 2 лучших маневрах (воспроизводимость) не должна превышать 150 мл.***

Примечание: * – более подробно с понятием «объем обратной экстраполяции» можно познакомиться в руководстве «Легочные функциональные тесты: от теории к практике» [6]; ** – выполнение данного критерия относится к пациентам с выраженной обструкцией дыхательных путей, у которых выдох значительно удлиняется и может продолжаться более 15 сек; *** – если разница между выполненными технически приемлемыми маневрами не соответствует этим критериям, рекомендуется провести дополнительные маневры, однако, нежелательно выполнять за одно исследование более 8 маневров, иногда между маневрами пациенту следует дать отдохнуть в течение нескольких минут.

Таблица 3

Основные параметры спирометрии

Параметр	Английская аббревиатура	Определение
ЖЕЛ	VC	жизненная емкость легких
ФЖЕЛ	FVC	форсированная жизненная емкость легких
ОФВ ₁	FEV ₁	объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	FEV ₁ /VC	отношение ОФВ ₁ к ЖЕЛ
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	FEV ₁ /FVC	отношение ОФВ ₁ к ФЖЕЛ
СОС ₂₅₋₇₅	FEF ₂₅₋₇₅ MMEF	средняя объемная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25% и 75% ФЖЕЛ
ПОС	PEF	пиковая объемная скорость выдоха
Время выдоха	FET	время форсированного выдоха
Объем обратной экстраполяции	BEV	объем обратной экстраполяции

Для интерпретации параметров спирометрии используют их должные значения, с которыми сравнивают полученные результаты. Должная величина – это теоретически наиболее вероятная величина показателя, предсказанная по установленной у здоровых лиц зависимости между данным показателем и возрастом, полом и ростом. Ряд уравнений линейной регрессии каждого показателя на рост и возраст отдельно для мужчин и женщин представляет систему должных величин. Существует множество систем должных вели-

чин, рассчитанных для разных возрастных групп, в разных популяционных выборках. У взрослых широкое распространение получила рекомендованная в 1993 году ЕРО система должных значений Европейского общества угля и стали [1], в Российской Федерации – система должных величин, разработанная Р.Ф.Клемент и соавт. [2].

Однако время идет, и эти системы перестали соответствовать реалиям современного мира. Важным шагом в создании единой системы оценки спиромет-

рических данных стала работа экспертной группы ЕРО по стандартизации легочных функциональных тестов (Global Lung function Initiative — GLI). В 2012 году была опубликована система должных величин [7], универсальная для большинства рас в возрастном диапазоне от 3 до 95 лет. За несколько лет апробации GLI2012 показала хорошие результаты.

При наличии отклонений полученных значений от должного, а такое встречается чаще всего, важно понять — это отклонение допустимо (норма) или указывает на наличие заболеваний органов дыхания. Распределение параметров спирометрии в популяции соответствует нормальному распределению. Это значит, что распределение значений является куполообразным, симметричным относительно своего максимального значения, которое рассчитывают с помощью регрессионных уравнений и называют должным значением.

Возникает вопрос: при отклонении полученных результатов от должного значения — это отклонение допустимое (нормальное) или указывает на нарушение? Чтобы ответить на этот вопрос, нужно определить, что мы называем нормальным отклонением. Нормальным отклонением (диапазоном нормальных значений) является такое отличие полученного результата от должного значения, которое наблюдается у 90% здоровых лиц. Для расчета диапазона нормальных значений изучаемого параметра используют следующую формулу:

$$90\% \text{ ДИ} = \text{Должное значение} \pm 1,645 \times SD,$$

где ДИ — доверительный интервал (диапазон нормальных значений), SD — стандартное отклонение (характеризует разброс (дисперсию) значений в популяции, вычисляют с помощью методов статистического анализа).

Из выше приведенной формулы следует, что у 10% здоровых лиц в популяции значения изучаемого параметра не соответствуют норме: у 5% они ниже, а у 5% — выше нормы.

