

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

# **БЮЛЛЕТЕНЬ**

## **ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ**

*Выпуск 82*

**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 2021

## 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.Манаков, 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)  
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)  
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Чунцин, КНР)  
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Барнаул)

### Адрес редакции:

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

**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 ВИНТИ.  
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 82*

**CHIEF EDITOR**

V.P.Kolosov, MD, PhD, DSc, Professor,  
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 2021

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

<https://cfpd.elpub.ru/jour>

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Е.В.Полянская, Ю.М.Перельман.* Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа..... 8
- Л.В.Бутакова, Е.Ю.Сапега, О.Е.Троценко, Л.А.Балахонтцева, Е.Н.Присяжнюк, Л.В.Савосина.* Мониторинг респираторных вирусов у больных внебольничными пневмониями в период пандемии COVID-19 в г. Хабаровске в 2020 году.. 21
- И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, О.О.Котова, Д.А.Гассан, Я.Г.Горчакова.* TRPA1-опосредованные эффекты на функциональную активность макрофагов при действии сигаретного дыма и циннальдегида..... 28
- А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, А.Н.Одиреев, Н.В.Ульянычев, В.Ф.Ульянычева, Ю.М.Перельман.* Глюкокортикоидная регуляция клинико-функциональных проявлений астмы у больных с различной реакцией дыхательных путей на гипосмолярный стимул при противовоспалительной терапии..... 37
- Т.И.Виткина, Л.В.Веремчук, Т.А.Гвозденко, Е.Е.Минеева.* Регрессионный анализ для оценки ответной реакции органов дыхания на воздействие микротоксикантов воздуха при хронической обструктивной болезни лёгких..... 45
- Л.В.Веремчук, Т.И.Виткина, Е.Е.Минеева, М.В.Антонюк.* Прогнозирование ответной реакции функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при воздействии факторов климато-техногенной среды..... 53

## CONTENTS

### ORIGINAL RESEARCH

- V.P.Kolosov, L.G.Manakov, E.V.Polyanskaya, J.M.Perelman.* Impact of the COVID-19 pandemic on mortality dynamics in the Far Eastern Federal District
- L.V.Butakova, E.Yu.Sapega, O.E.Trotsenko, L.A.Balakhontseva, E.N.Prisyazhnyuk, L.V.Savosina.* Respiratory virus monitoring in patients with community-acquired pneumonia during COVID-19 pandemic in Khabarovsk in 2020
- I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, O.O.Kotova, D.A.Gassan, Ya.G.Gorchakova.* TRPA1-mediated effects on the functional activity of macrophages under the exposure with cigarette smoke and cinnamaldehyde
- A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, A.N.Odireev, N.V.Ul'yanychev, V.F.Ul'yanycheva, J.M.Perelman.* Glucocorticoid regulation of clinical and functional manifestations of asthma in patients with different airway response to hyposmolar stimulus during anti-inflammatory therapy
- T.I.Vitkina, L.V.Veremchuk, T.A.Gvozdenko, E.E.Mineeva.* Regression analysis to estimate the response of the respiratory organs to exposure of air microtoxics in chronic obstructive pulmonary disease
- L.V.Veremchuk, T.I.Vitkina, T.T.Mineeva, M.V.Antonyuk.* Predicting the response of the lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease under the influence of climate-technogenic factors

*В.К.Козлов, О.А.Лебедько, Н.В. Морозова, С.В.Пичугина, Е.И.Яковлев, С.Г.Гандуров, Г.П.Евсеева, С.В.Супрун, Е.Б.Наговицына, Н.И.Кудерова.* Хронические бронхолегочные заболевания у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции..... 62

*Н.Е.Кобзарь, В.П.Михайлов, В.В.Порсева.* Влияние водорастворимого комплекса холестерол-метил-β-циклодекстрин на развитие отека легких с анализом осмотической резистентности эритроцитов у крыс..... 74

*А.К.Кунарбаева, А.И.Мирошниченко, К.М.Иванов, И.В.Мирошниченко.* Электрическая активность экспираторных мышц при сахарном диабете 2 типа..... 80

*О.В.Островская, Е.Б.Наговицына, М.А.Власова, С.В.Супрун, О.В.Кожарская.* Некоторые оппортунистические инфекции в структуре причин преждевременных родов..... 87

#### **НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ**

*В.В.Войцеховский, О.В.Литвак, В.А.Самохвалов, О.В.Гайдарова, Е.Д.Науменко, Е.А.Филатова.* Клиническое наблюдение больной гемангиоматозом с поражением кожи, подкожной клетчатки, легких, желудка, кишечника, печени, почек, позвоночника..... 96

#### **ОБЗОРЫ**

*И.А.Синякин, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, Т.А.Баталова, Н.Р.Григорьев.* Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе COVID-19..... 107

*М.А.Лазарева, Г.П.Евсеева, С.В.Супрун, Е.В.Ракицкая, О.А.Лебедько.* Действие COVID-19 на развитие и прогрессирование эндокринопатий у детей..... 116

*V.K.Kozlov, O.A.Lebed'ko, N.V.Morozova, S.V.Pichugina, E.I.Yakovlev, S.G.Gandurov, G.P.Evseeva, S.V.Suprun, E.B.Nagovitsyna, N.I.Kuderova.* Chronic bronchopulmonary diseases in children with bronchial obstruction syndrome

*N.E.Kobzar, V.P.Mikhailov, V.V.Porseva.* Effect of the water-soluble cholesterol-methyl-β-cyclodextrin complex on the development of pulmonary edema with an analysis of the osmotic resistance of erythrocytes in rats

*A.K.Kunarbaeva, A.I.Miroshnichenko, K.M.Ivanov, I.V.Miroshnichenko.* Electrical activity of expiratory muscles in type 2 diabetes mellitus

*O.V.Ostrovskaya, E.B.Nagovitsyna, M.A.Vlasova, S.V.Suprun, O.V.Kozharskaya.* Some opportunistic infections in the structure of premature birth causes

#### **SELECTED REPORTS**

*V.V.Voytsekhovskiy, O.V.Litvak, V.A.Samokhvalov, O.V.Gaidarova, E.D.Naumenko, E.A.Filatova.* Clinical observation of a patient with hemangiomas involving skin, subcutaneous tissue, lung, stomach, intestinal, liver, kidney, spine

#### **REVIEWS**

*I.A.Sinyakin, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, T.A.Batalova, N.R.Grigor'ev.* Role of Toll-like receptors in COVID-19 pathogenesis

*M.A.Lazareva, G.P.Evseeva, S.V.Suprun, E.V.Rakitskaya, O.A.Lebed'ko.* Effect of COVID-19 on development and progression of endocrinopathies in children

*Ю.В.Вахненко, А.В.Коротких, Е.А.Багдасарян.* Повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции (обзор литературы)..... 129

*Е.А.Игнатьева.* Возможности современной лучевой диагностики саркоидоза (обзор литературы)..... 146

*Yu.V.Vakhnenko, A.V.Korotkikh, E.A.Bagdasaryan.* Myocardial damage in new coronavirus infection (review)

*E.A.Ignat'eva.* Resources of modern radiation diagnostics of sarcoidosis (review)

УДК 616-036.21, COVID-19:314.4(571.6)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-8-20

## ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ДИНАМИКУ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ НА ТЕРРИТОРИИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Е.В.Полянская, Ю.М.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Новые респираторные вирусные инфекции человека позволяют говорить о коронавирусах, как о крайне опасных патогенах человека. Они характеризуются высоким уровнем летальности и представляют значительную медико-социальную проблему вследствие угрожающих жизни осложнений заболевания. В этой связи представляется необходимым ответить на вопросы о динамике смертности населения региона по различным классам МКБ-10 в допандемический и пандемический период, в том числе, различными нозологическими формами болезней органов дыхания. **Цель.** Оценить степень влияния пандемии новой респираторной коронавирусной инфекции COVID-19 на уровень смертности населения по различным классам МКБ-10, в том числе, по классу «Болезни органов дыхания» на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО). **Материалы и методы.** Для реализации задач исследования проведен комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований. Использованы методы описательной статистики, эпидемиологического анализа и мониторинга, математические, структурного и сравнительного анализа, методы анализа динамических рядов и контент-анализа публикаций по проблеме. Эпидемиологическая и статистическая оценка смертности населения проведена на основе МКБ-10 с использованием базы данных Федеральной службы государственной статистики за 1999-2020 годы на территории ДФО. Для анализа и обработки статистической информации использованы современные информационные системы и компьютерные программы (MS Excel-2016). **Результаты.** Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения по всему спектру основных причин смерти, а ее величина (98,8 на 100 000, 2020 г.), как новой причины смерти, по своему масштабу превосходит целый класс причин смерти МКБ-10 (J00-J99) на 33,3%, изменив темпы и направления демографических процессов в России. При этом беспрецедентной является динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания, уровень которой на территории Российской Федерации в первый год пандемии COVID-19 увеличился на 38,8%, а на территории ДФО – на 27,7% на фоне предшествующей многолетней устойчивой тенденции снижения уровней смертности. Особенно высокие темпы роста показателей смертности наблюдаются при пневмонии, уровень которой за последнее десятилетие увеличился в 3,5 раза, а среди жителей города – в 4,2 раза (Амурская область). Особенности социально-экономических и природно-климатических условий жизни населения региона обуславливают значительную дифференциацию регионов по показателям смертности, в том числе и по причине болезней органов дыхания, градиенты которой среди субъектов ДФО в первый год пандемического периода (2020) составили 2,5 раза при минимальном уровне в республике Саха (Якутия) (40,9 на 100 000 населения) и максимальном – в Еврейской автономной области (101,7 на 100 000 населения), что свидетельствует о неординарной степени влияния новой коронавирусной инфекции на динамику смертности населения. При этом вариативность показателей смертности по причине болезней органов дыхания в предыдущий период (1999-2019) была еще более выраженной, а среди субъектов ДФО в этот период демонстрировались и более высокие уровни смертности, не сопоставимые даже с современным уровнем пандемического периода. Эти обстоятельства требуют детального изучения и предметного анализа степени влияния COVID-19 на уровень смертности населения с использованием механизмов и методов ее выявления, учета и регистрации. **Заключение.** Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения по всему спектру основных причин смерти, особенно по классу МКБ-10 «Болезни органов дыхания», изменив темпы и направления демографических

### Контактная информация

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: lgmanakov@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Leonid G. Manakov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lgmanakov@yandex.ru

### Для цитирования:

Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.8–20. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-8-20

### For citation:

Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya E.V., Perelman J.M. Impact of the COVID-19 pandemic on mortality dynamics in the Far Eastern Federal District. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):8–20 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-8-20



процессов.

*Ключевые слова:* пандемия COVID-19, смертность населения, болезни органов дыхания, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ.

## IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON MORTALITY DYNAMICS IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

V.P.Kolosov, L.G.Manakov, E.V.Polyanskaya, J.M.Perelman

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

**SUMMARY. Introduction.** New viral respiratory infections in humans make it possible to speak of corona viruses as extremely dangerous human pathogens. They are characterized by a high mortality rate and pose a significant medical and social threat to society due to life-threatening complications of the disease. In this regard, it seems necessary to answer the questions about the dynamics of mortality of the population of the region for different classes of ICD-10 in the pre-pandemic and pandemic period, including various nosological forms of respiratory diseases. **Aim.** To assess the degree of influence of the pandemic of the new respiratory coronavirus infection COVID-19 on the mortality rate of the population for various classes of ICD-10, including the class “Diseases of the respiratory system” in the Far Eastern Federal District. **Materials and methods.** To implement the tasks of the study, a complex of analytical, epidemiological and statistical studies was carried out. Methods used: descriptive statistics, epidemiological analysis and monitoring; mathematical; structural and comparative analysis, methods of time series analysis and content analysis of publications on the problem. Epidemiological and statistical assessment of mortality was carried out on the basis of ICD-10 using the database of the Federal State Statistics Service for 1999-2020 in the territory of the Far Eastern Federal District. For the analysis and processing of statistical information, modern information systems and computer programs (MS Excel-2016) were used. **Results.** The pandemic of COVID-19 has had a significant impact on the level and structure of mortality across the entire spectrum of the main causes of death, and its magnitude (98.8 per 100,000, 2020), as a new cause of death, exceeds the whole the class of causes of death ICD-10 (J00-J99) by 33.3%, changing the pace and direction of demographic processes in Russia. At the same time, the dynamics of mortality due to respiratory diseases is unprecedented, the level of which in the Russian Federation in the first year of the COVID-19 pandemic increased by 38.8%, and in the Far Eastern Federal District – by 27.7% against the background of the previous long-term stable a downward trend in mortality rates. Especially high growth rates of mortality rates are observed in pneumonia, the level of which has increased by 3.5 times over the last decade, and among city residents – by 4.2 times (Amur Region). Features of the socio-economic and natural-climatic living conditions of the population of the region determine a significant differentiation of regions in terms of mortality rates, including due to respiratory diseases, the gradients of which among the subjects of the Far Eastern Federal District in the first year of the pandemic period (2020) amounted to 2.5 times with a minimum the level in the Republic of Sakha (Yakutia) (40.9 per 100,000 population) and the maximum – in the Jewish Autonomous Region (101.7 per 100,000 population), which indicates the ambiguous degree of influence of the new viral infection on the dynamics of mortality. At the same time, the variability in mortality rates due to respiratory diseases in the previous period (1999-2019) was even more pronounced, and among the subjects of the Far Eastern Federal District, during this period, higher mortality rates were also demonstrated, which are not even comparable to the current level of the pandemic period. These circumstances require a detailed study and a substantive analysis of the degree of influence of a COVID-19 on the mortality rate of the population using mechanisms and methods for its detection, record and registration. **Conclusion.** The pandemic of COVID-19 had a significant impact on the level and structure of mortality across the entire spectrum of major causes of death, especially in the ICD-10 class “Respiratory diseases”, changing the pace and direction of demographic processes.

*Key words:* pandemic COVID-19, mortality of the population, respiratory diseases, Russian Federation, Far Eastern Federal District.

Одними из критериев общественного здоровья являются показатели заболеваемости и смертности населения, определяющие ожидаемую продолжительность жизни и продолжительность периода активной трудовой деятельности человека. То есть ожидаемая продолжительность жизни может рассматриваться как один из ключевых показателей, характеризующих социальную эффективность инвестиций в развитие человеческого капитала на макроуровне [1, 2]. Между тем среди причин, повышающих риски заболеваемости и смертности населения, большинство находятся во власти человека и могут быть объектом управления социальной

политики экономических систем на разных уровнях управления [3].

Лидирующие позиции в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности населения занимают болезни органов дыхания, которые наносят большой социально-экономический ущерб человеку и государству в целом [4, 5]. В структуре болезней органов дыхания в настоящее время особое место занимают острые респираторные вирусные и пневмококковые инфекции, являющиеся одной из важнейших проблем эпидемиологии и пульмонологии и определяющих формирование здоровья человека и общества, как в России, так и

во всем мире [6]. Это обусловлено тем огромным социально-экономическим значением, которое представляют эти заболевания, приводя к значительным экономическим потерям в силу высокой распространенности и внося существенный вклад в причины неблагоприятных исходов при болезнях органов дыхания [7, 8].

Зарегистрированные в XXI веке новые вирусные респираторные инфекции (тяжелый острый респираторный синдром – SARS, Ближневосточный респираторный синдром – MERS и COVID-19) позволяют говорить о коронавирусах, как о крайне опасных патогенах человека. Они характеризуются высоким уровнем летальности и представляет значительную медико-социальную угрозу вследствие большого индекса контагиозности. При этом наличие специфического рецептора для возбудителя COVID-19 определяет высокую тропность вируса SARS-CoV-2 к ткани легких и возможность угрожающих жизни осложнений [9]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в январе 2020 года объявила вспышку COVID-19 чрезвычайной ситуацией международного значения, а в марте 2020 года – пандемией [10, 11]. В 2020 году на территории Российской Федерации было зарегистрировано 4 966 644 случаев заболевания COVID-19 при коэффициенте заболеваемости 3384,5 на 100 000 населения [12]. При этом число смертельных исходов болезни составило 144 691 случай (98,8 на 100 000 населения) [13]. Пандемия вирусной инфекции затронула все сферы общественной жизни большинства государств, воздействуя по трем основным направлениям: непосредственно на здоровье населения, на систему здравоохранения и вызывая системные социально-экономические негативные последствия ответных мер [14], и поставила перед глобальным сообществом много новых биомедицинских, экономических, социальных, демографических и иных проблем [15]. Экономические потери от смертей, обусловленных COVID-19, только в 2020 году составили: по странам ОЭСР – 119,5 млрд долл. США; по странам БРИКС – 37,1 млрд долл. США; в России – 4,2 млрд долл. США – 8 место среди стран, понесших наибольшие потери [16].

В этой связи представляется целесообразным и необходимым ответить на вопросы о динамике смертности населения региона по различным классам МКБ-10 в допандемический и пандемический период, в том числе, различными нозологическими формами болезней органов дыхания. Во-первых, важно знать ответы на наиболее интересные с точки зрения демографического анализа вопросы: как вследствие вспыхнувшей эпидемии изменяется смертность? Сколько дополнительных смертей она приносит? Как это влияет на наблюдавшиеся до сих пор тренды смертности и продолжительности жизни? [17]

#### Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач и организации исследования проведен комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований. Используются методы: описательной статистики, эпидемиологического анализа и мониторинга; математические; информационно-аналитические; структурного и сравнительного анализа, методы анализа динамических рядов и контент-анализа публикаций по проблеме [18]. Эпидемиологическая и статистическая оценка смертности населения проведена на основе МКБ-10 по данным государственного статистического мониторинга Российской Федерации (РФ) за 1999-2020 годы на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО), в состав которого в настоящее время входят 11 субъектов РФ, которые различаются по статусу, географическому положению, природно-климатическим и социально-экономическим условиям, численности населения и другим признакам: республика Бурятия, республика Саха (Якутия), Забайкальский край, Камчатский край, Приморский край, Хабаровский край, Амурская область, Магаданская область, Сахалинская область, Еврейская автономная область, Чукотский автономный округ. При этом республика Бурятия и Забайкальский край включены в состав ДФО только в 2018 году (Указ Президента Российской Федерации от 3 ноября 2018 г. №632 «О внесении изменений в перечень федеральных округов, утвержденный Указом Президента Российской Федерации от 13 мая 2000 г. №849»).

Для анализа статистической информации были использованы базы данных Федеральной службы государственной статистики [13]. Анализ полученной информации осуществлялся с использованием абсолютных и относительных величин, коэффициентов соотношения. При анализе результатов эпидемиологических исследований использованы следующие показатели и единицы их измерения [19]: смертность на 100 000 населения; структура смертности в процентах. Для анализа и обработки статистической информации использованы современные информационные системы, компьютерные программы (MS Excel-2016) и технологии.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты статистического анализа показывают, что пандемия COVID-19 только в течение 2020 года оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения и динамику демографических процессов в целом. И это влияние нашло отражение, хотя и в разной степени, по всему спектру причин смерти, изменив темпы и направления демографических процессов (рис. 1).

В частности, на территории ДФО уровень смертности по причине инфекционных и паразитарных болезней (класс I) только за один год (2019-2020) снизился на 7,91%, в то время как среднегодовые темпы снижения этого показателя за 20-летний период (1999-2019

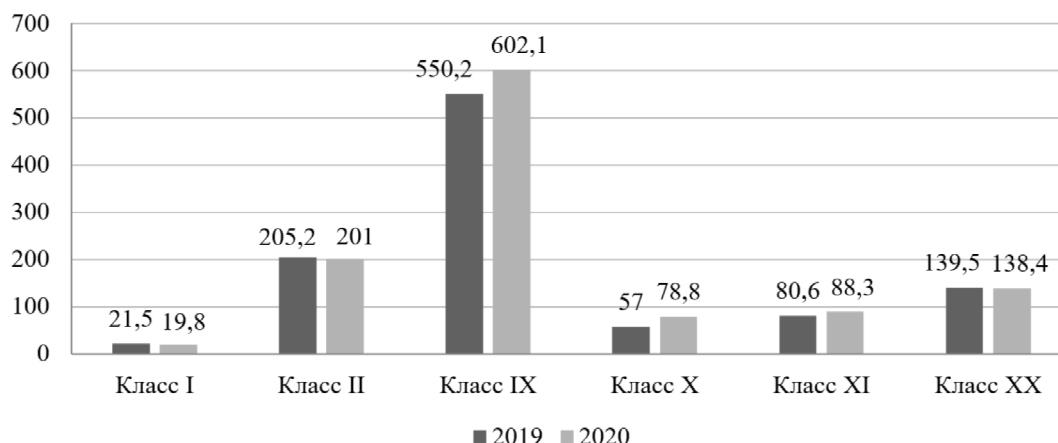


Рис. 1. Структура и динамика уровней смертности населения по основным классам причин смерти на территории Дальневосточного федерального округа (2019-2020 годы, на 100 000 населения).

гг.) составляли 2,25% (по РФ в целом, соответственно, 8,04 и 0,79%). При этом, что парадоксально, на территории региона в 2020 году произошло снижение, по сравнению с предыдущим годом, уровня смертности населения по причине новообразований (класс II) на 2,05%, хотя на протяжении последних двух десятилетий среднегодовые темпы динамики показателя демон-

стрировали свой положительный тренд, составляющие 1,02%. На территории РФ в целом данная тенденция также имела место, но при менее значительных темпах изменения среднегодовой динамики показателей смертности по причине новообразований: только -0,74% за 2020 год и -0,01% за 1999-2019 годы (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная динамика смертности населения по основным классам причин смерти на территории Дальневосточного федерального округа и Российской Федерации в целом (среднегодовые темпы прироста (+) или снижения (-) показателей с использованием метода анализ динамических рядов, проценты)

Период	Класс I		Класс II		Класс IX		Класс X		Класс XI		Класс XX	
	ДФО	РФ	ДФО	РФ	ДФО	РФ	ДФО	РФ	ДФО	РФ	ДФО	РФ
1999-2019	-2,25	-0,59	+1,02	-0,01	-1,12	-2,28	-0,44	-2,55	+2,05	+1,63	-3,67	-4,59
2019-2020	-7,91	-8,04	-2,05	-0,74	+8,62	+10,55	+27,7	+38,8	+8,73	+8,60	-0,79	+1,58

На этом фоне в 2020 году зарегистрировано значительное увеличение смертности населения по причине болезней системы кровообращения (класс IX), уровень которой на территории ДФО вырос с отметки 550,2 на 100 000 населения до 602,1, то есть на 8,62% (по РФ в целом на 10,55%), при том, что за многолетний предшествующий период (1999-2019 гг.) наблюдалась устойчивая тенденция снижения смертности населения по причине болезней системы кровообращения, как на территории региона, так и РФ в целом при среднегодовых темпах снижения показателей, соответственно, -1,12 и -2,28%. Аналогичный темп прироста показателей смертности населения, как одна из основных причин смерти, демонстрирует и динамика болезней органов пищеварения (класс XI), уровень которых на территории ДФО в 2020 году по сравнению с предыдущим годом увеличился на 8,73% (в РФ – на 8,60%). При этом следует отметить, что положительная динамика (с приростом показателей) болезней органов

пищеварения, как причины смертности населения, наблюдается уже не одно десятилетие, среднегодовые темпы прироста которых за период 1999-2019 годы составляют на территории РФ +1,63%, а на территории ДФО +2,05%.

Однако беспрецедентной является динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания (класс X), уровень которой на территории РФ в первый год пандемии COVID-19 увеличился с отметки 40,3 на 100 000 населения до 65,9 (на 38,8%), а на территории ДФО – на 27,7% (от 57,0 в 2019 году до 78,8 на 100 000 населения в 2020 году), при том, что в предыдущие годы (1999-2019) наблюдалась уже достаточно устойчивая тенденция снижения уровней смертности при среднегодовом темпе -2,55%, в том числе (хотя и менее выраженная) и на территории ДФО (-0,44%).

Также следует отметить, что в этот период (2019-2020 гг.) на территории Дальневосточного региона

значительно замедлился темп снижения смертности населения от внешних причин, составивший только 0,79%, а на территории РФ изменивший свой вектор на положительный (+1,58% – среднегодовой темп прироста), который за последнее 20-летие имел достаточно высокий уровень при среднегодовом темпе снижения -4,59% в РФ и -3,67% на территории ДФО.

Вместе с тем в 2020 году, в первый год пандемического периода, уровень смертности населения на территории ДФО был ниже соответствующих значений на территории РФ в целом по всем классам основных причин смерти, особенно по классу «Внешние причины» (на 31,2%), за исключением класса «Болезни органов дыхания», различия по которому составляют 16,4% (табл. 2). В целом уровень общей смертности населения в 2020 году на территории ДФО был на 5,0% (соответственно, 1386,9 и 1460,2 на 100 000 населения) ниже соответствующего показателя РФ. При этом различия общей смертности на территории региона составляют от 929,5 на 100 000 населения на территории республики Саха (Якутия), до 1617,2 на 100 000 населения в Амурской области, то есть 42,5%.

Особенно значимыми различия смертности населения на территории региона в 2020 году наблюдаются по классам «Болезни органов пищеварения» и «Инфек-

ционные и паразитарные болезни», соответственно, в 3,8 и 3,6 раза, при минимальных значениях показателей в республике Саха (Якутия) и Магаданской области и максимальных – Сахалинской области и Чукотском автономном округе. При этом в Сахалинской области уровень смертности по причине болезней системы кровообращения является наиболее низким среди субъектов ДФО (333,9 на 100 000 населения), отличаясь от максимального уровня на территории Еврейской автономной области (911,0 на 100 000 населения) в 2,7 раза. Кроме этого, на двукратную величину различаются показатели смертности населения региона по классам «Новообразования» и «Внешние причины смерти», имея на территории Чукотского автономного округа минимальные значения (118,2 на 100 000 населения) по причине новообразований и максимальные значения – от внешних причин (238,4 на 100 000 населения), а роль лидеров и аутсайдеров по этим классам разделили, соответственно, Приморский край (114,6 на 100 000 населения) и Сахалинская область (237,6 на 100 000 населения). Различия в уровнях смертности населения среди субъектов ДФО обусловлены различиями в социально-демографической структуре населения, природно-климатических и социально-экономических условий жизнедеятельности.

Таблица 2

Показатели смертности населения по причинам смерти (2020 год, на 100 000 населения)

Субъекты РФ	Все причины	В том числе по причинам смерти					
		Класс I	Класс II	Класс IX	Класс X	Класс XI	Класс XX
РБ	1195,7	15,3	189,6	481,6	58,9	73,4	133,3
РС(Я)	929,5	11,3	131,6	404,9	40,9	44,7	123,4
ЗК	1366,2	19,7	195,2	576,9	94,1	73,2	157,2
КК	1274,6	15,7	157,8	609,6	68,2	76,8	116,9
ПК	1540,8	27,7	234,0	759,0	82,8	95,8	114,6
ХК	1562,8	20,7	200,9	684,0	91,9	90,8	134,1
АО	1617,2	17,1	232,2	641,8	96,7	114,6	190,7
МО	1252,9	10,7	201,3	544,4	77,4	91,7	156,9
СО	1374,5	18,1	237,6	333,9	82,4	171,3	160,6
ЕАО	1590,8	26,7	187,4	911,0	101,7	88,3	125,2
ЧАО	1045,9	38,1	118,2	424,8	74,1	52,1	238,4
<b>ДФО</b>	<b>1386,9</b>	<b>19,8</b>	<b>201,0</b>	<b>602,1</b>	<b>78,8</b>	<b>88,3</b>	<b>138,4</b>
<b>РФ</b>	<b>1460,2</b>	<b>20,6</b>	<b>202,0</b>	<b>640,8</b>	<b>65,9</b>	<b>73,3</b>	<b>95,3</b>

*Примечание.* Здесь и далее в таблицах и рисунках: РБ – республика Бурятия; РС(Я) – республика Саха (Якутия); ЗК – Забайкальский край; КК – Камчатский край; ПК – Приморский край; ХК – Хабаровский край; АО – Амурская область; МО – Магаданская область; СО – Сахалинская область; ЕАО – Еврейская автономная область; ЧАО – Чукотский автономный округ.

Эти особенности социально-экономических и природно-климатических условий жизни населения региона обуславливают и значительную дифференциацию смертности по причине болезней органов дыхания, градиенты которой среди субъектов ДФО в 2020 году составили 2,5 раза при минимальном уровне в республике Саха (Якутия) (40,9 на 100 000 населения) и максимальном – в Еврейской автономной области (101,7 на 100 000 населения). При этом ранжированный ряд среднегодовых показателей смертности населения по причине болезней органов дыхания на территории субъектов ДФО за период 1999-2019 годы возглавил Забайкальский край (еще не будучи в составе ДФО) при среднегодовом показателе смертности 95,6 на 100 000 населения, различаясь с минимальным

значением в регионе на территории республики Саха (Якутия) (32,8 на 100 000 населения), то есть в 2,9 раза (рис. 2, табл. 3). Это свидетельствует о том, что вариабельность показателей смертности по причине болезней органов дыхания в предыдущие годы была еще более выраженной. При этом медианный уровень смертности по причине болезней органов дыхания в регионе за период 1999-2019 годы составляет 56,3 на 100 000 населения, совпадая со средним уровнем смертности в РФ в целом. Однако в 2020 году пандемия новой коронавирусной инфекции изменила данный баланс: уровень смертности по причине болезней органов дыхания на территории региона (78,8 на 100 000 населения) на 16,4% превысил аналогичные показатели в РФ в целом (65,9 на 100 000 населения).

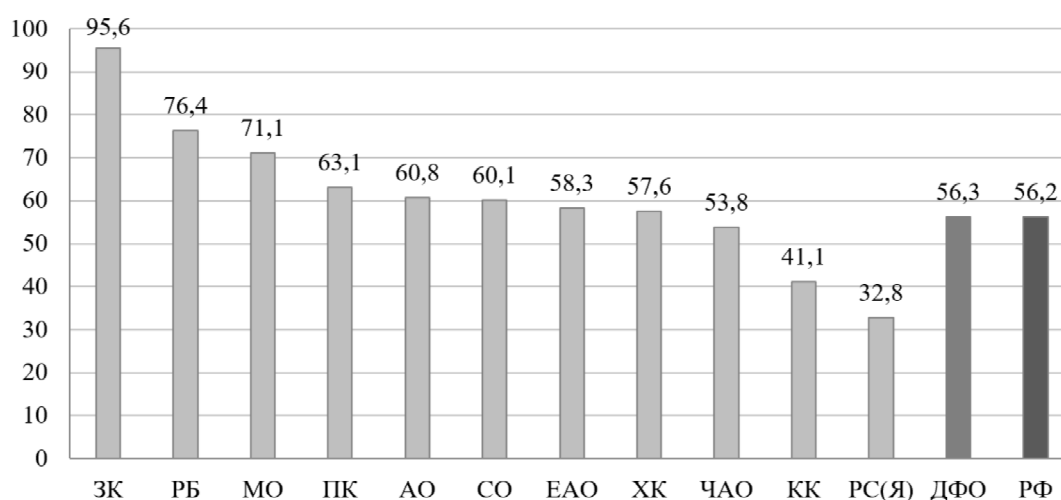


Рис. 2. Ранжированный ряд показателей смертности населения по причине болезней органов дыхания на территории субъектов Дальневосточного федерального округа (среднегодовые данные за период 1999-2019 гг., на 100 000 населения).

Наблюдались ли высокие уровни смертности, обусловленные заболеваниями органов дыхания в современной истории России? Ретроспективный анализ смертности населения по причине болезней органов дыхания показывает, что в течение предыдущего 20-летия на территории России высокий уровень смертности, подобный пандемическому периоду, уже регистрировался (70,5 на 100 000 населения, 2000 и 2003 гг.), а на территории ДФО максимальное значение показателя за этот период составляло 66,4 случая на 100 тыс. человек (2005 г.). Однако среди субъектов ДФО в этот период демонстрировались и более высокие уровни смертности по причине болезней органов дыхания, не сопоставимые даже с современным уровнем пандемического периода. В частности, многие субъекты ДФО по данному показателю на пиковом уровне достигали отметки 70 случаев на 100 000 населения (Хабаровский край, Приморский край, Амурская область, Еврейская автономная область) и отметки 90 случаев на 100 тыс. человек (республика Бурятия, Сахалинская область, Магаданская область, Чукотский автономный округ), а на территории Забайкальского

края был зарегистрирован рекордный уровень смертности по причине болезней органов дыхания (123,5 на 100 000 населения, 2003 год), почти в 2 раза превышающий уровень смертности в современный пандемический период на территории РФ (табл. 3).

При этом следует отметить, что в период до пандемии новой коронавирусной инфекции наблюдалось и значительное снижение уровней смертности населения по причине болезней органов дыхания во многих субъектах ДФО, в частности, в Чукотском автономном округе (с отметки 92,1 до 32,3 на 100 000 населения). В этом случае различия между максимальными и минимальными значениями показателей смертности составили 64,9%. Во многих субъектах ДФО градиенты между максимальными и минимальными уровнями смертности в этот период составили от 40 до 50% (табл. 3), но они различаются по значениям этих показателей. Например, демографические процессы, связанные с динамикой смертности по причине болезней органов дыхания в Магаданской области, Сахалинской области, республике Бурятия, Забайкальском крае, с одной стороны, и в республике Саха (Якутия), Камчат-

ском крае – с другой, несмотря на относительную идентичность различий между полярными значениями показателей (от 39,4 до 52,6%), не могут быть сравнимы, так как в первой группе субъектов пиковые (максимальные) значения показателей (от 91,3 до 123,5 на 100 населения) в разы больше пиковых (максимальных) значений показателей второй группы субъектов

ДФО (43,7 и 52,0 на 100 000 населения). Следовательно, и минимальные значения показателей в этой группе будут в разы меньше (26,5 на 100 тыс. чел. – республика Саха (Якутия), 29,0 на 100 тыс. чел. – Камчатский край), чем в другой (54,6 на 100 тыс. чел. – республика Бурятия, 66,3 на 100 тыс. чел. – Забайкальский край).