Таким образом, нижняя граница нормы (НГН) рассчитывается по формуле

$$\text{НГН} = \text{Должное значение} - 1,645 \times SD$$

Однако до настоящего времени на практике для НГН параметров ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ чаще всего использовали фиксированное значение, а именно, 80% от должного значения (%долж.), что в отдельных случаях может приводить к существенным ошибкам при интерпретации функциональных показателей дыхания у взрослых, особенно пожилого и старческого возраста.

Наличие патологических отклонений каждого из показателей предлагается определять с одновременным использованием трех критериев границы нормы: НГН, z-критерия и фиксированного значения в %долж. Современный подход к интерпретации показателей спирометрии предлагает ориентироваться на НГН и z-критерий. По z-критерию определяют, насколько SD измеренная величина показателя отличается от его должного значения. Значения z-критерия от -1,645 до

+1,645 соответствуют 90% диапазону нормальных значений для всех показателей спирометрии.

В протоколе спирометрического исследования необходимо указывать, какая система должных величин была использована для интерпретации показателей.

Интерпретация результатов спирометрии строится на анализе основных спирометрических параметров: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ. ОФВ₁ — наиболее воспроизводимый и часто используемый в клинической практике показатель спирометрии. По данным популяционных исследований ОФВ₁ представляет собой достаточно постоянную долю ФЖЕЛ, независимо от размера легких.

При обструктивных нарушениях вентиляции легких отношение ОФВ₁/ЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ снижаются и становится меньше НГН, поскольку ОФВ₁ уменьшается соответственно тяжести обструкции, тогда как ЖЕЛ и ФЖЕЛ при этом могут также снизиться, но, как правило, в меньшей степени. Необходимо обратить внимание, что при обструкции дыхательных путей ФЖЕЛ снижается в большей степени, чем ЖЕЛ. Следовательно, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ может сохраняться в пределах нормальных значений при снижении ОФВ₁/ЖЕЛ. В работе О.И.Савушкиной и соавт. [8] были выявлены статистически значимые различия отношений ОФВ₁/ЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ у 50 пациентов с обструкцией дыхательных путей легкой степени. Среднее значение показателя ОФВ₁/ЖЕЛ составило 0,62, тогда как ОФВ₁/ФЖЕЛ — 0,7. Следовательно, отношение ОФВ₁/ЖЕЛ более информативно в выявлении обструктивных нарушений на ранних стадиях. Таким образом было показано, что регистрация спокойной ЖЕЛ при выполнении спирометрии повышает информативность данного метода в диагностике нарушений проходимости дыхательных путей. Поэтому настоятельно рекомендует выполнять спокойную спирометрию, а не ограничиваться проведением только форсированной спирометрии с тем, чтобы не пропустить ранние проявления обструктивных нарушений вентиляции легких.

Таким образом, ключевым моментом заключения о наличии нарушений легочной вентиляции по обструктивному типу является снижение отношения ОФВ₁/ЖЕЛ или ОФВ₁/ФЖЕЛ ниже НГН. Возникает вопрос: НГН — это какое-то фиксированное значение, или нет? В международных рекомендациях по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) указано, что для подтверждения диагноза ХОБЛ отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ после максимальной бронходилатации должно быть менее 0,7 (70%). Однако это касается именно ХОБЛ, а не функционального нарушения. Для констатации наличия обструктивных нарушений легочной вентиляции отношение ОФВ₁/ЖЕЛ (или ОФВ₁/ФЖЕЛ) должно

быть снижено, но при этом может быть выше 70%. Все зависит от возраста пациента.

У пациентов как мужского, так и женского пола $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ величины не постоянные, меняющиеся с возрастом. У здорового человека в возрасте 20-30 лет отношение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ составляет 0,75–0,80. Однако с возрастом скорость выдоха снижается в большей степени, чем объем легких, и эти показатели уменьшаются. У детей, наоборот, скорость воздушного потока высокая, поэтому отношения $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ у них, как правило, выше и составляют более 0,9.

Использование в качестве НГН $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ фиксированного значения 0,7 (или 70%) может приводить к гипердиагностике обструктивных нарушений у лиц пожилого возраста и к гиподиагностике у взрослых моложе 40 лет и детей [9].