Таблица 3

**Анализ максимальных и минимальных значений показателей смертности населения по причине болезней органов дыхания на территории Дальневосточного федерального округа (на 100 000 человек) и степень их различий (проценты) за период 1999-2019 годы, и ее уровень в 2020 году**

	РБ	РС(Я)	ЗК	КК	ПК	ХК	АО	МО	СО	ЕАО	ЧАО	ДФО	РФ
Максимальные и минимальные значения показателей за период 1999 – 2019 годы													
Max	91,3	43,7	123,5	52,0	76,7	73,7	75,1	98,1	91,5	81,9	92,1	66,4	<b>70,5</b>
Min	54,6	26,5	66,3	29,0	50,4	43,9	39,2	49,3	43,4	42,6	32,3	<b>44,0</b>	<b>40,3</b>
Степень различий максимальных и минимальных значений показателей (градиент – G), в %													
G	40,2	39,4	46,3	44,2	34,3	40,4	47,8	49,7	52,6	48,1	64,9	<b>33,7</b>	<b>42,8</b>
Среднегодовые темпы прироста (+) или снижения (-) показателей за период 1999-2019 годы (%)													
T	-1,23	-1,79	-2,33	-0,78	-0,44	-1,53	-0,83	-0,33	+1,09	+1,60	-2,67	<b>-0,44</b>	<b>-2,55</b>
Показатели за 2019-2020 годы (на 100 000 населения)													
2019	54,6	33,7	93,5	41,4	61,0	46,9	49,9	86,0	49,1	74,8	36,0	<b>57,0</b>	<b>40,3</b>
2020	58,9	40,9	94,1	68,2	82,8	91,9	96,7	77,4	82,4	101,7	74,1	<b>78,8</b>	<b>65,9</b>
Темпы прироста (+) или снижения (-) показателей за 2019-2020 годы (%)													
T	+7,3	+17,6	+0,6	+39,3	+26,3	+49,0	+48,4	-10,0	+40,4	+26,5	+51,4	<b>+27,7</b>	<b>+38,8</b>

Но величина различий между максимальными и минимальными значениями показателей за тот или иной период времени не идентична темпам динамики демографического процесса и не отражает ее величину, так как тренды динамики, в данном случае смертности населения, имеют не прямолинейный характер. В этой связи для устранения зигзагообразности тренда динамики использован метод анализа динамических рядов, позволяющий на основе расчета временных точек и выравнивания уровней ( $Y_x$ ) динамики определить истинные значения темпов динамических процессов. Результаты проведенного анализа динамических рядов смертности населения по причине болезней органов дыхания позволили оценить ее динамику за период 1999-2019 годы, темпы которой не равнозначны в различных субъектах ДФО (табл. 3). В частности, диапазон среднегодовых темпов снижения смертности за данный период составляет от -0,33% в Магаданской области до -2,67 и -2,33%, соответственно, в Чукотском автономном округе и Забайкальском крае. А на территориях Сахалинской области и Еврейской автономной области наблюдается рост смертности при величине среднегодового темпа прироста показателей, соответственно +1,09 и +1,60%. Следовательно, относительно низкий уровень темпа снижения смертности по при-

чине болезней органов дыхания на территории ДФО (среднегодовой темп снижения -0,44%) по сравнению с РФ (-2,55%) в этот период обусловлен в значительной степени уровнями смертности населения в Магаданской и Сахалинской областях, и Еврейской автономной области. На рисунке 3 представлена динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания в субъектах ДФО, имеющих диаметрально противоположные направления динамики (Еврейская автономная область и Чукотский автономный округ) в сравнении с динамикой на территориях ДФО и РФ в целом за период 1999-2019 годы, предшествующий пандемии COVID-19.

В первый же год пандемического периода (2020) степень влияния новой коронавирусной инфекции на динамику смертности населения по причине болезней органов дыхания в субъектах Дальневосточного региона была также не однозначной (рис. 4). В частности, в республиках Бурятия и Саха (Якутия) рост уровней смертности был минимальным (+7,3 и +17,6%, соответственно), а в Забайкальском крае, на фоне высокого предыдущего уровня смертности, динамики не наблюдалось (+0,6%). При этом в Магаданской области, также на фоне высокого уровня смертности, произошло ее снижение на 10%, что объяснить достаточно

сложно без более предметного анализа. Но в большинстве субъектов ДФО в 2020 году по сравнению с предыдущим годом наблюдался значительный рост смертности по причине болезней органов дыхания: от 26,3% в Приморском крае до 51,4% на территории Чу-

котского автономного округа. В целом за один год уровень смертности населения по причине болезней органов дыхания на территории ДФО увеличился на 27,7%, а на территории Российской Федерации – на 38,8% (рис. 4, 5).

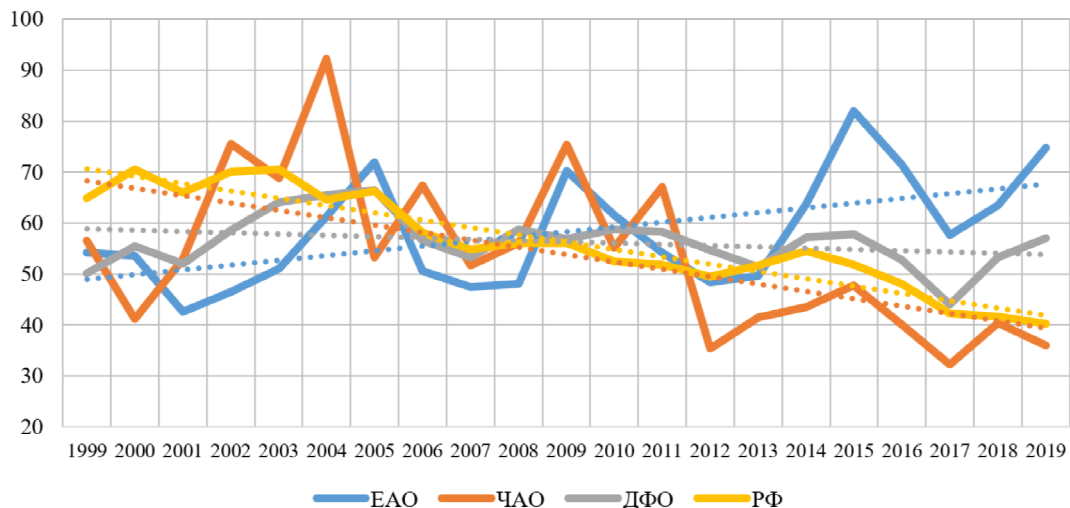


Рис. 3. Динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания в различных субъектах Дальневосточного федерального округа, имеющих диаметрально противоположные направления динамики (Еврейская автономная область и Чукотский автономный округ), Дальневосточного федерального округа и Российской Федерации за период 1999-2019 годы (на 100 000 населения).

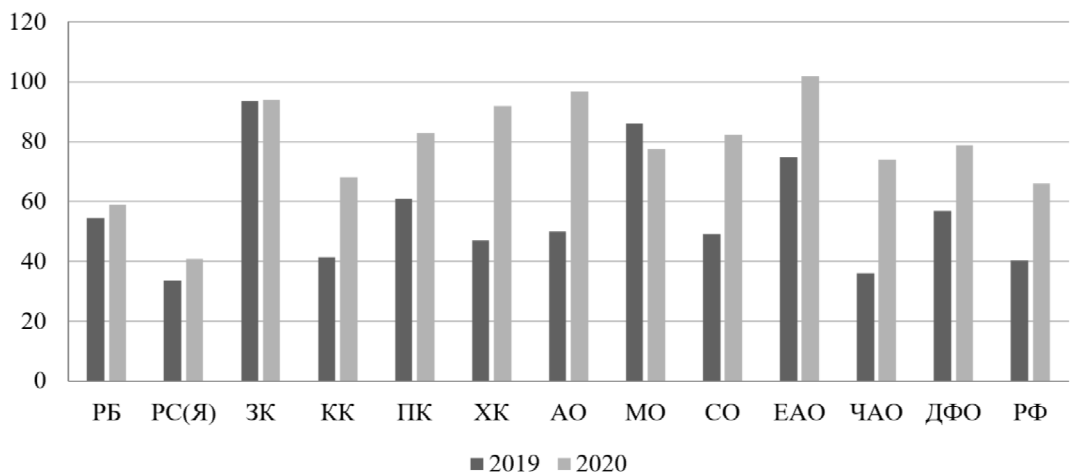


Рис. 4. Динамика уровня смертности населения по причине болезней органов дыхания по субъектам Дальневосточного федерального округа (2019-2020 годы, на 100 000 населения).

Вместе с тем уровень смертности населения по причине COVID-19 (новая рубрика в МКБ-10) на территории региона (84,3 на 100 000 населения) на 14,7% меньше, чем в РФ в целом (98,8 на 100 000 населения). При этом данные отличия обусловлены в основном различиями смертности среди городского населения, так как показатели смертности сельского населения от данной инфекции имеют почти одинаковую величину (рис. 6).

Однако величина новой причины смерти (COVID-19) по своему масштабу превышает целый класс при-

чин смерти (J00-J99) на территории ДФО на 6,5%, а на территории РФ – на 33,3%, оказывая существенное влияние, хотя и в разной степени, не только на уровень, но и структуру смертности населения РФ и ее субъектов. В частности, наблюдается снижение в структуре смертности удельного веса таких классов причин смерти, как «Инфекционные и паразитарные болезни», «Новообразования», «Болезни системы кровообращения» и увеличение удельного веса болезней органов дыхания с 4,7 до 5,7% на территории ДФО, и с 3,3 до 4,5% – на территории РФ.

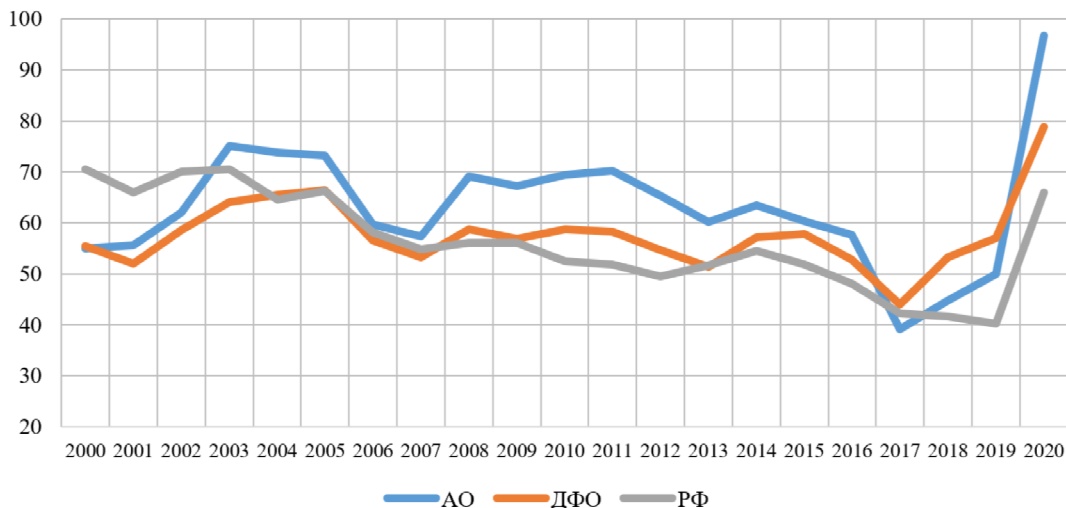


Рис. 5. Сравнительная динамика уровня смертности населения по причине болезней органов дыхания на территории Амурской области, Дальневосточного федерального округа и Российской Федерации (на 100 000 населения).

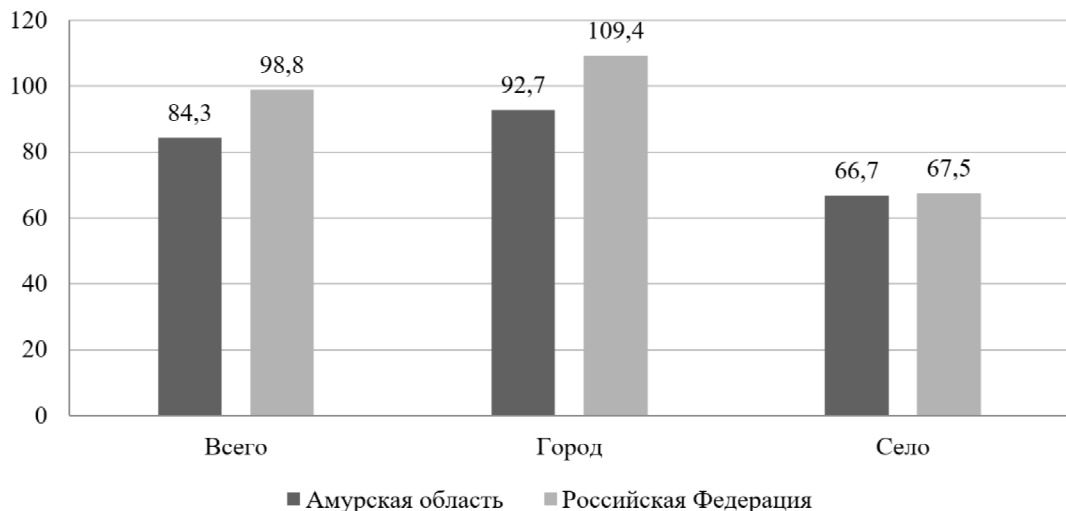


Рис. 6. Сравнительный анализ уровней смертности населения Амурской области и Российской Федерации по причине COVID-19 (2020 год, на 100 000 населения).

На уровне отдельного субъекта ДФО (Амурская область) показатели смертности населения по причине болезней органов дыхания в 2020 году по сравнению с 2019 годом увеличились на 48,4%, в том числе в сельской местности – на 46,1%, а в городской местности – в 2,1 раза. Особенно высокие темпы среднегодового прироста показателей смертности наблюдаются от пневмонии (рис. 7), уровень которой изменился с 16,8 до 59,2 на 100 000 населения (в 3,5 раза), а среди жителей города – в 4,2 раза. При этом в течение предыдущего десятилетия (с 2011 года) наблюдался процесс ежегодного снижения смертности от пневмонии, темп положительной динамики которой за этот период составил 3,1 раза (рис. 8), осуществляемый на основе реализации комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий. На этом фоне динамика

смертности населения по причине хронических заболеваний нижних дыхательных путей (бронхиальная астма, ХОБЛ) не является столь стремительно прогрессирующей, так как ее уровень увеличился за год на 25,5% (с 21,6 до 29,0 на 100 000 населения), в том числе среди городского населения – на 32,0%, а среди сельского населения – на 12,7%. Региональной особенностью является то, что среднегодовые уровни смертности по причине болезней органов дыхания на территории Амурской области в 2020 году существенно превысили аналогичные значения показателей по РФ в целом (соответственно, 96,7 и 65,9 на 100 000 населения), в том числе от пневмонии и хронических заболеваний нижних дыхательных путей (на 39,7 и 23,8%, соответственно), в то время как в период до пандемии эти различия не превышали 5-7%.



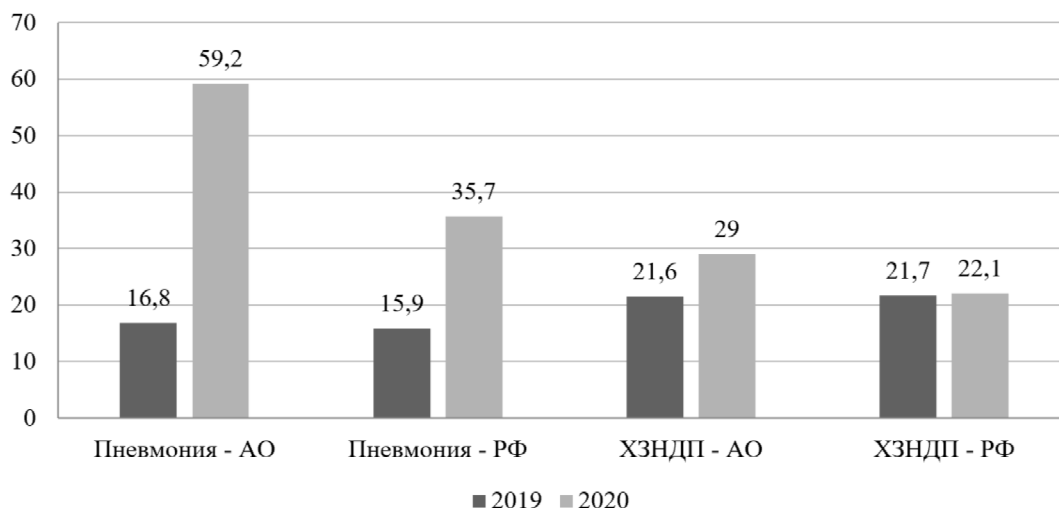


Рис. 7. Сравнительная динамика смертности от пневмонии и хронических заболеваний нижних дыхательных путей (ХЗНДП) среди населения Амурской области и Российской Федерации за 2019-2020 годы (на 100 000 населения).

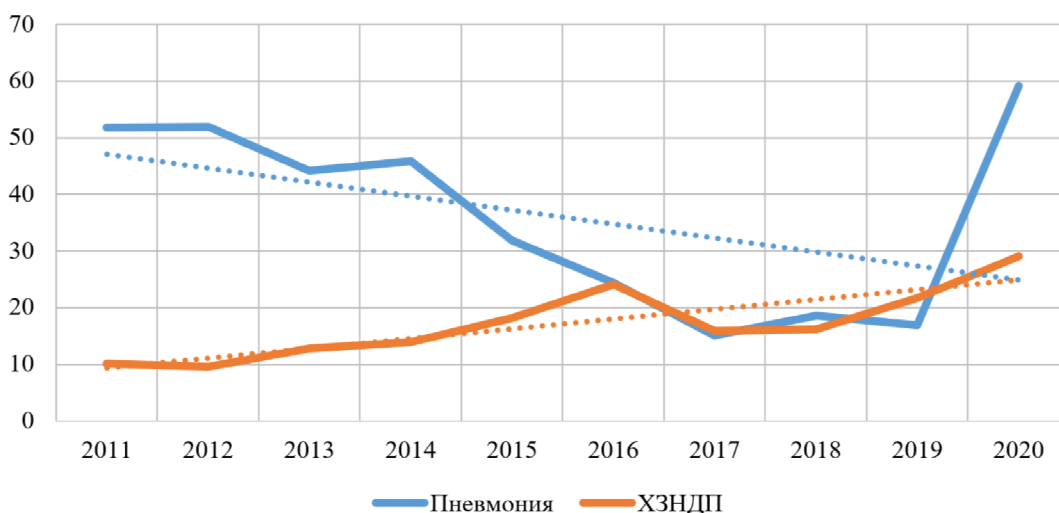


Рис. 8. Динамика смертности населения Амурской области от пневмонии и хронических заболеваний нижних дыхательных путей (ХЗНДП) (на 100 000 населения).