При обструктивных нарушениях вентиляции и при эмфиземе легких кривые поток-объем форсированного выдоха приобретают характерный вид (рис. в-е).

При обструкции верхних дыхательных путей, обусловленной стенозом трахеи различной этиологии, обтурацией инородным телом глотки, гортани, трахеи, а также при параличе голосовых связок с фиксированным стенозом, экспираторные и инспираторные потоки снижаются в равной степени, скорости экспираторного и инспираторного потоков на уровне 50% ФЖЕЛ приблизительно равны, кривая поток-объем форсированного выдоха уплощена, лишена вершины, пик потока отсутствует (рис. з).

Рестриктивные нарушения легочной вентиляции диагностируются в случае снижения общей емкости легких. Следовательно, по результатам спирометрии можно лишь высказать предположение о наличии рестрикции (при снижении ЖЕЛ и сохранении в пределах нормальных значений отношений $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$). Скоростные показатели форсированного выдоха могут оставаться в границах физиологической нормы или снижаться пропорционально снижению ЖЕЛ.

Рестриктивные нарушения легочной вентиляции могут быть обусловлены:

- процессами, снижающими растяжимость легких и, следовательно, ограничивающими наполнение легких воздухом (рис. и);
- удалением большей части легочной ткани или целого легкого (пульмонэктомией) (рис. к);
- диффузными интерстициальными заболеваниями легких, обширной воспалительной инфильтрацией легочной ткани, гипоплазией и ателектазами легкого;
- плевродезом (рис. л);
- состояниями, которые не связаны с легочной патологией, но делают невозможным выполнение глубокого полноценного вдоха, например: выпот в плевральную полость, поражение опорно-двигательного аппарата, дыхательной мускулатуры, нарушение

регуляции дыхания при угнетении дыхательного центра или его повреждении опухолью, кровоизлиянием, парез диафрагмы (рис. м).

Необходимо обратить внимание, что отсутствие отклонений от нормы показателей спирометрии не исключает наличие у пациента рестриктивного типа вентиляционных нарушений, так как снижение общей емкости легких может быть обусловлено снижением остаточного объема легких при сохранении ЖЕЛ в пределах нормальных значений.

Смешанные (обструктивно-рестриктивные) нарушения легочной вентиляции развиваются при процессах, вызывающих сочетанное снижение легочных объемов и сужение просвета дыхательных путей. При проведении спирометрии регистрируется одновременное, но не всегда пропорциональное снижение всех ключевых диагностических параметров: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Как и в случае рестриктивных нарушений, для диагностики смешанного паттерна необходимы дополнительные исследования (бронходилатационный тест, измерение общей емкости легких [6]).

Наличие сохраненных значений ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ означает, что нарушений легочной вентиляции не выявлено. Однако это не означает, что нет заболеваний органов дыхания. Могут потребоваться дополнительные исследования для выяснения причины респираторных жалоб или симптомов, такие как бронходилатационный тест или бронхопровокационный тест при подозрении на бронхиальную астму, исследование диффузионной способности легких при наличии одышки [6]. Спирометрия является первым начальным этапом функционального исследования системы дыхания.

Для оценки тяжести вентиляционных нарушений в большинстве случаев используют степень отклонения $ОФВ_1$ от должного значения (табл. 4).

Однако необходимо отметить, что степень вентиляционных нарушений не всегда строго коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболеваний органов дыхания. Кроме того, по изменениям $ОФВ_1$ не рекомендуется оценивать степень тяжести обструкции верхних дыхательных путей, так как даже при незначительном снижении $ОФВ_1$ ее клинические проявления могут быть значительно более выраженными.

Для определения тяжести обструктивных нарушений не рекомендуется использовать отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$, поскольку при прогрессировании заболевания $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ снижаются, а их соотношение может быть близким к нормальному. Тем не менее, отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ помогает оценить тяжесть вентиляционных нарушений у людей с исходно большим объемом легких. В этих случаях $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ может быть очень низким (0,5 и менее), а $ОФВ_1$ будет соответствовать обструкции легкой степени.