### Заключение

Пандемия новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения по всему спектру основных причин смерти, а ее величина (98,8 на 100 000 населения, 2020 г.), как новой причины смерти, по своему масштабу превосходит целый класс (J00-J99) причин смерти МКБ-10 на 33,3%, изменив темпы и направления демографических процессов. При этом беспрецедентной является динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания, уровень которой на территории РФ в первый год пандемии COVID-19 увеличился на 38,8%, а на территории ДФО – на 27,7% на фоне предшествующей многолетней устойчивой тенденции снижения уровней смертности. Особенно высокие темпы среднегодового прироста показателей смертности наблюдаются при пневмонии, уровень которой за последнее десятилетие

увеличился в 3,5 раза, а среди жителей города – в 4,2 раза (Амурская область).

Особенности социально-экономических и природно-климатических условий жизни населения региона обуславливают значительную дифференциацию регионов по показателям смертности, в том числе и по причине болезней органов дыхания, градиенты которой среди субъектов ДФО в первый год пандемического периода (2020) составили 2,5 раза при минимальном уровне в республике Саха (Якутия) (40,9 на 100 000 населения) и максимальном – в Еврейской автономной области (101,7 на 100 000 населения), что свидетельствует о неоднозначной степени влияния новой коронавирусной инфекции на динамику смертности населения по причине болезней органов дыхания. При этом вариабельность показателей смертности по причине болезней органов дыхания в предыдущий период (1999-2019) была еще более выраженной, а среди субъектов ДФО в этот период демонстрирова-

лись и более высокие уровни смертности, не сопоставимые даже с современным уровнем пандемического периода. Эти обстоятельства требуют детального изучения и предметного анализа степени влияния новой коронавирусной инфекции на уровень смертности населения с использованием механизмов и методов ее выявления, учета и регистрации.

**Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

**Источники финансирования**

Исследование проводилось без участия спонсоров

**Funding Sources**

This study was not sponsored

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Ионцев В.А., Магомедова А.Г. Демографические аспекты развития человеческого капитала в России и ее регионах // Экономика региона. 2015. №3(43). С.89–102. <https://doi.org/10.17059/2015-3-8>
2. Чернов Г.Е., Чернова Е.В. Человеческий капитал как определяющий вектор развития экономики в XXI в. // Общество: политика, экономика, право. 2016. №11. С.54–61.
3. Дубик Е.А. Формирование человеческого капитала: здоровый образ жизни как составляющий фактор // Креативная экономика. 2014. Т.8, №2. С.53–63.
4. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Кику П.Ф., Полянская Е.В. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с. ISBN 978-5-8044-1404-8
5. Манаков Л.Г., Колосов В.П. Динамика и региональные градиенты заболеваемости населения болезнями органов дыхания на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.69. С.8–18. [https://doi.org/10.12737/article\\_5b9600fc7d8ed9.21787502](https://doi.org/10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502)
6. Чучалин А.Г., Онищенко Г.Г., Колосов В.П., Курганова О.П., Тезиков Н.Л., Манаков Л.Г., Перельман Ю.М. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации детей против пневмококковой инфекции в Амурской области // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016. №3. С.57–63. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-3-57-63>
7. Полянская Е.В., Колосов В.П., Безруков Н.С., Манаков Л.Г. Косвенное экономическое бремя от заболеваемости болезнями органов дыхания (на примере Амурской области) // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. №2. С.43–45.
8. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Проблемы организации и управления пульмонологической помощи населению Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.8–20. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-8-20>
9. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томилка Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С., Дьяченко С.В., Кольцов И.П., Куцый М.Б. COVID-19: только научные факты // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. №1. С.5–22. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>
10. Brown E.E., Kumar S., Rajji T.K., Pollock B.G., Mulsant B.H. Anticipating and Mitigating the Impact of the COVID-19 Pandemic on Alzheimer's Disease and Related Dementias // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2020. Vol.28, Iss.7. P.712–721. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.04.010>
11. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
12. Заболеваемость населения России в 2019-2020 гг. М.: ФГБУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, 2021. URL: <http://www.mednet.ru/>
13. Естественное движение населения Российской Федерации за 2020 год // Статистический бюллетень Федеральной службы государственной статистики. 2021. URL: <http://www.gks.ru/>
14. Минакир П.А. Экономика пандемии: российский путь // Пространственная экономика. 2020. Т.16. №2. С.7–22. <https://dx.doi.org/10.14530/se.2020.4.007-022>
15. Черкашин А.К. Национальные особенности изменения опасности развития пандемии коронавируса COVID-19: математическое моделирование и статистический анализ // Народонаселение. 2020, Т.23, №3. С.83–95. <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.3.8>
16. Николаев И., Черепов В., Соболевская О. Экономические потери от преждевременной смерти от COVID-19 // Общество и экономика. 2020. №9. С.59–74.
17. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных // Демографическое обозрение. 2020. Т.7, №1. С.6–26. <https://doi.org/10.17323/demreview.v7i1.10818>
18. Медик В.А. Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине: уч. пособие. М.: Финансы и статистика, 2007. 800 с.

19. Медик В.А., Токмачев М.С. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. М.: Медицина, 2006. 528 с. ISBN 5-225-03984-7

## REFERENCES

1. Iontsev V.A., Magomedova A.G. Demographic aspects of human capital development in Russia and its regions. *Economy of Region* 2015; (3):89–102 (in Russian). <https://doi.org/10.17059/2015-3-8>
2. Chernov G.E., Chernova E.V. Human capital as a determining vector of economic development in the XXI century. *Obshchestvo: politika, ekonomika, pravo* 2016; (11):54–61 (in Russian).
3. Dubik E.A. Formation of human capital: healthy life style as a constituent factor. *Kreativnaya ekonomika* 2014; 8(2):53–63 (in Russian).
4. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. Respiratory diseases in the Far East of Russia: epidemiologic and social-hygienic aspects. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1404-8
5. Manakov L.G., Kolosov V.P. Dynamics and regional gradients of respiratory disease morbidity of population in the Far Eastern Federal District. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (69):8–18 (in Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_5b9600fc7d8ed9.21787502](https://doi.org/10.12737/article_5b9600fc7d8ed9.21787502)
6. Chuchalin A.G., Onischenko G.G., Kolosov V.P., Kurganova O.P., Tezikov N.L., Manakov L.G., Perelman J.M. Clinical and epidemiological assessment of the effectiveness of vaccination of children against pneumococcal infection in the Amur region. *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii* 2016; (3):57–63. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2016-3-57-63>
7. Poliyanskaya E.V., Kolosov V.P., Bezrukov N.S., Manakov L.G. The indirect economic burden of morbidity of respiratory organs diseases: The example of Amurskaya oblast. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii* 2014; 2:43–45 (in Russian).
8. Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya E.V. Problems of the organization and management of the pulmonological care to the population of the Far Eastern Federal District. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):8–20 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-8-20>
9. Zhmerenetsky K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Senkevich O.A., Gorokhovskiy V.S., Dyachenko S.V., Koltsov I.P., Kutsiy M.B. COVID-19: scientific facts only. *Far Eastern Medical Journal* 2020; (1):5–22 (in Russian). <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>
10. Brown E.E., Kumar S., Rajji T.K., Pollock B.G., Mulsant B.H. Anticipating and Mitigating the Impact of the COVID-19 Pandemic on Alzheimer's Disease and Related Dementias. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2020; 28(7):712–721. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.04.010>
11. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
12. Morbidity of the population of Russia in 2019-2020. Moscow: Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation; 2021 (in Russian). Available at: <https://mednet.ru/> (in Russian).
13. Natural movement of the population of the Russian Federation for 2020. Statistical Bulletin of the Federal State Statistics Service; 2021 (in Russian). Available at: <http://www.gks.ru/>
14. Minakir P.A. Pandemic Economy: The Russian Way. *Prostranstvennaya Ekonomika = Spatial Economics* 2020; 16(2):7–18 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.14530/se.2020.2.007-018>
15. Cherkashin A.K. National characteristics of changes in the hazard of development of the COVID-19 coronavirus pandemic: mathematical modeling and statistical analysis. *Narodonaselenie (Population)* 2020; 23(3):83–95 (in Russian). <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.3.8>
16. Nikolaev I., Cherepov V., Sobolevskaya O. Economic losses caused by the premature deaths from COVID-19 pandemic. *Society and Economy* 2020; (9):59–74 (in Russian).
17. Danilova I. Morbidity and mortality from COVID-19. The problem of data comparability. *Demographic Review* 2020; 7(1):6–26 (in Russian). <https://doi.org/10.17323/demreview.v7i1.10818>
18. Medik V.A., Tokmachev M.S. Mathematical statistics in medicine. Moscow: Finansy i statistika; 2007 (in Russian).
19. Medik V.A., Tokmachev M.S. Manual on Health and Health Statistics. Moscow: Meditsina; 2006 (in Russian). ISBN 5-225-03984-7

---

### Информация об авторах:

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

### Author information:

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

---

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

**Leonid G. Manakov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lgmanakov@yandex.ru

**Елена Викторовна Полянская**, канд. эконом. наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: polanska2011@yandex.ru

**Elena V. Polyanskaya**, PhD (Economics), Director of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: polanska2011@yandex.ru

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

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

---

*Поступила 18.11.2021  
Принята к печати 30.11.2021*

*Received November 18, 2021  
Accepted November 30, 2021*

УДК 616.24-002:616.98:578.834.1, COVID-19 (571.62), 2020

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-21-27

## МОНИТОРИНГ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 В Г. ХАБАРОВСКЕ В 2020 ГОДУ

Л.В.Бутакова<sup>1</sup>, Е.Ю.Сапега<sup>1</sup>, О.Е.Троценко<sup>1</sup>, Л.А.Балахонцева<sup>1</sup>, Е.Н.Присяжнюк<sup>2</sup>, Л.В.Савосина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2

<sup>2</sup>Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680013, г. Хабаровск, ул. Владивостокская, 9

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Появление и распространение нового коронавируса SARS-CoV-2 среди населения Хабаровского края повлияло на рост зарегистрированных случаев внебольничных пневмоний в 2020 году. **Цель.** Установить долю других респираторных вирусов в развитии вирусных пневмоний в г. Хабаровске в 2020 году в период пандемии COVID-19. **Материалы и методы.** Материалом для исследования послужила мокрота от 346 пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированных с подозрением на COVID-19 в г. Хабаровске в 2020 году. Идентификацию вирусных агентов проводили методом полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Из 346 обследованных пациентов с внебольничной пневмонией РНК SARS-CoV-2 в мокроте обнаружена у 183 человек (52,9%). Другие респираторные вирусы, среди которых преобладали вирус парагриппа 3 типа и риновирусы, выявлены преимущественно у SARS-CoV-2-негативных лиц, при этом удельный вес этиологически расшифрованных случаев в этой группе обследованных пациентов (163 человека) составил только 12,9%. Коинфицирование SARS-CoV-2 и другими респираторными вирусами, такими как вирус парагриппа 3 типа, другие коронавирусы и аденовирус, отмечено лишь в 2,2% случаев. **Заключение.** Низкий уровень обнаружения респираторных вирусов в мокроте может быть связан как с нарушением техники сбора биологического материала в стационаре, условий его хранения и транспортировки, так и с тем, что развитие пневмонии у отдельных пациентов вероятно обусловлено вторичной бактериальной инфекцией. Чтобы оценить влияние других респираторных вирусов на течение COVID-19 при коинфицировании требуется дальнейшее изучение в сопоставлении с клиническими данными пациентов.

*Ключевые слова:* внебольничная пневмония, острые респираторные заболевания, респираторные вирусы, COVID-19, SARS-CoV-2, коинфекция.

## RESPIRATORY VIRUS MONITORING IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA DURING COVID-19 PANDEMIC IN KHABAROVSK IN 2020

L.V.Butakova<sup>1</sup>, E.Yu.Sapega<sup>1</sup>, O.E.Trotsenko<sup>1</sup>, L.A.Balakhontseva<sup>1</sup>, E.N.Prisyazhnyuk<sup>2</sup>, L.V.Savosina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation

<sup>2</sup>Hygienic and Epidemiological Center of Rosпотребнадзор in Khabarovsk Krai of Federal Service for Surveillance on

### Контактная информация

Людмила Васильевна Бутакова, научный сотрудник, Дальневосточный региональный научно-методический центр по изучению энтеровирусных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. E-mail: evi.khv@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Lyudmila V. Butakova, Staff Scientist, Far Eastern Regional Scientific and Methodological Center for the Study of Enterovirus Infections, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation. E-mail: evi.khv@mail.ru

### Для цитирования:

Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Троценко О.Е., Балахонцева Л.А., Присяжнюк Е.Н., Савосина Л.В. Мониторинг респираторных вирусов у больных внебольничными пневмониями в период пандемии COVID-19 в г. Хабаровске в 2020 году // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.21–27. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-21-27

### For citation:

Butakova L.V., Sapega E.Yu., Trotsenko O.E., Balakhontseva L.A., Prisyazhnyuk E.N., Savosina L.V. Respiratory virus monitoring in patients with community-acquired pneumonia during COVID-19 pandemic in Khabarovsk in 2020. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82): 21–27 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-21-27

*Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), 9 Vladivostokskaya Str.,  
Khabarovsk, 680013, Russian Federation*

**SUMMARY. Introduction.** Emergence and spread of new coronavirus SARS-CoV-2 among population of the Khabarovsk krai influenced the growth of reported cases of community-acquired pneumonia in year 2020. **Aim.** To determine proportion of other respiratory viruses in development of viral pneumonia epidemic process in the Khabarovsk city in year 2020 during COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** Sputum of 346 patients with community-acquired pneumonia that were hospitalized with suspected diagnosis of COVID-19 was analyzed during year 2020 in Khabarovsk city. Identification of viral agents was performed via real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction. **Results.** SARS-CoV-2 RNA was identified in 183 (52.9%) out of 346 patients. Among other respiratory viruses parainfluenza virus type 3 and rhinoviruses were dominant mostly in SARS-CoV-2 negative examined people. It should be noted that etiology of pneumonia was identified only in 12.9% of all cases in this group (163 people). Co-infection with SARS-CoV-2 and other respiratory viruses such as parainfluenza virus type 3 virus, other coronaviruses and adenovirus was detected only in 2.2% of the cases. **Conclusion.** Low level of respiratory viruses detection in sputum can be caused by poor technique of sample collection in the hospital, disruption of storage and transportation conditions as well as development of secondary bacterial infection in certain patients. In order to evaluate influence of other respiratory viruses on the course of COVID-19 with underlying coinfection further investigation including analysis of patients' clinical data is needed.

*Key words: community-acquired pneumonia, acute respiratory diseases, respiratory viruses, COVID-19, SARS-CoV-2, coinfection.*

Несмотря на современные достижения в медицине и науке, направленные на профилактику и предотвращение распространения инфекционных заболеваний, человечество до сих пор сталкивается с опасными патогенными микроорганизмами. В конце 2019 года в Ухане (КНР) был обнаружен новый опасный вирус SARS-CoV-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, положивший начало продолжающейся по настоящее время пандемии COVID-19. Возникшая угроза национальной безопасности Российской Федерации (РФ), связанная со стремительным распространением нового коронавируса, привела к необходимости быстрой разработки диагностических тест-систем, внедрение которых началось с научных учреждений Роспотребнадзора. В конце января 2020 года Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии приступил к тестированию лиц, прибывающих в г. Хабаровск из-за границы и других регионов РФ, на наличие в носоглоточных мазках РНК SARS-CoV-2. Первые случаи COVID-19 в г. Хабаровске были зарегистрированы в марте 2020 года от пациентов, вернувшихся из Аргентины транзитом через Италию, где в это же время наблюдался экспоненциальный рост заболеваемости новой коронавирусной инфекцией с большим числом летальных исходов [1, 2].

Вместе с тем, в вирусологической лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» осуществлялась этиологическая расшифровка острых респираторных заболеваний другой вирусной этиологии. Так, согласно еженедельным отчетам по выявлению респираторных вирусов среди населения г. Хабаровска методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), с начала января по середину марта 2020 года были обследованы 1063 человека и определены 548 респираторных вирусов, среди которых чаще всего выявлялись вирусы гриппа А (42,7%), гриппа В (15,5%) и РС-вирусы (12,9%). Преобладающее количе-

ство вирусных патогенов идентифицировано среди детей до 14 лет (64,9%).

В целом, по статистическим данным, предоставленным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», общее количество случаев острых респираторных заболеваний в Хабаровском крае за 2020 год составило 335 047 человек, что в 1,2 раза превысило данные 2019 года. Кроме того, в 2020 году регистрация случаев внебольничных пневмоний выросла в 2,6 раза, при чем по сравнению с 2019 годом отмечен рост именно вирусных пневмоний в 38,0 раз, что непосредственно связано с активным распространением вируса SARS-CoV-2 среди населения края.

Учитывая, что новая коронавирусная инфекция более тяжело протекает у взрослых, часто с развитием пневмонии, в некоторых случаях острого респираторного дистресс-синдрома, особенно у лиц пожилого возраста, а также имеющих сопутствующие хронические заболевания [3, 4], именно граждане этой категории населения в 2020 году в основном были госпитализированы в лечебные учреждения, либо проходили лечение в амбулаторных условиях. Соответственно, если в 2019 году 58,8% заболевших вирусной пневмонией в Хабаровском крае составляли дети до 17 лет, то в 2020 году доля детского населения в структуре вирусных пневмоний составила лишь 0,9%.