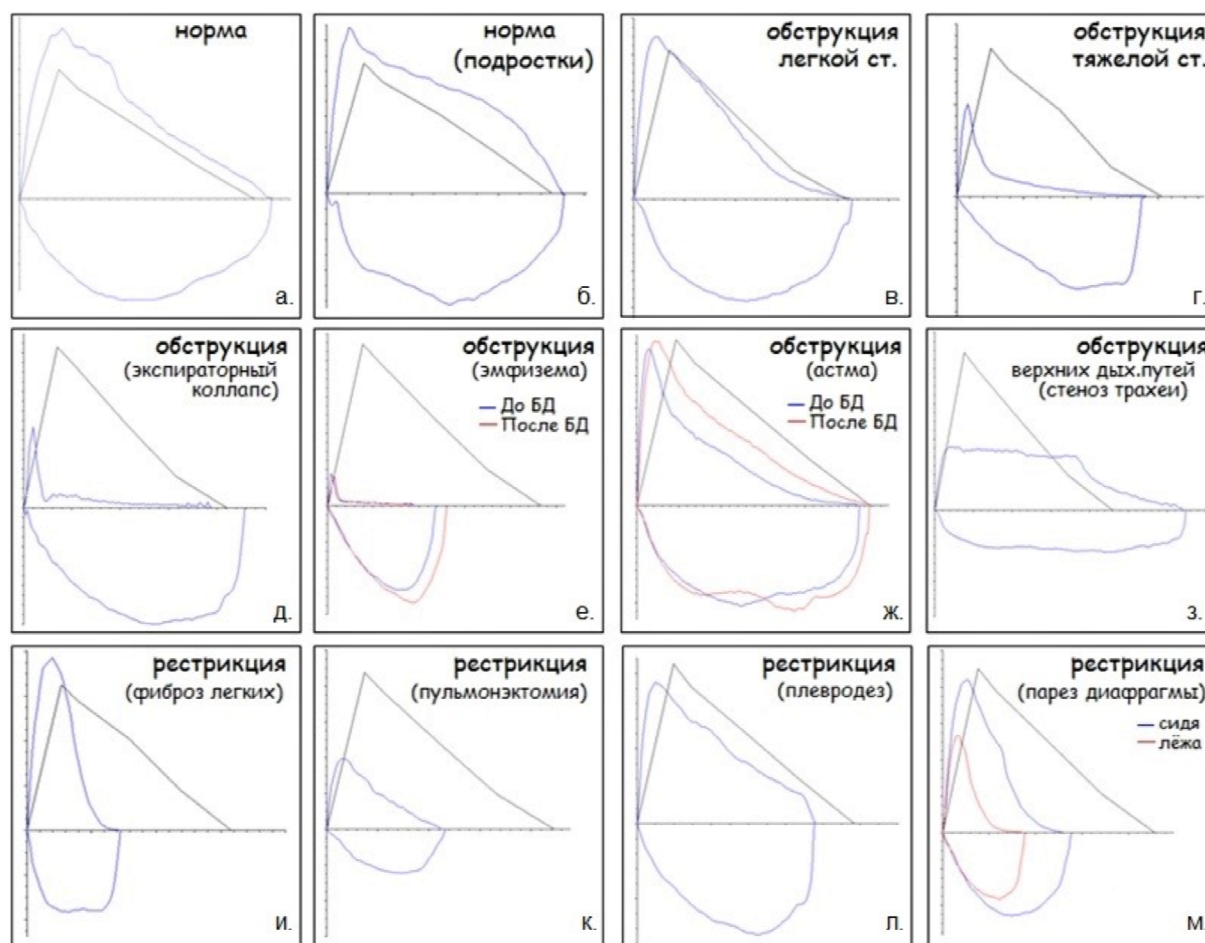


Рис. Кривые поток-объем форсированного выдоха в норме (а, б), при обструкции дыхательных путей (в-д), при эмфиземе легких (е), до (синяя кривая) и после применения бронхорасширяющего препарата (красная кривая) (ж), при фиксированной обструкции верхних дыхательных путей (з), при рестрикции (и-м). БД – бронхолитик.

Таблица 4

Степень тяжести снижения ОФВ₁ [10]

Степень тяжести	ОФВ ₁ , %долж.
Легкая	>70
Умеренная	60-69
Средне тяжелая (значительная)	50-59
Тяжелая (резкая)	35-49
Крайне тяжелая (крайне резкая)	<35

Таким образом, современный протокол исследования включает в себя необходимую информацию о пациенте (рост, пол, возраст, масса тела, индекс массы тела), условиях окружающей среды (температура, атмосферное давление, относительная влажность), системе должных величин (ESSC1993 или GLI2012), о качестве измерения (время форсированного выдоха, объем обратной экстраполяции), результатах исследования, оценке нарушений (%долж., нижняя граница нормы, z-критерий).

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. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* 1993. Vol.6, Suppl.16. P.5–40. doi: 10.1183/09041950.005s1693
2. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А., Котеков Ю.М. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л.: ВНИИ пульмонологии МЗ СССР, 1986. 79 с.
3. Клемент Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин // Современные проблемы клинической физиологии дыхания: сборник научных трудов / под ред. Р.Ф.Клемента, В.К.Кузнецовой. Л.: ВНИИ пульмонологии МЗ СССР, 1987. С.5–19.
4. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // Пульмонология. 2014. №6. С.11–23. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
5. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney† M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol.200, №8. P.70–88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST
6. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей / под ред. О.И.Савушкиной, А.В.Черняка. М.: Фирма Стром, 2017. 192 с.
7. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H., Enright P.L., Hankinson J.L., Ip M.S.M., Zheng J., Stocks J. and the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol.40, №6. P.1324–1343. doi: 10.1183/09031936.00080312.
8. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., Крюков Е.В., Зайцев А.А. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности // Пульмонология. 2018. Т.28, №4. С.391–398. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398>
9. 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>.
10. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, №5. P.948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205

REFERENCES

1. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J-C.. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(Suppl.16):5–40. doi: 10.1183/09041950.005s1693
2. Klement R.F., Lavrushin A.A., Ter-Pogosyan P.A., Kotegov Yu.M. Instructions for using formulas and tables of proper values of basic spirographic indices. Leningrad; 1986 (in Russian).
3. Klement R.F. Fundamental and methodological bases for the development of a unified system of predicted values. In: Modern problems of clinical respiratory physiology. Leningrad; 1987: 5–19 (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Y., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry. *Russian Pulmonology* 2014; (6):11–24 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
5. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney† M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(8):e70–e88. doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST
6. Savushkina O.I., Cherniak A.V., editors. Pulmonary Function Tests: from Theory to Practice. Guide for doctors. Moscow: Firm Strom; 2017 (in Russian).
7. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G. L., Culver B.H., Enright P.L., Hankinson J. L., Ip M.S.M., Zheng J., Stocks J. and the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(6):1324–1343. doi: 10.1183/09031936.00080312
8. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kameneva M.Yu., Kryukov E.V., Zaytsev A.A. A role of impulse oscillometry for diagnosis of mild bronchial obstruction. *Pulmonologiya* 2018; 28(4):391–398 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869->

0189-2018-28-4-391-398

9. 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>

10. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(5):948–968. doi: 10.1183/09031936.05.00035205

Информация об авторах:

Александр Владимирович Черняк, канд. мед. наук, зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания, Центр функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Author information:

Alexander V. Cherniak, MD, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

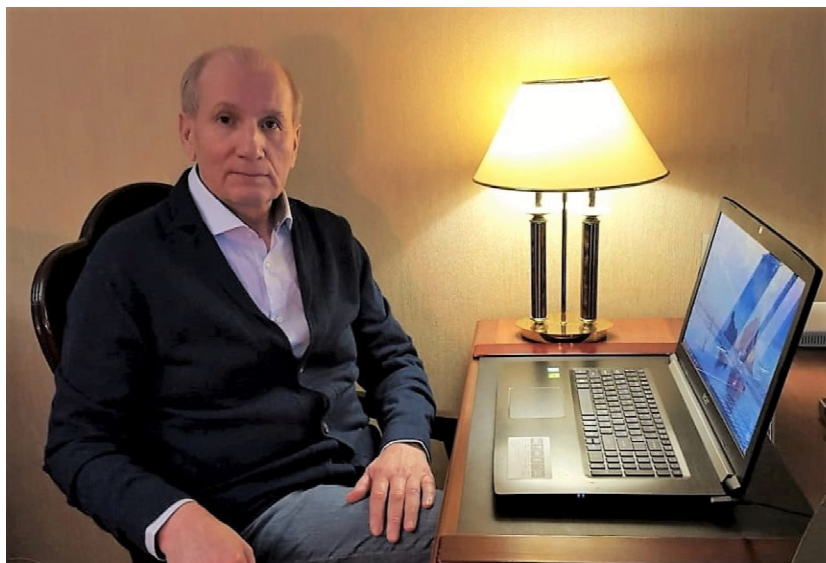
Ol'ga I. Savushkina, PhD (Biol.), Head of the Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defence; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Поступила 17.07.2020

Принята к печати 30.07.2020

Received July 17, 2020

Accepted July 30, 2020



**МАНАКОВ
ЛЕОНИД
ГРИГОРЬЕВИЧ**

**(к 70-летию со дня
рождения)**

15 июля исполнилось 70 лет Леониду Григорьевичу Манакову – доктору медицинских наук, профессору, главному научному сотруднику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Леонид Григорьевич родился 15 июля 1950 года в Курганской области и после окончания средней школы в 1967 году уехал на о. Сахалин, где поступил в Александровское медицинское училище. С этого периода вся его жизнь и профессиональная деятельность связана с медициной и здравоохранением. Получив в 1971 году первую медицинскую специальность – фельдшера – работал на станции скорой медицинской помощи в районной больнице и заведующим фельдшерско-акушерским пунктом, а в 1972-1974 годах – служил в рядах Советской армии.

После окончания воинской службы поступил на лечебный факультет Благовещенского государственного медицинского института. Этот период студенческой жизни был связан и сочетался с активной общественной работой: на первых курсах – в должности командира объединенного студенческого строительного отряда, а на старших курсах (1977-1980 гг.) – был избран секретарем комсомольской организации ВУЗа.

В 1980 году после получения диплома с отличием о высшем медицинском образовании был направлен в целевую аспирантуру Саратовского государственного медицинского института по специальности «Социальная гигиена и организация здравоохранения». Здесь в 1984 году под научным руководством Заслуженного врача РФ, профессора Горчакова Льва Григорьевича и профессора Мышкина Константина Ивановича защитил кандидатскую диссертацию на тему «Хирургическая помощь больным холециститом».

После завершения учебы в аспирантуре вернулся в Благовещенский государственный медицинский инсти-

тут, где был принят на должность преподавателя кафедры социальной гигиены и организации здравоохранения и вскоре (1984 г.) был приглашен для работы в должности Ученого секретаря во вновь созданный в г. Благовещенске Научно-исследовательский институт физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения АМН СССР, с которым будет связана большая часть последующей профессиональной научной и педагогической деятельности. Начиная с самых первых лет основания и формирования учреждения и до настоящего времени, в концепции его деятельности были заложены принципы организационно-методической работы, направленные на подготовку кадров здравоохранения, совершенствование и обеспечение эффективности медицинской помощи в сфере пульмонологии на территории Дальневосточного региона России, что стало основной задачей в его работе в должности Ученого секретаря (периоды 1984-1995 и 2006-2015 гг.). При его непосредственном участии проходила организация многих научных мероприятий, в том числе семинаров, научных конференций и съездов.