Помимо  $\beta$ -коронавирусов, представителем которых является SARS-CoV-2, поражение нижних дыхательных путей с развитием пневмонии могут обуславливать другие респираторные вирусы [5, 6], в связи с чем определена цель данной работы: провести обследование лиц, госпитализированных с внебольничной пневмонией в г. Хабаровске в 2020 году, установить долю других респираторных вирусов в развитии вирусных пневмоний в период пандемии COVID-19.

#### Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования послуж-

жила мокрота от пациентов с внебольничной пневмонией, госпитализированных с подозрением на COVID-19 в г. Хабаровске в 2020 году. Всего обследовано 346 пациентов.

Для обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в клиническом материале использовали тест-систему «Вектор-ПЦРРВ-2019-nCoV-RG» (ФБУН «ГНЦ ВБ Вектор» Роспотребнадзора). Выявление РНК вирусов гриппа А и В осуществляли, применяя набор реагентов «АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора). Идентификацию других респираторных вирусов в мокроте проводили с помощью диагностического набора «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора), позволяющего обнаружить генетический материал вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, аденовирусов групп В, С и Е, респираторно-синцитиального (РС) вируса, риновирусов, коронавирусов видов OC43, E229, NL63 и HKU1, метапневмовируса и бокавируса.

Кроме того, дополнительно провели обследование пациентов на наличие в мокроте ДНК возбудителей респираторных микоплазмоза и хламидиоза (набор ре-

агентов «АмплиСенс® Mycoplasma pneumoniae/Chlamydia pneumoniae-FL», ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора).

Для статистической обработки полученных результатов применены пакеты прикладных программ Excel 2013 (Microsoft Office 2013). Для определения значимости разницы между полученными показателями рассчитывали критерий  $\chi^2$  (К.Пирсон).

#### Результаты исследования и их обсуждение

Из 346 обследованных пациентов с внебольничной пневмонией РНК нового коронавируса в мокроте обнаружена у 183 человек (52,9%), SARS-CoV-2-отрицательных больных выявлено 163 (47,1%;  $\chi^2=2,31$ ,  $p>0,05$ ). Соотношение мужчин и женщин в группе SARS-CoV-2-позитивных лиц оказалось примерно одинаковым – 92 женщины и 91 мужчина (табл. 1). Среди SARS-CoV-2-негативных пациентов преобладали женщины (52,1%). Средний возраст всех обследованных мужчин составил 51,6 лет (95%ДИ 48,5–54,7; диапазон 13-94 года), всех обследованных женщин – 53,7 лет (95%ДИ 50,7-56,7; диапазон 17-96 лет).

Таблица 1

Распределение пациентов с внебольничной пневмонией (n=346) по выявлению РНК SARS-CoV-2, по полу и среднему возрасту, абс. значения

Изучаемые параметры		SARS-CoV-2 положительные пациенты (n=183)		SARS-CoV-2 отрицательные пациенты (n=163)	
		Другие респираторные вирусы			
		обнаружены	не обнаружены	обнаружены	не обнаружены
Количество пациентов		4	179	21	142
Пол	мужчины	0	91	7	71
	женщины	4	88	14	71
Средний возраст (диапазон), лет	мужчины	51,6 (13–94)			
	женщины	53,7 (17–96)			

Помимо SARS-CoV-2 выявлены 25 других респираторных вирусов, среди которых идентифицированы вирусы парагриппа 3 типа и риновирусы, которые встречались наиболее часто, а также вирусы гриппа А, другие коронавирусы, бокавирус, метапневмовирус и аденовирус (табл. 2).

Возбудители респираторных микоплазмоза и хламидиоза не обнаружены ни у одного пациента, что, возможно, связано с ранним началом антимикробной терапии, зачастую в виде комбинации нескольких антибиотиков широкого спектра действия.

Следует отметить, что основная часть (84,0%,  $\chi^2=23,12$ ,  $p<0,001$ ) других респираторных вирусов выявлена у SARS-CoV-2-негативных пациентов с внебольничной пневмонией, преимущественно у женщин.

Коинфицирование новым коронавирусом и другими возбудителями острых респираторных заболева-

ний наблюдалось лишь в 2,2% случаев, и отмечено только у лиц женского пола. Совместно с SARS-CoV-2 в мокроте обследованных нами пациентов обнаружены вирусы парагриппа 3 типа, другие коронавирусы и аденовирус.

По данным L.Lansbury et al. [7], которые проанализировали 16 различных исследований, опубликованных с января по апрель 2020 года, другие респираторные вирусы одновременно с SARS-CoV-2 в целом выявлялись лишь у 3,0% пациентов. В то же время в отдельных найденных нами зарубежных работах удельный вес лиц с коинфекцией существенно отличался: от 1,5% в публикации S.Burrell et al. [8] до 20,0% по данным D.Kim et al. [9]. Необходимо добавить, что в приведенных в качестве примера научных публикациях материалом для исследования служили носоглоточные мазки.

Таблица 2

Другие респираторные вирусы (n=25), идентифицированные в мокроте больных  
внебольничной пневмонией, абс.(%)

Респираторные вирусы	SARS-CoV-2 положительные пациенты (n=183)		SARS-CoV-2 отрицательные пациенты (n=163)		Всего вирусов
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
Грипп А	-	-	-	2	2 (8,0%)
Парагрипп 3 типа	-	2	2	6	10 (40,0%)
Риновирус	-	-	4	5	9 (36,0%)
Другие коронавирусы	-	1	-	-	1 (4,0%)
Аденовирус	-	1	-	-	1 (4,0%)
Бокавирус	-	-	1	-	1 (4,0%)
Метапневмовирус	-	-	-	1	1 (4,0%)

В исследовании К.С.Шарова [10], проведенном на основании анализа образцов клинического материала (носоглоточные мазки, кровь, моча, мокрота, бронхоальвеолярный лаваж), собранного в 12 городах РФ с марта по май 2020 года от 1204 госпитализированных пациентов (возраст 12-94 года) с подтвержденным COVID-19, другие респираторные вирусы были выявлены у 26,08%.

Среди респираторных вирусов, которые наиболее часто выявлялись вместе с SARS-CoV-2, можно отметить риновирусы, РС-вирус, вирусы гриппа А, другие коронавирусы [7, 10–12].

Одновременное инфицирование новым коронавирусом SARS-CoV-2 и вирусом гриппа А обращает на себя особое внимание, так как известно, что вирус гриппа А в сочетании с другими патогенами может приводить к более тяжелому течению заболевания и летальным исходам [13]. Исследование KS.Schweitzer et al. [14] показало, что вирус гриппа А может усугубить острое повреждение легких пациентов, вызванное вирусом SARS-CoV-2, путем посттрансляционных изменений ангиотензинпревращающего фермента 2, являющегося основным рецептором, используемым SARS-CoV-2 для проникновения в клетки организма-хозяина. Однако китайские исследователи, проанализировав клинические данные пациентов с коинфекцией SARS-CoV-2 и вирусом гриппа А, не выявили существенного влияния сопутствующего гриппа А на течение COVID-19 [15].

В работах L.Pinky, H.M.Dobrovolny, выполненных с использованием математического моделирования, было высказано предположение, что при коинфицировании один респираторный вирус может снижать репликацию другого вируса, так и SARS-CoV-2 может подавляться другими вирусами при одновременном заражении [16, 17]. Дальнейшие исследования в сочетании с анализом клинических данных пациентов помогут оценить влияние на течение COVID-19 коинфекции с другими респираторными вирусами.

**Выводы**

1. Проведенное нами обследование пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией в г. Хабаровске в 2020 году в период пандемии COVID-19, показало, что РНК SARS-CoV-2 в мокроте выявлялась в 52,9% случаев. Другие респираторные вирусы, среди которых преобладали вирус парагриппа 3 типа и риновирусы, идентифицированы преимущественно у SARS-CoV-2-негативных лиц, при этом удельный вес этиологически расшифрованных случаев в этой группе обследованных составил только 12,9%. Низкий уровень обнаружения респираторных вирусов в мокроте может быть связан как с нарушением техники сбора биологического материала в стационаре, условий его хранения и транспортировки, так и с тем, что развитие пневмонии у отдельных пациентов вероятно обусловлено вторичной бактериальной инфекцией.

2. Коинфицирование SARS-CoV-2 и другими респираторными вирусами, такими как вирус парагриппа 3 типа, другие коронавирусы и аденовирус, отмечено лишь в 2,2% случаев. Чтобы оценить влияние других респираторных вирусов на течение COVID-19 требуется дальнейшее изучение в сопоставлении с клиническими данными пациентов.

3. Необходимо уделять внимание этиологической расшифровке случаев внебольничных пневмоний для планирования тактики лечения, прогнозирования тяжести, возможных осложнений и исходов заболевания, профилактических мероприятий, но также и для правильного статистического учета заболеваемости, используемого в эпидемиологическом анализе.

**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 проводилось без участия спонсоров

**Funding Sources**

This study was not sponsored



## ЛИТЕРАТУРА

1. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? // *Lancet*. 2020. Vol.395, Iss.10231. P.1225–1228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
2. Goumenou M., Sarigiannis D., Tsatsakis A., Anesti O., Docea AO., Petrakis D., Tsoukalas D., Kostoff R., Rakitskii V., Spandidos D.A., Aschner M., Calina D. COVID-19 in Northern Italy: An integrative overview of factors possibly influencing the sharp increase of the outbreak // *Mol. Med. Rep.* 2020. Vol.22, Iss.1. P.20–32. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11079>
3. Kordzadeh-Kermani E., Khalili H., Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Future Microbiol.* 2020. Vol.15, Iss.3. P.1287–1305. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0110>
4. Krishnan A., Hamilton J.P., Alqahtani S.A., Woreta T.A. A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations // *Intern. Emerg. Med.* 2021. Vol.16, Iss.4. P.815–830. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02616-5>
5. Hodinka R.L. Respiratory RNA Viruses // *Microbiol. Spectr.* 2016. Vol.4, Iss.4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0028-2016>
6. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L.C., Murdoch D.R. Viral pneumonia // *Lancet*. 2011. Vol.377, Iss.9773. P.1264–1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6)
7. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J. Infect.* 2020. Vol.81, Iss.2. P.266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
8. Burrell S., Hausfater P., Dres M., Pourcher V., Luyt CE., Teysou E., Soulié C., Calvez V., Marcelin A.G., Boutolleau D. Co-infection of SARS-CoV-2 with other respiratory viruses and performance of lower respiratory tract samples for the diagnosis of COVID-19 // *Int. J. Infect. Dis.* 2021. Vol.102. P.10–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.040>
9. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah NH., Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens // *JAMA*. 2020. Vol.323, Iss.20. P.2085–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
10. Sharov K.S. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections // *J. Glob. Health*. 2020. Vol.10, Iss.2. Article number: 020504. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.-020504>
11. Richardson S., Hirsch JS., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefe J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // *JAMA*. 2020. Vol.323, Iss.20. P.2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
12. Peci A., Tran V., Guthrie J.L., Li Y., Nelson P., Schwartz K.L., Eshaghi A., Buchan S.A., Gubbay J.B. Prevalence of Co-Infections with Respiratory Viruses in Individuals Investigated for SARS-CoV-2 in Ontario, Canada // *Viruses*. 2021. Vol.13, Iss.1. Article number: 130. <https://doi.org/10.3390/v13010130>
13. Joseph C., Togawa Y., Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza // *Influenza Other Respir. Viruses*. 2013. Vol.7, Suppl. 2. P.105–113. <https://doi.org/10.1111/irv.12089>
14. Schweitzer K.S., Crue T., Nall J.M., Foster D., Sajuthi S., Correll K.A., Nakamura M., Everman J.L., Downey G.P., Seibold M.A., Bridges J.P., Serban K.A., Chu H.W., Petrache I. Influenza virus infection increases ACE2 expression and shedding in human small airway epithelial cells // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol.58, Iss.1. Article number: 2003988. <https://doi.org/10.1183/13993003.03988-2020>
15. Cheng Y., Ma J., Wang H., Wang X., Hu Z., Li H., Zhang H., Liu X. Co-infection of influenza A virus and SARS-CoV-2: A retrospective cohort study // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93, Iss.5. P.2947–2954. <https://doi.org/10.1002/jmv.26817>
16. Pinky L., Dobrovolny HM. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources // *PLoS One*. 2016. Vol.11, Iss.5. Article number: e0155589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155589>
17. Pinky L., Dobrovolny H.M. SARS-CoV-2 coinfections: Could influenza and the common cold be beneficial? // *J. Med. Virol.* 2020. Vol.92, Iss.11. P.2623–2630. <https://doi.org/10.1002/jmv.26098>

## REFERENCES

1. Remuzzi A., Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* 2020; 395(10231):1225–1228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
2. Goumenou M., Sarigiannis D., Tsatsakis A., Anesti O., Docea AO., Petrakis D., Tsoukalas D., Kostoff R., Rakitskii V., Spandidos D.A., Aschner M., Calina D. COVID-19 in Northern Italy: An integrative overview of factors possibly influencing the sharp increase of the outbreak. *Mol. Med. Rep.* 2020; 22(1):20–32. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11079>
3. Kordzadeh-Kermani E., Khalili H., Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Future Microbiol.* 2020; 15(3):1287–1305. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0110>

4. Krishnan A., Hamilton J.P., Alqahtani S.A., Woreta T.A. A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. *Intern. Emerg. Med.* 2021; 16(4):815–830. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02616-5>
5. Hodinka R.L. Respiratory RNA Viruses. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0028-2016>
6. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L.C., Murdoch D.R. Viral pneumonia. *Lancet* 2011; 377(9773):1264–1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6)
7. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020; 81(2):266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
8. Burrell S., Hausfater P., Dres M., Pourcher V., Luyt C.E., Teysou E., Soulié C., Calvez V., Marcelin A.G., Boutolleau D. Co-infection of SARS-CoV-2 with other respiratory viruses and performance of lower respiratory tract samples for the diagnosis of COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 102:10–13. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.040>
9. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020; 323(20):2085–2086. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6266>
10. Sharov K.S. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March-May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *J. Glob. Health* 2020; 10(2):020504. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.-020504>
11. Richardson S., Hirsch JS., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
12. Peci A., Tran V., Guthrie J.L., Li Y., Nelson P., Schwartz K.L., Eshaghi A., Buchan S.A., Gubbay J.B. Prevalence of Co-Infections with Respiratory Viruses in Individuals Investigated for SARS-CoV-2 in Ontario, Canada. *Viruses* 2021; 13(1):130. <https://doi.org/10.3390/v13010130>
13. Joseph C., Togawa Y., Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir. Viruses* 2013; 7(Suppl.2):105–113. <https://doi.org/10.1111/irv.12089>
14. Schweitzer K.S., Crue T., Nall J.M., Foster D., Sajuthi S., Correll K.A., Nakamura M., Everman J.L., Downey G.P., Seibold M.A., Bridges J.P., Serban K.A., Chu H.W., Petrache I. Influenza virus infection increases ACE2 expression and shedding in human small airway epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(1):2003988. <https://doi.org/10.1183/13993003.03988-2020>
15. Cheng Y., Ma J., Wang H., Wang X., Hu Z., Li H., Zhang H., Liu X. Co-infection of influenza A virus and SARS-CoV-2: A retrospective cohort study. *J. Med. Virol.* 2021; 93(5):2947–2954. <https://doi.org/10.1002/jmv.26817>
16. Pinky L., Dobrovolny H.M. Coinfections of the Respiratory Tract: Viral Competition for Resources. *PLoS One* 2016; 11(5):e0155589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155589>
17. Pinky L., Dobrovolny H.M. SARS-CoV-2 coinfections: Could influenza and the common cold be beneficial? *J. Med. Virol.* 2020; 92(11):2623–2630. <https://doi.org/10.1002/jmv.26098>

**Информация об авторах:**

**Людмила Васильевна Бутакова**, научный сотрудник, Дальневосточный региональный научно-методический центр по изучению энтеровирусных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7238-3691>; e-mail: [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru)

**Елена Юрьевна Сапега**, канд. мед. наук, руководитель Дальневосточного регионального научно-методического центра по изучению энтеровирусных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4438-6913>; e-mail: [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru)

**Ольга Евгеньевна Троценко**, д-р мед. наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-4472>; e-mail: [trotsenko\\_oe@hniiem.ru](mailto:trotsenko_oe@hniiem.ru)

**Author information:**

**Ljudmila V. Butakova**, Staff Scientist, Far Eastern Regional Scientific and Methodological Center for the Study of Enterovirus Infections, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7238-3691>; e-mail: [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru)

**Elena Yu. Sapega**, MD, PhD (Med.), Head of the Far Eastern Regional Scientific and Methodological Center for the Study of Enterovirus Infections, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4438-6913>; e-mail: [evi.khv@mail.ru](mailto:evi.khv@mail.ru)

**Olga E. Trotsenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Director of Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3050-4472>; e-mail: [trotsenko\\_oe@hniiem.ru](mailto:trotsenko_oe@hniiem.ru)

---

**Людмила Анатольевна Балахонтцева**, руководитель Дальневосточного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: [dvaids@mail.ru](mailto:dvaids@mail.ru)

**Lyudmila A. Balakhontseva**, Head of the Far Eastern Regional Center for Prevention and Combat Against AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: [dvaids@mail.ru](mailto:dvaids@mail.ru)

**Елена Николаевна Присяжнюк**, заместитель главного врача по эпидемиологическим вопросам, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: [fbuz@27.khv.ru](mailto:fbuz@27.khv.ru)