При этом и научная деятельность Леонида Григорьевича была сосредоточена на решении задач и концепции развития нового научного учреждения, одно из направлений которого было реализовано под руководством академика Лисицына Юрия Павловича и академика Луценко Михаила Тимофеевича защитой докторской диссертации на тему «Эпидемиология болезней органов дыхания и организация пульмонологической помощи населению на территории Дальнего Востока» по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение» (г. Москва, 1993 г.).

В 1995 году профессор Л.Г. Манаков избран по конкурсу заведующим кафедрой социальной медицины и организации здравоохранения Амурской государственной медицинской академии и в этой должности работал до 2006 года. Во время работы на кафедре

медицинского ВУЗа под его руководством и непосредственном участии был сформирован новый научно-педагогический коллектив и учебно-методический комплекс для обеспечения образовательного процесса, создан Музей истории Амурской государственной медицинской академии (2002 г.).

В период с 1997 по 2001 годы (одновременно с выполнением обязанностей заведующего кафедрой АГМА) профессор Л.Г.Манаков находился на государственной службе в аппарате Администрации Амурской области в должности председателя комитета по здравоохранению. В это время под его руководством была разработана Концепция развития здравоохранения Амурской области (1998 г.) и первая территориальная «Программа государственных гарантий обеспечения медицинской помощью населения Амурской области» (2000 г.), подготовлены и утверждены 5 комплексных целевых программ по охране здоровья граждан (1997-2001 гг.), реализованы мероприятия по сохранению и укреплению ресурсного потенциала регионального здравоохранения.

В 2006 году Л.Г. Манаков вновь избран на должность Ученого секретаря Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Основные направления научной деятельности профессора Л.Г. Манакова, реализуемой в рамках научной специальности 14.02.03 «Общественное здоровье и здравоохранение», посвящены проблемам социально-гигиенического мониторинга общественного здоровья, организации медицинской помощи населению, экономики и управления здравоохранения. Так, при его непосредственном участии в новом научном учреждении получили развитие работы, посвященные распространенности основных заболеваний органов дыхания и их факторов риска в различных регионах Сибири и Дальнего Востока, а за относительно короткое время Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания стал хорошо известен в нашей стране и за рубежом своими работами в области эпидемиологии респираторных заболеваний. Отличительной особенностью этих исследований является комплексный подход к оценке респираторного здоровья населения с использованием методов государственного статистического мониторинга и социологического скрининга в различных социально-демографических и профессиональных группах населения и климатогеографических зонах региона.

Комплекс клинико-эпидемиологических и социологических исследований респираторного здоровья населения, проведенных в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания под руководством профессора Л.Г. Манакова, позволил выявить основные особенности формирования и распространения заболеваний органов дыхания, связанные с климатогеографическими, медико-демографическими и социально-экономическими условиями. При этом впервые

была реализована методология эпидемиологической оценки распространенности хронических респираторных заболеваний и факторов риска в рамках международного исследовательского проекта WHO-GARD, позволяющая определить их истинные значения и провести международные сопоставления показателей.

Еще на ранних этапах развития научного учреждения Л.Г.Манаков принимал участие в разработке и реализации модели пульмонологической помощи в условиях низкой плотности населения Дальнего Востока, обеспечивающей повышение степени доступности ее специализированных видов различным контингентам населения, представленных в методических рекомендациях МЗ РСФСР (1985 г.). Результатом внедрения системы оказания специализированной медицинской помощи сельскому населению явилась диспансеризация жителей одного из сельскохозяйственных муниципальных образований Амурской области – Тамбовского района, демонстрируемая в павильоне «Здравоохранение» Выставки достижений народного хозяйства (ВДНХ СССР) комплексом медицинских и социально-экономических индикаторов, на которой были представлены результаты работы коллектива по диспансеризации населения на территории Амурской области (Москва, 1985, 1987 гг.), отмеченные серебряными медалями.

В период с 2013 по 2018 год с его участием реализован комплекс организационно-методических и противоэпидемических мероприятий по профилактике респираторных инфекций, разработана «Программа организации мониторинга и клинико-эпидемиологической оценки эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции населения Амурской области, пострадавшего от паводкового наводнения 2013 года» (утверждена Министерством здравоохранения Амурской области), имеющая высокий уровень социально-экономической эффективности.