**Elena N. Prisyazhnyuk**, MD, Deputy Chief Physician for Epidemiological Issues of the Hygienic and Epidemiological Center of Rospotrebnadzor in Khabarovsk Krai of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: [fbuz@27.khv.ru](mailto:fbuz@27.khv.ru)

**Лариса Владимировна Савосина**, врач-вирусолог, Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: [khvvir@gmail.com](mailto:khvvir@gmail.com)

**Larisa V. Savosina**, MD, Virologist, Hygienic and Epidemiological Center of Rospotrebnadzor in Khabarovsk Krai of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: [khvvir@gmail.com](mailto:khvvir@gmail.com)

---

*Поступила 15.11.2021  
Принята к печати 30.11.2021*

*Received November 11, 2021  
Accepted November 30, 2021*

УДК 616-002-008.953-092:613.84:577.29

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-28-36

## TRPA1-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ЭФФЕКТЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ ПРИ ДЕЙСТВИИ СИГАРЕТНОГО ДЫМА И ЦИННАМАЛЬДЕГИДА

И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, О.О.Котова, Д.А.Гассан, Я.Г.Горчакова

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Являясь основной причиной развития ХОБЛ, курение представляет серьезную проблему для здравоохранения. Попадая в дыхательные пути, сигаретный дым вступает в контакт с различными клетками, в том числе макрофагами, на поверхности которых экспрессированы рецепторы TRPA1, чувствительные к основным патогенным соединениям, образующимся при сгорании табака. **Цель.** Изучить функциональную активность каналов TRPA1 на макрофагах в аспекте формирования реакции клеток на сигаретный дым и агонист TRPA1 – циннамальдегид (ЦА). **Материалы и методы.** Экспериментальные условия включали воздействие на макрофаги, дифференцированные из моноцитов, ЦА (100 мкМ), 4% экстракта сигаретного дыма (ЭСД) и 4% ЭСД после предварительной экспозиции с селективным антагонистом TRPA1 (НС-030031 100 мкМ). Концентрацию цитокинов в культуральной среде, экспрессию TRPA1 на поверхности клеток, а также фагоцитарную активность макрофагов анализировали методом проточной цитометрии. **Результаты.** Мы обнаружили, что 60,2 (49,6; 71,8)% клеток экспрессировали TRPA1, и их число возросло после экспозиции с ЦА. ЭСД значимо угнетал продукцию CXCL10 с 1121,3 (295,7; 3154,6) пг/мл до 187,9 (113,8; 398,3) пг/мл ( $p=0,04$ ), что частично предотвращалось блокированием TRPA1 (692,4 [428,6; 2916,6] пг/мл,  $p=0,04$ ). ЦА также вызывал снижение концентрации CXCL10 подобно ЭСД (189,2 [111,7; 311,3] пг/мл,  $p=0,03$ ). Среди прочих наблюдений было увеличение концентрации IL-1 $\beta$  при действии НС-030031, а также снижение содержания TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-12p70 при действии ЦА. ЭСД вызывал небольшое угнетение числа фагоцитирующих клеток, которое не предотвращалось блокированием TRPA1. При этом ЦА, напротив, увеличивал фагоцитарную активность макрофагов. Исходная экспрессия TRPA1 имела отрицательную корреляцию с динамикой CXCL10 в ответ на ЭСД и ЦА, но положительную – с числом фагоцитирующих клеток после экспозиции с ЦА ( $p=0,81$ ,  $p=0,005$ ). **Заключение.** TRPA1, экспрессированные на макрофагах, по-видимому, опосредуют противовоспалительный эффект в аспекте продуцируемых цитокинов, однако, способствуют увеличению фагоцитарной активности клеток. TRPA1 также являются основными рецепторами, участвующими в снижении продукции CXCL10 макрофагами под действием сигаретного дыма.

*Ключевые слова:* макрофаги, TRPA1, курение, цитокины, фагоцитоз, воспаление.

## TRPA1-MEDIATED EFFECTS ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF MACROPHAGES UNDER THE EXPOSURE WITH CIGARETTE SMOKE AND CINNAMALDEHYDE

I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, O.O.Kotova, D.A.Gassan, Ya.G.Gorchakova

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

**SUMMARY. Introduction.** Being the leading cause of COPD, smoking represents a major health problem. Upon entering the respiratory tract, cigarette smoke comes into contact with various cells, including macrophages expressing on their surface TRPA1 receptors, which are sensitive to the main pathogenic compounds formed during tobacco combustion.

### Контактная информация

Ивана Юрьевна Сугайло, аспирант, 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: ivanka\_888@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Ivana Yu. Sugaylo, PhD Student, 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: e-mail: ivanka\_888@mail.ru

### Для цитирования:

Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г. TRPA1-опосредованные эффекты на функциональную активность макрофагов при действии сигаретного дыма и циннамальдегида // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 82. С. 28–36. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-28-36

### For citation:

Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Ya.G. TRPA1-mediated effects on the functional activity of macrophages under the exposure with cigarette smoke and cinnamaldehyde. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):28–36. (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-28-36

**Aim.** To study the functional activity of TRPA1 channels on macrophages in terms of cell responses to cigarette smoke and the TRPA1 agonist cinnamaldehyde (CA). **Materials and methods.** The experimental conditions included exposure of monocyte-derived macrophages to CA (100  $\mu$ M), 4% cigarette smoke extract (CSE) and 4% CSE after pretreatment with TRPA1 selective antagonist (HC-030031 100  $\mu$ M). The concentration of cytokines in the culture medium, the expression of TRPA1 on the cell surface, as well as the phagocytic activity of macrophages were analyzed by flow cytometry. **Results.** We found that 60.2 (49.6; 71.8)% of cells expressed TRPA1 and their number increased after exposure with CA. CSE significantly inhibited CXCL10 production from 1121.3 (295.7; 3154.6) pg/ml to 187.9 (113.8; 398.3) pg/ml ( $p=0.04$ ), which was partially prevented by blocking TRPA1 (692.4 [428.6; 2916.6] pg/ml,  $p=0.04$ ). Similar to CSE, CA also caused a decrease in CXCL10 concentration (189.2 [111.7; 311.3] pg/ml,  $p=0.03$ ). Among other observations, there was an increase in the concentration of IL-1 $\beta$  after the exposition with HC-030031, as well as a decrease in TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  and IL-12p70 after the treatment with CA. CSE caused a minor inhibition in phagocytic cells number, which was not prevented by TRPA1 blocking. CA, on the contrary, increased the phagocytic activity of macrophages. The initial expression of TRPA1 had a negative correlation with the dynamics of CXCL10 in response to CSE and CA but a positive correlation with the number of phagocytic cells after exposition with CA ( $\rho=0.81$ ,  $p=0.005$ ). **Conclusions.** TRPA1 expressed on macrophages apparently mediate an anti-inflammatory effect in terms of produced cytokines but increase phagocytic activity of the cells. TRPA1 are also major receptors involved in the diminished CXCL10 production by macrophage under exposition with cigarette smoke.

*Key words: macrophages, TRPA1, smoking, phagocytosis, inflammation.*

Курение является известным фактором, неблагоприятно влияющим на состояние здоровья человека. По состоянию на 2015 год, эта вредная привычка занимала второе место среди ведущих причин преждевременной смертности и инвалидности. Согласно отчету по результатам исследования глобального бремени заболеваний (Global Burden of Disease Study, 2015) в среднем мировая распространенность курения, стандартизированная по возрасту, составляла 25% среди мужчин и 5,4% у женщин. Несмотря на то, что вводимые меры позволили достичь существенного снижения данных показателей по сравнению с 1990 годом (на 28,4 и 34,4%, соответственно), в 2015 году 11,5% процентов зарегистрированной смертности во всем мире (около 6,4 млн случаев) были связаны с курением. Кроме того, за прошедшие 25 лет заметно увеличилось число стран, где курение входит в 5 ведущих причин утраты лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALYs) [1]. Показатели распространенности курения в России на 2019 год оставались выше, по сравнению с мировыми, и составляли среди трудоспособного населения около 50% для мужчин и 20% для лиц женского пола. Зафиксированная смертность от причин, связанных с курением, составила 226,5 тыс. случаев. При этом в структуре смертности преобладали сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования, инсульты и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [2]. Заболеваемость ХОБЛ вызывает наибольшую озабоченность, поскольку для данной нозологии курение и вдыхание аэрополлютантов являются основными причинами. Высокая мировая распространенность ХОБЛ, по некоторым данным превышающая 552 млн человек [3], а также существенный вклад в показатели инвалидности и смертности обуславливают необходимость дальнейшего совершенствования мероприятий, направленных на сокращение распространенности курения. В новых реалиях пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, курение также усугубляет тяжесть

течения инфекции, сопровождаясь быстро прогрессирующим поражением легких и высокой смертностью [4].

Рассматривая респираторный тракт как первичную мишень для токсичных компонентов сигаретного дыма, особое внимание привлекают бронхиальные и альвеолярные макрофаги, которые, наряду с эпителием, выстилающим поверхность дыхательных путей, находятся в числе клеток, вступающих в непосредственный контакт с патогенными факторами. В свою очередь, макрофаги, как и другие клетки, экспрессируют различные типы рецепторов, реагирующие на сигаретный дым и аэрополлютанты, в том числе каналы с транзитным рецепторным потенциалом TRPA1 [5]. В частности, установлено, что TRPA1 особенно чувствительны к таким составляющим сигаретного дыма, как кротональдегид и акролеин. Экспрессия TRPA1 на уровне мРНК в макрофагах, дифференцированных из моноцитов больных ХОБЛ, была показана нами ранее [6]. Имеющиеся данные указывают на преимущественно ингибирующий эффект сигаретного дыма на функциональную активность макрофагов, что сопровождается общим ослаблением иммунной защиты от вирусных и бактериальных инфекций. Так, отмечается угнетение экспрессии паттерн-распознающих рецепторов, таких как TLR2, TLR4, снижение способности к фагоцитозу, эффероцитозу, способности к инаktivации фагоцитированных микроорганизмов [7]. Сигаретный дым также ослабляет экспрессию TLR3, которые являются рецепторами двухцепочечной РНК вирусов, и снижает продукцию CXCL10 – хемокина, который играет важную роль в хемотаксисе, привлекая нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты и НК-клетки к месту вирусной репликации [8].

Функциональная роль рецепторов TRPA1, экспрессированных на макрофагах, остается изучена недостаточно. Сделанные наблюдения свидетельствуют, что нокаут *Trpa1* приводит к увеличению экспрессии M1 маркеров, но снижению M2. Агонист TRPA1 цинна-

мальдегид (ЦА) напротив, способствует сдвигу поляризации клеток в сторону M2 фенотипа. Несмотря на это, полученные результаты характеризуются определенной противоречивостью, что, вероятно, вызвано использованием различных экспериментальных объектов, включая первичные макрофаги различной локализации, макрофаги, дифференцированные из моноцитов или клеток костного мозга, макрофагальные клеточные линии. Таким образом, противовоспалительный эффект активации TRPA1 на макрофагах до настоящего времени остается предметом дискуссии [9].

Целью настоящего исследования было дать функциональную характеристику каналам TRPA1 на макрофагах, дифференцированных из моноцитов здоровых лиц, в том числе, в аспекте эффектов, вызываемых экспозицией с экстрактом сигаретного дыма (ЭСД).

### Материалы и методы исследования

В экспериментах были использованы макрофаги, дифференцированные из моноцитов периферической крови, полученные от десяти здоровых некурящих добровольцев мужского пола со средним возрастом  $34 \pm 1,03$  года. При проведении исследования руководствовались принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике.

Выделение моноцитов, дифференцировку и культивирование макрофагов проводили согласно протоколу, подробно описанному ранее [6, 10]. Моноциты получали из мононуклеаров периферической крови лиц, включенных в исследование, методом адгезии к пластике. Клетки культивировали в течение 10 суток в среде RPMI-1640 (Sigma Chemical Co., Германия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Biowest, Франция), 100 ЕД/мл пенициллина, 0,1 мг/мл стрептомицина (ООО «Биолот», Россия) и 50 нг/мл гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (BioLegend, США) для дифференцировки в макрофаги. В целях эксперимента дифференцированные клетки, полученные от каждого донора, были разделены на 4 группы (по типу экспериментального воздействия): клетки первой группы оставались интактными и выступали в качестве контроля, клеткам второй группы добавляли ЭСД в конечной концентрации 4% на 24 часа, клеткам третьей группы дополнительно вносили селективный блокатор каналов TRPA1 (HC-030031 (HC), 100 мкМ) за один час до добавления 4% ЭСД, а клеткам четвертой группы проводили экспозицию с ЦА (100 мкМ) в течение 24 часов.

После проведения эксперимента определяли фагоцитарную активность клеток путем инкубации с флуоресцентными латексными частицами диаметром 2 мкм (Sigma Chemical Co., Германия) в течение 1 часа. Образцы супернатанта культуральной среды отбирали и замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Клетки открепляли раствором коллагеназы для дальнейшего исследования методом проточной цитометрии.

ЭСД получали с помощью оригинальной установки, основной частью которой являлся шприцевой насос с цифровым управлением. Дым двух сигарет марки «Winston Blue» с фильтром (содержание смолы – 6 мг, никотина – 0,5 мг, монооксида углерода – 6 мг), аспирируемый со скоростью 8 мл/сек, пропускали через 20 мл среды RPMI-1640, нагретой до температуры  $37^{\circ}\text{C}$ . У полученного ЭСД измеряли pH и оптическую плотность на длине волны 326 нм с целью стандартизации. Оптическую плотность доводили до 2 ОЕ, pH – до нейтрального значения (7,3-7,4). После этого ЭСД стерилизовали фильтрованием через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,2 мкм и замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию исходного ЭСД принимали за 100%.

Для определения экспрессии белка TRPA1 макрофаги инкубировали с первичными кроличьими поликлональными антителами к TRPA1 (Alomone Labs, Израиль) и вторичными антителами к IgG кролика, конъюгированными с Alexa Fluor 647 (Abcam, Великобритания). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью окраски пропидия йодидом. Окрашенные клетки анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Процент клеток, экспрессирующих TRPA1, определяли по сравнению с изотипическим контролем.

Концентрации цитокинов IL-4, IL-2, CXCL10, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-17A, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , IL-12p70, IL-8, TGF- $\beta$ 1 в супернатанте культуральной среды определяли с помощью мультиплексного анализа коммерческими наборами LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США).

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены в формате Me (Q1; Q3) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и критерия U Манна-Уитни для апостериорных сравнений. Поиск взаимосвязи между переменными проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. С целью введения поправки на множественные сравнения использовали метод Бенджамини-Хохберга. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Макрофаги, полученные из моноцитов всех доноров, экспрессировали TRPA1. Исходно процент клеток, экспрессирующих рецептор, был подвержен индивидуальной вариабельности с колебаниями в широком диапазоне – от 35,7 до 79,5%, но в среднем составлял 60,2 (49,6; 71,8)%. При действии ЭСД экспрессия TRPA1 несколько увеличивалась, при этом данное увеличение не было статистически значимым и не зависело от блокирования канала селективным антагонистом. Процент клеток, экспрессирующих TRPA1, во второй (ЭСД) и третьей (ЭСД + НС) экспериментальных группах составил 64,3 (57,5; 68,6)% и 65,7 (59,0; 67,6)%, соответственно. Действие ЦА приводило к более существенной апрегуляции TRPA1 (до 71,7 [69,9; 85,6]%), которая, однако, также не являлась значимой по сравнению с контролем ( $p=0,09$ ).

Согласно результатам проведенного рангового дисперсионного анализа, экспериментальные воздействия приводили к значимым изменениям концентраций следующих цитокинов: CXCL10 ( $p=0,007$ ), IL-1 $\beta$  ( $p<0,001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p=0,004$ ), IFN- $\gamma$  ( $p=0,04$ ) и IL-12p70 ( $p=0,04$ ) (рис.).

Исходная концентрация CXCL10 составляла 1121,3 (295,7; 3154,6) пг/мл, при этом действие ЭСД снижало его продукцию до 187,9 (113,8; 398,3) пг/мл. Блокирование TRPA1 частично предотвращало снижение CXCL10, вызываемое ЭСД (692,4 [428,6; 2916,6] пг/мл), а ЦА вызывал снижение, аналогичное наблюдаемому при действии ЭСД (189,2 [111,7; 311,3] пг/мл). Подавление продукции CXCL10 при действии ЭСД было значимым по сравнению как с интактными клетками ( $p=0,04$ ), так и клетками, которым был добавлен антагонист TRPA1 ( $p=0,04$ ). Действие ЦА также приводило к значимому снижению уровня CXCL10 по сравнению с контролем ( $p=0,03$ ) и клетками, TRPA1 на которых был заблокирован ( $p=0,03$ ).

Концентрация IL-1 $\beta$  в культуральной среде интактных макрофагов составляла 21,9 (16,9; 31,0) пг/мл. Воздействие ЭСД не приводило к существенным изменениям данного интерлейкина (21,5 [15,7; 24,7]), а ЦА вызывал небольшую тенденцию к снижению его уровня (16,4 [15,6; 19,8] пг/мл,  $p=0,1$ ). При этом блокирование TRPA1 достоверно увеличивало продукцию IL-1 $\beta$  до 33,0 (27,4; 41,0) пг/мл, по сравнению как с исходным уровнем ( $p=0,04$ ), так и уровнем, наблюдаемым при действии ЭСД ( $p=0,004$ ) и ЦА ( $p<0,001$ ).

Основное наблюдение, сделанное в отношении TNF- $\alpha$ , заключалось в подавлении секреции данного цитокина макрофагами при действии ЦА (4,0 [1,4; 7,4] пг/мл), которое было значимо как по сравнению с контролем (106,2 [3,8; 364,1],  $p=0,01$ ), так и по сравнению с клетками, которым был добавлен ЭСД (98,8 [16,0; 230,2] пг/мл,  $p=0,001$ ) либо ЭСД+НС (34,1 [9,2; 111,5],  $p=0,001$ ). В наших экспериментальных условиях мы не зафиксировали какого-либо влияния ЭСД на уровень TNF- $\alpha$ .

Определенные концентрации IFN- $\gamma$  и IL-12p70

были крайне низкими (единицы пг/мл) и находились на пределе чувствительности метода. Тем не менее, изменение уровней данных цитокинов при экспериментальных воздействиях в некоторой степени напоминало особенности реакции CXCL10. Так, концентрация IFN- $\gamma$ , исходно составлявшая 2,1 (1,6; 6,3) пг/мл, снижалась при действии ЭСД (1,4 [1,0; 2,2] пг/мл) и ЦА (1,2 [0,9; 1,6] пг/мл). При этом, в случае блокирования TRPA1, эффект ЭСД на IFN- $\gamma$  был менее выражен (1,8 [1,1; 2,9] пг/мл). После проведения коррекции на множественные сравнения значимость всех различий терялась, и лишь снижение IFN- $\gamma$  в ответ на ЦА по сравнению с контролем имело пограничный уровень значимости ( $p=0,05$ ).

IL-12p70 снижался с 1,0 (0,6; 1,2) пг/мл до 0,7 (0,5; 0,8) пг/мл при действии ЭСД, и до 0,6 (0,5; 0,8) пг/мл при действии ЦА. В отличие от IFN- $\gamma$ , антагонист TRPA1 никак не влиял на уровень данного интерлейкина (0,7 [0,5; 0,8] пг/мл). Так же, как и в случае с IFN- $\gamma$ , значимых различий выявлено не было, и лишь эффект ЦА демонстрировал пограничный уровень значимости ( $p=0,05$ ) по сравнению с контролем.

Результаты рангового дисперсионного анализа также были значимы при анализе влияния экспериментальных условий на фагоцитоз ( $p=0,01$ ). Согласно сделанным наблюдениям, процент фагоцитирующих клеток в контрольных условиях составлял 47,2 (41,2; 48,4)%. ЭСД несколько снижал данный показатель (40,2 [35,1; 43,4]%), однако применение антагониста TRPA1 не оказывало на фагоцитоз существенного влияния (42,0 [39,8; 46,6]%). Эффект ЦА, напротив, приводил к увеличению числа фагоцитирующих макрофагов (55,0 [50,5; 59,6]%), которое было значимо по сравнению клетками, находившимися под действием ЭСД ( $p=0,01$ ). Различия в фагоцитозе между экспериментальной группой, имевшей экспозицию с ЦА, и контролем были значимы лишь до проведения коррекции на множественные сравнения ( $p=0,04$ ).

Проведенный корреляционный анализ подтвердил вклад TRPA1 в некоторые ранее найденные особенности реакции клеток на ЦА. В частности, мы обнаружили обратную корреляцию базальной экспрессии TRPA1 с концентрацией цитокинов IL-1 $\beta$  ( $\rho=-0,73$ ,  $p=0,01$ ) и TNF- $\alpha$  ( $\rho=-0,62$ ,  $p=0,05$ ) в клетках контрольной группы, а также тенденции к взаимосвязи TRPA1 с IL-17A ( $\rho=-0,57$ ,  $p=0,08$ ) и IFN- $\gamma$  ( $\rho=-0,59$ ,  $p=0,07$ ). Несмотря на то, что значимых корреляций TRPA1 с уровнями CXCL10 не было найдено, мы обнаружили признаки зависимости относительной динамики ( $\Delta$ ) CXCL10 в ответ на ЭСД и ЦА от исходной экспрессии TRPA1, измеренной в клетках контрольной группы ( $\rho=-0,62$ ,  $p=0,05$  и  $\rho=-0,56$ ,  $p=0,08$  для реакции CXCL10 на ЭСД и ЦА, соответственно). Таким образом, высокая экспрессия TRPA1 сопровождалась более существенным относительным снижением CXCL10 под действием ЭСД и ЦА.

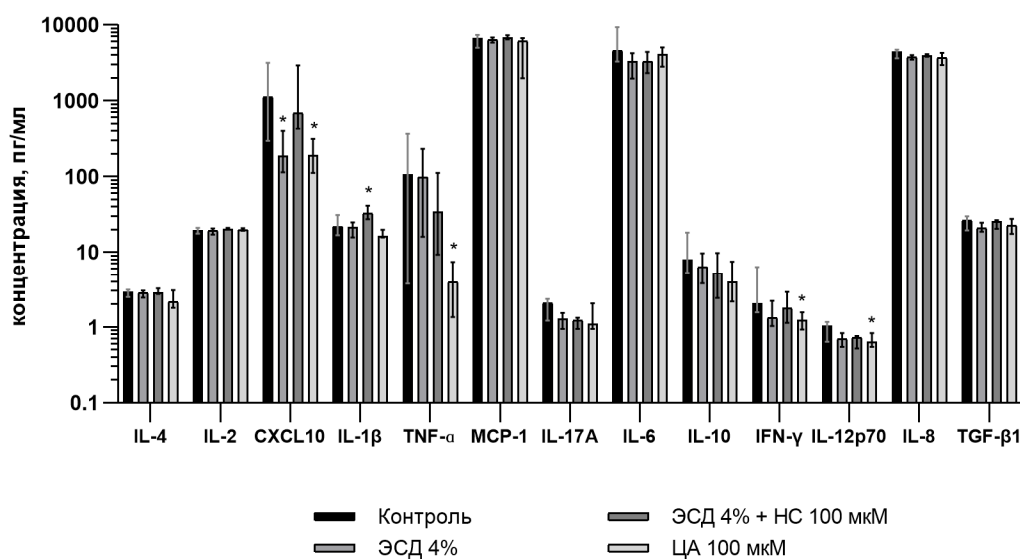


Рис. Влияние экспериментальных условий на продукцию цитокинов макрофагами. Значимость различий по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,05$ .

Наблюдаемые изменения фагоцитирующей способности макрофагов под действием ЦА также нашли отражение в прямой корреляционной взаимосвязи между исходной экспрессией TRPA1 и числом фагоцитирующих клеток, находившихся в среде с ЦА ( $\rho=0,81$ ,  $p=0,005$ ).

Ввиду многокомпонентного состава, действие сигаретного дыма на клетки отличается комплексным характером, и, кроме того, зависит от типа самих клеток. При этом установлено, что 90% цитотоксичности сигаретного дыма в его газовой фазе обусловлено лишь тремя соединениями: акролеином, кротональдегидом и формальдегидом. Цитотоксичные соединения, представленные в фазе твердых частиц, остаются в существенной степени неидентифицированными до конца. Тем не менее, известно, что гидрохинон, катехол, 2-этилгидрохинон, формальдегид, 2-метилгидрохинон, пальмитиновая кислота, 2,3-диметилгидрохинон, 2,6-диметил-гидрохинон, 3-метилкатехол и 4-метилкатехол формируют около 40% общей цитотоксичности соединений твердой фазы [11].

В нашем исследовании мы сосредоточили свое внимание на каналах TRPA1, поскольку именно они являются рецепторами основных трех цитотоксичных соединений газовой фазы сигаретного дыма [12]. TRPA1 экспрессирован на многих клетках иммунной системы, включая эозинофилы, тучные клетки, Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги [9]. Нами была впервые обнаружена экспрессия белка TRPA1 на макрофагах, дифференцированных *in vitro* из моноцитов здоровых лиц, хотя ранее данные рецепторы уже были найдены на самих моноцитах, а также на макрофагах, дифференцированных из моноцитарной линии клеток THP-1 [9]. Кроме того, в ходе эксперимента нами было отмечено, что ЭСД, и, в особенности, ЦА

имеют свойство увеличивать экспрессию TRPA1. Прежде подобные наблюдения были сделаны только для бронхиального эпителия, при этом сигаретный дым вызывал дозо- и времязависимую апрегуляцию TRPA1 в первичной культуре клеток [13].

Экспозиция с ЭСД продемонстрировала угнетающее действие сигаретного дыма на функциональную активность макрофагов. Концентрации большинства исследованных маркеров в культуральной среде снижались, что было особенно заметно в отношении CXCL10, уровень которого становился значимо ниже по сравнению с контрольными клетками. CXCL10, также именуемый IP-10 – провоспалительный хемокин, оказывающий свой эффект за счет активации рецептора CXCR3, и привлекающий различные лейкоциты, включая нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты и НК-клетки, в очаг воспаления. Источником CXCL10 могут служить многие типы клеток, в том числе, напрямую не связанные с выполнением иммунологического надзора – эпителий дыхательных путей, сосудистый эндотелий, гладкомышечные клетки, которые, как правило, секретируют его в ответ на стимуляцию IFN- $\gamma$  или липополисахаридами. CXCL10 играет важную роль в снижении восприимчивости организма к патогенам и их быстрой элиминации в случае вирусных, бактериальных, грибковых и протозойных инфекций [14]. Ранее уже было продемонстрировано негативное влияние сигаретного дыма на продукцию CXCL10 альвеолярными макрофагами у курящих лиц [8], однако в настоящей работе мы впервые показали, что данный феномен опосредован активацией TRPA1. Согласно сделанным наблюдениям, селективный антагонист TRPA1 предотвращал снижение уровня CXCL10 в ответ на действие ЭСД, а агонист TRPA1 – ЦА, напро-



тив, имитировал эффект ЭСД на клетки.

В целом, полученные данные о функциональной роли TRPA1 на макрофагах дают основание предполагать его противовоспалительную активность. Об этом свидетельствует обнаруженное увеличение продукции IL-1 $\beta$  при ингибировании канала, а также снижение концентрации таких провоспалительных цитокинов, как TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-12p70 при действии агониста – ЦА. При этом, основное отличие нашего эксперимента от выполненных прежде состоит в том, что эффект ЦА на клетки исследовали изолированно, в отсутствие дополнительной стимуляции липополисахаридами, классическими агентами, вызывающими воспалительный ответ. Тем не менее, полученные результаты находят подтверждение в ранее опубликованных работах. Так, транс-ЦА ослаблял секрецию IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , а также подавлял экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота под действием липополисахаридов в линии мышинных макрофагов RAW 264.7 [15]. ЦА также снижал продукцию IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-13 в модели индуцированного липополисахаридами острого повреждения легких у мышей. Кроме того, в этом же эксперименте ЦА угнетал экспрессию TLR4, а также активность фактора NF- $\kappa$ B и миелопероксидазы. Бронхоальвеолярный лаваж мышей, получивших ЦА, также отличался меньшей клеточностью и содержал существенно сниженное количество нейтрофилов и макрофагов [16]. Необходимо иметь в виду, что, по всей видимости, спектр TRPA1-опосредованных реакций может зависеть от лиганда, либо используемые лиганды (такие как ЦА или акролеин) не являются строго селективными в отношении рецептора. Примером этому служит увеличение продукции TNF- $\alpha$  и IL-8 макрофагами под действием акролеина, чего не наблюдается в условиях экспозиции с ЦА [17].

Функции фагоцитоза и презентации антигенов являются основными для макрофагов и ключевыми при определении пути дальнейшей активации иммунного ответа. Хорошо известно, что курение сопровождается снижением способности макрофагов к фагоцитозу и эффероцитозу (фагоцитозу разрушенных клеток, преимущественно нейтрофилов и эпителия), что было показано в многочисленных экспериментах, как *in vitro*, так и *in vivo* [7]. В нашем исследовании мы обнаружили некоторое снижение процента фагоцитирующих макрофагов после экспозиции с 4% ЭСД, что согласуется с данными других работ. При этом, эффект TRPA1 на фагоцитоз был неожиданным. Впервые было показано, что ЦА вызывает умеренное увеличение (в среднем, около +20%) интенсивности фагоцитоза в макрофагах, дифференцированных из моноцитов здоровых лиц. Из 10 полученных клеточных культур, клетки лишь одного донора продемонстрировали снижение фагоцитарной активности после обработки ЦА. Мы обратили внимание, что в интактном состоянии данные макрофаги отличались наиболее высокой способностью к фагоцитозу, среди остальных образцов. В

ранее проведенном исследовании В.Н. Kim et al. [18] не обнаружили существенного влияния ЦА на фагоцитоз декстрана клетками RAW 264.7. Таким образом, полученные данные указывают на малую вероятность участия TRPA1 в ингибирующем эффекте сигаретного дыма на фагоцитоз, хотя не исключено, что причина наблюдаемых особенностей заключается в ином типе активирующего лиганда (например, акролеин), либо наличии определенного «биохимического фона», создаваемого компонентами сигаретного дыма, и модулирующего эффект активации TRPA1.

Обнаруженные обратные корреляции экспрессии TRPA1 с концентрацией провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и динамикой CXCL10 также подтверждают предположения о функциональной роли TRPA1 в регуляции их продукции макрофагами. Прямая взаимосвязь исходной экспрессии TRPA1 с увеличением фагоцитарной активности клеток в ответ на ЦА косвенно указывает на то, что наблюдаемый эффект ЦА действительно имеет место быть, и опосредован именно TRPA1, а не другими, до настоящего времени неизученными механизмами.

#### Выводы

Резюмируя, можно сделать вывод о том, что изучение функции каналов TRP, и, в частности, TRPA1 на клетках иммунной системы является перспективным направлением, открывающим дополнительные возможности влиять на их функциональную активность в рамках терапевтической коррекции различных патологических состояний. Проведенное исследование демонстрирует важную роль TRPA1 в отрицательной регуляции продукции провоспалительных цитокинов макрофагами. Установлено, что именно TRPA1 опосредует подавление синтеза хемокина CXCL10, играющего важную роль в иммунной защите респираторного тракта от инфекций, под действием сигаретного дыма. В определенное противоречие с этими данными входят результаты, указывающие на стимулирующий эффект TRPA1 в отношении фагоцитоза. Для разрешения данной проблемы дальнейшие эксперименты должны ставить задачей комплексную характеристику влияния TRPA1 на фагоцитоз, включая оценку экспрессии scavenger-рецепторов, рецепторов к иммуноглобулинам G и рецепторов комплемента, определение фагоцитоза опсонизированных и неопсонизированных частиц и бактерий, а также анализ завершенности фагоцитоза.

#### Конфликт интересов

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

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

#### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### Funding Sources

This study was not sponsored.

## ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2017. Vol.389, Iss.10082. P.1885–1906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X)
2. Халтурина Д.А., Замятнина Е.С., Зубкова Т.С. Вклад курения в смертность в России в 2019 году // Демографическое обозрение. 2021. Т.8, №1. С.81–105. <https://doi.org/10.17323/demreview.v8i1.12394>
3. Hammond E.E., McDonald C.S., Vestbo J., Denning D.W. The global impact of Aspergillus infection on COPD // *BMC Pulm. Med*. 2020. Vol.20, Iss.1. Article number: 241. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01259-8>
4. Sanchez-Ramirez D.C., Mackey D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis // *Respir. Med*. 2020. Vol.171. Article number: 106096. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106096>
5. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model // *Free Radic. Biol. Med*. 2019. Vol.134. P.229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
6. Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Афанасьева Е.Ю., Мальцева Т.А. Особенности экспрессии каналов TRPV1, TRPV4, TRPM8 и TRPA1 в макрофагах, полученных из моноцитов больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.78. С.31–39. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-31-39>
7. Lugg S.T., Scott A., Parekh D., Naidu B., Thickett D.R. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease // *Thorax*. 2021. Article number: thoraxjnl-2020-216296. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216296>
8. Todt J.C., Freeman C.M., Brown J.P., Sonstein J., Ames T.M., McCubbrey A.L., Martinez F.J., Chensue S.W., Beck J.M., Curtis J.L. Smoking decreases the response of human lung macrophages to double-stranded RNA by reducing TLR3 expression // *Respir. Res*. 2013. Vol.14, Iss.1. Article number: 33. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-33>
9. Naert R., López-Requena A., Talavera K. TRPA1 Expression and Pathophysiology in Immune Cells // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol.22, Iss.21. Article number: 11460. <https://doi.org/10.3390/ijms222111460>
10. Гассан Д.А., Котова О.О., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Горчакова Я.Г., Синюк А.А. Сравнительная характеристика условий выделения моноцитов методом адгезии для экспериментов in vitro // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.78. С.128–134. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-128-134>
11. Stabbert R., Dempsey R., Diekmann J., Euchenhofer C., Hagemester T., Hausmann H.J., Knorr A., Mueller B.P., Pospisil P., Reininghaus W., Roemer E., Tewes F.J., Veltel D.J. Studies on the contributions of smoke constituents, individually and in mixtures, in a range of in vitro bioactivity assays // *Toxicol. In Vitro*. 2017. Vol.42. P.222–246. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.04.003>
12. Jin L., Lorkiewicz P., Xie Z., Bhatnagar A., Srivastava S., Conklin D.J. Acrolein but not its metabolite, 3-Hydroxypropylmercapturic acid (3HPMA), activates vascular transient receptor potential Ankyrin-1 (TRPA1): Physiological to toxicological implications // *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2021. Vol.426. Article number: 115647. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115647>
13. Lin A.H., Liu M.H., Ko H.K., Perng D.W., Lee T.S., Kou Y.R. Lung Epithelial TRPA1 Transduces the Extracellular ROS into Transcriptional Regulation of Lung Inflammation Induced by Cigarette Smoke: The Role of Influxed Ca<sup>2+</sup> // *Mediators Inflamm*. 2015. Vol.2015. Article number: 148367. <https://doi.org/10.1155/2015/148367>
14. Liu M., Guo S., Hibbert J.M., Jain V., Singh N., Wilson N.O., Stiles J.K. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2011. Vol.22, Iss.3. P.121–130. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.06.001>
15. Kim M.E., Na J.Y., Lee J.S. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation // *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. 2018. Vol.40, Iss.3. P.219–224. <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1424902>
16. Huang H., Wang Y. The protective effect of cinnamaldehyde on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2017. Vol.63, Iss.8. P.58–63. <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.8.13>
17. Facchinetti F., Amadei F., Geppetti P., Tarantini F., Di Serio C., Dragotto A., Gigli P.M., Catinella S., Civelli M., Patacchini R. Alpha,beta-unsaturated aldehydes in cigarette smoke release inflammatory mediators from human macrophages // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 2007. Vol.37, Iss.5. P.617–623. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0130OC>
18. Kim B.H., Lee Y.G., Lee J., Lee J.Y., Cho J.Y. Regulatory effect of cinnamaldehyde on monocyte/macrophage-mediated inflammatory responses // *Mediators Inflamm*. 2010. Vol.2010. Article number: 529359. <https://doi.org/10.1155/2010/529359>