В сферу научной и практической деятельности разработана и внедрена программа экспертной оценки состояния респираторного здоровья населения, организации, условий, доступности и качества медицинской помощи больным пульмонологического профиля, включающая технологическую карту оценки и перечень информационных ресурсов для ее реализации. На основе системного анализа факторов, оказывающих влияние на организацию и эффективность оказания медицинской помощи больным пульмонологического профиля, определены приоритетные организационно-методические механизмы и инструменты совершенствования пульмонологической помощи и дана оценка практического опыта их реализации, позволившего обеспечить ее эффективность на уровне региона. С использованием современной методологии и анализа сложившейся структуры пульмонологической помощи и потребности в необходимых ресурсах разработаны предложения по реструктуризации сети учреждений специализированной службы,

совершенствованию организационных технологий и формированию рациональной модели системы медицинской помощи больным пульмонологического профиля на примере Амурской области.

При непосредственном участии профессора Л.Г. Манакова разработаны «Ведомственная целевая программа департамента здравоохранения администрации Амурской области на 2007-2009 гг.», «Стратегия мониторинга, профилактики и контроля над хроническими респираторными заболеваниями (программа и план действий по реализации концепции GARD на территории Амурской области)» (2009 г.), проект Федеральной целевой программы «Бронхиальная астма», которые были широко представлены на Национальных конгрессах Российского респираторного общества и получили высокую оценку в профессиональной среде. На основе современной концепции и методологии программно-целевого планирования разработана межведомственная целевая программа «Респираторное здоровье Амурской области» (утверждена постановлением Правительства Амурской области 31.03.2017 г., №151).

Л.Г. Манаков, имея большой опыт научно-организационной, учебно-методической и образовательной деятельности, активно сочетает ее с научно-исследовательской работой в качестве руководителя и ответственного исполнителя НИР, проектов в рамках реализации фундаментальных и прикладных программ, осуществляет подготовку научно-педагогических кадров. Под его научным руководством выполнено 10 диссертаций, он является автором свыше 300 научных публикаций в отечественных и зарубежных научных изданиях, в том числе 7 монографий и более 30 информационно-аналитических и методических изданий.

Навыки и практический опыт, полученные Л.Г. Манаковым в процессе общественной работы в различные периоды профессиональной деятельности, являются основой активной жизненной позиции на всех этапах жизненного пути. В период с 1985 по 1995 годы он многократно избирался депутатом Ленинского и Пограничного Совета народных депутатов Благовещенска, был делегатом III (XIX) Всероссийского Пироговского съезда врачей (1999 г.), Первого Нацио-

нального съезда врачей Российской Федерации. В 1997 году Л.Г. Манаков избран членом-корреспондентом Международной Академии Наук Экологии и Безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ), является председателем Правления Амурского отделения «Российского общества по организации здравоохранения и общественного здоровья» (с 2006 г.). При этом многие годы – председателем регионального общественного совета по защите прав пациентов при Управлении Росздравнадзора по Амурской области (2008-2016 гг.), членом Совета экспертов Российского респираторного общества, членом диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при Дальневосточном государственном медицинском университете. Является членом редакционного совета журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», членом редакционной коллегии электронного журнала «Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России».

За заслуги перед здравоохранением и медицинской наукой Л.Г. Манаков награжден Почетными грамотами Правительства и Законодательного собрания Амурской области, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Президиума Сибирского отделения Российской академии медицинских наук и других учреждений и ведомств.

Леонида Григорьевича отличают принципиальность и ответственность настоящего ученого, готовность оказать поддержку коллегам, доброжелательность и искренность. Эти человеческие качества снискали ему глубоко уважение научно-педагогического сообщества, медицинских работников и жителей региона.

Администрация и коллектив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии, друзья и коллеги сердечно поздравляют Леонида Григорьевича и желают ему крепкого здоровья, дальнейших успехов в его многогранной деятельности.

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.