## REFERENCES

1. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and terri-

- tories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2017; 389(10082):1885–1906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30819-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30819-X)
2. Khaltourina D.A., Zamiatnina E.S., Zubkova T.S. The impact of smoking on mortality in Russia in 2019. *Demograficheskoe obozrenie = Demographic Review* 2021; 8(1):81–105. <https://doi.org/10.17323/demreview.v8i1.12394>
  3. Hammond E.E., McDonald C.S., Vestbo J., Denning D.W. The global impact of Aspergillus infection on COPD. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20(1):241. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01259-8>
  4. Sanchez-Ramirez D.C., Mackey D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Respir. Med.* 2020; 171:106096. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106096>
  5. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
  6. Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Naumov D.E., Afanas'eva E.Yu., Maltseva T.A. Peculiarities of TRPV1, TRPV4, TRPM8 and TRPA1 expression in monocyte-derived macrophages from COPD patients. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):31–39. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-31-39>
  7. Lugg S.T., Scott A., Parekh D., Naidu B., Thickett D.R. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax* 2021; thoraxjnl-2020-216296. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216296>
  8. Todt J.C., Freeman C.M., Brown J.P., Sonstein J., Ames T.M., McCubbrey A.L., Martinez F.J., Chensue S.W., Beck J.M., Curtis J.L. Smoking decreases the response of human lung macrophages to double-stranded RNA by reducing TLR3 expression. *Respir. Res.* 2013; 14(1):33. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-33>
  9. Naert R., López-Requena A., Talavera K. TRPA1 Expression and Pathophysiology in Immune Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(21):11460. <https://doi.org/10.3390/ijms222111460>
  10. Gassan D.A., Kotova O.O., Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Gorchakova Y.G., Sinyuk A.A. Comparative characteristics of monocytes isolation conditions by adhesion method for in vitro experiments. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):128–134. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-128-134>
  11. Stabbert R., Dempsey R., Diekmann J., Euchenhofer C., Hagemeister T., Haussmann H.J., Knorr A., Mueller B.P., Pospisil P., Reininghaus W., Roemer E., Tewes F.J., Veltel D.J. Studies on the contributions of smoke constituents, individually and in mixtures, in a range of in vitro bioactivity assays. *Toxicol. In Vitro* 2017; 42:222–246. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.04.003>
  12. Jin L., Lorkiewicz P., Xie Z., Bhatnagar A., Srivastava S., Conklin D.J. Acrolein but not its metabolite, 3-Hydroxypropylmercapturic acid (3HPMA), activates vascular transient receptor potential Ankyrin-1 (TRPA1): Physiological to toxicological implications. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2021; 426:115647. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115647>
  13. Lin A.H., Liu M.H., Ko H.K., Perng D.W., Lee T.S., Kou Y.R. Lung Epithelial TRPA1 Transduces the Extracellular ROS into Transcriptional Regulation of Lung Inflammation Induced by Cigarette Smoke: The Role of Influxed Ca<sup>2+</sup>. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:148367. <https://doi.org/10.1155/2015/148367>
  14. Liu M., Guo S., Hibbert J.M., Jain V., Singh N., Wilson N.O., Stiles J.K. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011; 22(3):121–130. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.06.001>
  15. Kim M.E., Na J.Y., Lee J.S. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2018; 40(3):219–224. <https://doi.org/10.1080/08923973.2018.1424902>
  16. Huang H., Wang Y. The protective effect of cinnamaldehyde on lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 2017; 63(8):58–63. <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.8.13>
  17. Facchinetti F., Amadei F., Geppetti P., Tarantini F., Di Serio C., Dragotto A., Gigli P.M., Catinella S., Civelli M., Patacchini R. Alpha,beta-unsaturated aldehydes in cigarette smoke release inflammatory mediators from human macrophages. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007; 37(5):617–623. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0130OC>
  18. Kim B.H., Lee Y.G., Lee J., Lee J.Y., Cho J.Y. Regulatory effect of cinnamaldehyde on monocyte/macrophage-mediated inflammatory responses. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010:529359. <https://doi.org/10.1155/2010/529359>

**Информация об авторах:**

Ивана Юрьевна Сугайло, аспирант, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka\_888@mail.ru

**Author information:**

Ivana Yu. Sugaylo, PhD Student, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka\_888@mail.ru

---

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

**Denis E. Naumov**, 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

**Олеся Олеговна Котова**, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

**Olesya O. Kotova**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

**Дина Анатольевна Гассан**, канд. мед. наук, 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

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

**Яна Геннадьевна Горчакова**, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

**Yana G. Gorchakova**, Research Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

---

*Поступила 10.11.2020  
Принята к печати 29.11.2020*

*Received November 10, 2020  
Accepted November 29, 2020*

УДК 616.248-08:577.175.534

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-37-44

## ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ГИПООСМОЛЯРНЫЙ СТИМУЛ ПРИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А.Б.Пирогов<sup>1</sup>, А.Г.Приходько<sup>1</sup>, А.Н.Одиреев<sup>1</sup>, Н.В.Ульянычев<sup>1</sup>, В.Ф.Ульянычева<sup>2</sup>, Ю.М.Перельман<sup>1</sup>

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Роль альтернативного аденилатциклазного пути передачи гормонального сигнала при действии синтетических глюкокортикостероидов с участием эндогенной стресс-лимитирующей активности коры надпочечников в содружестве с адаптационными возможностями гомеостаза дыхательных путей у больных бронхиальной астмой (БА) в условиях осмотического стресса в настоящее время не изучена. **Цель.** Оценить динамику кортизола и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) у больных БА с различной реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул при применении противовоспалительной комбинированной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами/длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ИГКС/ДДБА). **Материалы и методы.** 96 пациентов с диагнозом БА в течение 24 недель получали комбинированную противовоспалительную терапию ИГКС/ДДБА. В 1 группу вошли больные (n=18) с гиперреактивностью бронхов на гипоосмолярный стимул, во 2 группу (n=78) – с отсутствием реакции бронхов на 3-минутную ультразвуковую ингаляцию дистиллированной воды. Исходно и по окончании лечения изучали вентиляционную функцию легких, для оценки регуляторной функции глюкокортикоидов с использованием негеномных сигнальных путей проводили определение уровней кортизола в сыворотке крови и цАМФ в лейкоцитах крови. **Результаты.** Больные 1 группы по отношению ко второй исходно имели более низкий ОФВ<sub>1</sub> – 88,2±5,3 и 98,5±1,7%, соответственно (p<0,05), после лечения в обеих группах отмечалась незначительная тенденция к увеличению ОФВ<sub>1</sub> (98,5±5,7 и 101,4±2,5%, соответственно, p>0,05). Содержание кортизола и цАМФ исходно и после 24 недель терапии у пациентов 1 группы составило, соответственно, 588,7±32,0 и 495,0±48,7 нмоль/л, 61,7±5,1 и 76,5±5,2 пмоль/10<sup>6</sup> кл (p<0,01); во 2 группе – 610,5±20,1 и 522,2±15,60 нмоль/л (p<0,001), 76,2±2,2 и 90,6±2,5 пмоль/10<sup>6</sup> кл (p<0,001). **Заключение.** У больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов прослеживается персистирующий характер адаптации к осмотическому стрессу, что сочетается с более значимым нарушением функции внешнего дыхания и свидетельствует о недостаточном терапевтическом контроле над глюкокортикоидной регуляцией осмотического стресса выбранным объемом терапии ИГКС/ДДБА.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, реактивность дыхательных путей на гипоосмолярный стимул, осмотический стресс, кортизол, синтетический глюкокортикоид, негеномный механизм действия глюкокортикостероидов.

## GLUCOCORTICOID REGULATION OF CLINICAL AND FUNCTIONAL MANIFESTATIONS OF ASTHMA IN PATIENTS WITH DIFFERENT AIRWAY

### Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший 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. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

### Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior 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. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

### Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Одиреев А.Н., Ульянычев Н.В., Ульянычева В.Ф., Перельман Ю.М. Глюкокортикоидная регуляция клинико-функциональных проявлений астмы у больных с различной реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул при противовоспалительной терапии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С. 37–44. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-37-44

### For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Odireev A.N., Ulyanychev N.V., Ulyanycheva V.F., Perelman J.M. Glucocorticoid regulation of clinical and functional manifestations of asthma in patients with different airway response to hyposmolar stimulus during anti-inflammatory therapy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):37–44 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-37-44

## RESPONSE TO HYPOSMOLAR STIMULUS DURING ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

A.B.Pirogov<sup>1</sup>, A.G.Prikhodko<sup>1</sup>, A.N.Odireev<sup>1</sup>, N.V.Ul'yanychev<sup>1</sup>, V.F.Ul'yanycheva<sup>2</sup>, J.M.Perelman<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Amur State University, 21 Ignatievskoe highway, Blagoveshchensk, 675027, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** The role of an alternative adenylate cyclase pathway of hormonal signal transmission under the action of synthetic glucocorticosteroids with the participation of endogenous stress-limiting activity of the adrenal cortex in conjunction with the adaptive capabilities of airway homeostasis in patients with asthma under conditions of osmotic stress has not been studied at present. **Aim.** To assess the dynamics of cortisol and cyclic adenosin monophosphate (cAMP) in asthma patients with different airway responses to hypoosmolar stimuli when using anti-inflammatory combination therapy with inhaled corticosteroids/long-acting  $\beta_2$ -agonists (ICS/LABA). **Materials and methods.** 96 patients diagnosed with asthma received combined anti-inflammatory therapy with ICS/LABA for 24 weeks. Group 1 included patients (n=18) with airway hyperresponsiveness to hypoosmolar stimulus, group 2 (n=78) – with no reaction of the bronchi to a 3-minute ultrasonic inhalation of distilled water. At baseline and at the end of treatment, the lung function was studied; to assess the regulatory function of glucocorticoids using non-genomic signaling pathways, the levels of cortisol in blood serum and cAMP in blood leukocytes were determined. **Results.** Patients of group 1 in comparison with the second one initially had a lower FEV<sub>1</sub> – 88.2±5.3 and 98.5±1.7%, respectively (p<0.05), after treatment in both groups there was a slight tendency to an increase in FEV<sub>1</sub> (98.5±5.7 and 101.4±2.5%, respectively, p>0.05). The concentration of cortisol and cAMP at baseline and after 24 weeks of therapy in patients of group 1 was 588.7±32.0 and 495.0±48.7 nmol/L, 61.7±5.1 and 76.5±5.2 pmol/10<sup>6</sup> cells (p<0.01); in group 2 – 610.5±20.1 and 522.2±15.60 nmol/L (p<0.001), 76.2±2.2 and 90.6±2.5 pmol/10<sup>6</sup> cells (p<0.001). **Conclusion.** In asthma patients with airway osmotic hyperresponsiveness, persistent adaptation to osmotic stress is traced, which is combined with a more significant impairment of the lung function and indicates insufficient therapeutic control over glucocorticoid regulation of osmotic stress by the selected volume of ICS/LABA therapy.

*Key words: asthma, airway responsiveness to hypoosmolar stimulus, osmotic stress, cortisol, synthetic glucocorticoid, non-genomic mechanism of glucocorticosteroid action.*

Противовоспалительные и иммунодепрессивные эффекты глюкокортикостероидов опосредуются цитозольными рецепторами стероидных гормонов из суперсемейства лиганд-индуцируемых факторов транскрипции и являются геномными, приводящими к повышенной экспрессии регуляторных, в том числе противовоспалительных, белков (трансактивация) или снижению продукции провоспалительных белков (трансрепрессия) [1, 2]. Между тем быстрые эффекты глюкокортикоидов обуславливаются негеномными механизмами, к которым относятся неспецифические физико-химические взаимодействия с клеточными мембранами, специфические взаимодействия с мембраносвязанными рецепторами глюкокортикоидов (mGCR) и негеномные эффекты, опосредованные цитозольными рецепторами глюкокортикоидов (cGCR) [1–3]. Отличающиеся разнообразием быстрые стероидные эффекты во внутриклеточных сигнальных каскадах связаны с активацией лиганд-рецепторным комплексом гетеротримерных гуанозинтрифосфат-связывающих белков (G-белки), митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), аденилатциклазы, протеинкиназы С (PKC), а также с увеличением концентрации в цитоплазме ионизированного Ca<sup>2+</sup>, играющего роль вторичного или третичного посредника гормональных сигналов [1, 4].

Так как вызванные глюкокортикоидами процессы трансактивации генов противовоспалительных белков

оцениваются как ответственные за многочисленные побочные эффекты гормонов, а процессы трансрепрессии, ингибирующие транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, как ответственные за клинически востребованные противовоспалительные и иммунодепрессивные эффекты, в настоящее время ведется интенсивная разработка оптимизированных глюкокортикоидных фармакотерапевтических препаратов, опосредованных негеномными механизмами и обладающих низким профилем негативных последствий терапии [1, 5–7]. Одним из ключевых моментов в создании синтетических глюкокортикоидов быстрого действия является исследование мембранной рецепции и негеномных гормональных сигналов с использованием вторичных посредников – циклических нуклеотидов, ионов Ca<sup>2+</sup>, NO или фосфатидилинозитол-3-фосфата при активации фосфоинозитидного пути действия сигнальных молекул [1].

Среди фармакотерапевтических моделей по лечению больных бронхиальной астмой (БА) ведущая роль отводится противовоспалительной терапии, ориентированной на достижение и длительное поддержание хорошего контроля над болезнью и базирующейся на применении ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), используемых наиболее часто в комплексе с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами (ДДБА) [8]. В некоторых случаях быстрые действия стероидов опосредуются классическими стероидными рецепто-

рами, локализованными на плазматической мембране и способными запускать цепь реакций, ранее приписываемых только факторам роста [4], в том числе каскадный механизм усиления сигнала с образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в аденилатциклазной системе.

Данные о купировании клинических симптомов, достижении критериев контроля над болезнью и регуляции воспаления бронхов при применении стратегии длительной противовоспалительной терапии комбинациями ИГКС/ДДБА у пациентов с БА и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей малочисленны. В настоящее время не изучен вопрос о взаимосвязи между альтернативным аденилатциклазным путём передачи гормонального сигнала при воздействии синтетических глюкокортикостероидов, эндогенной стресс-лимитирующей активностью коры надпочечников и адаптационными изменениями гомеостаза дыхательных путей астматиков при осмотическом стрессе, сопровождающемся бронхоспастическим синдромом.

Цель работы – оценить динамику кортизола и цАМФ у больных БА с различной реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул при применении противовоспалительной комбинированной терапии ИГКС/ДДБА.

#### Материалы и методы исследования

В наблюдательном исследовании приняли участие 96 больных обоего пола (56 женщин и 40 мужчин, средний возраст  $36,8 \pm 0,8$  лет) с диагнозом персистирующей БА, неаллергической формы (критерии GINA, 2020) [9]. Дизайн работы предусматривал стандартную базисную противовоспалительную терапию продолжительностью 6 месяцев (24 недели) ингаляционным глюкокортикостероидом (ИГКС) беклометазона дипропионатом (в дозе менее 1000 мкг, средняя доза  $715,4 \pm 17,6$  мкг/сутки), селективным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов салметеролом (ДДБА) до 8 доз (100 мкг/доза) аэрозольного ингалятора в сутки. Первый визит – диагностический с целью скрининга, оценки соответствия критериям включения/исключения, рандомизации в группы; второй визит – контрольный по завершению наблюдения.

Критерии включения: установленный диагноз БА; объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) более 70% должной величины при спирометрическом исследовании; правильная техника ингаляции лекарственным препаратом; приверженность к назначенной терапии; подписанное больным информированное согласие перед началом всех исследований.

Критерии исключения: патология, влияющая на проведение бронхопровокационной пробы, в том числе острые респираторные заболевания, обострение астмы в течение 4 недель до начала периода наблюдения, обострение хронических заболеваний.

Дизайном предусматривалось двукратное обследо-

вание на протяжении 2 дней: исходно (визит 1) и после проведённой 24-недельной терапии (визит 2). В первый день проводился мониторинг клинических симптомов астмы, забор крови для биохимических исследований, регистрация функции внешнего дыхания с определением обратимости бронхиальной обструкции, во второй день – оценка реактивности дыхательных путей на бронхопровокационный стимул.

Клинические симптомы астмы и контроль заболевания оценивались путём осмотра больного и анкетирования по вопроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002). Для изучения вентиляционной функции легких (ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub>) и изменений проходимости бронхов (ΔОФВ<sub>1БЛ</sub>, %) после ингаляции  $\beta_2$ -агониста короткого действия использовался спирометр Easy on PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Осмотическую гиперреактивность дыхательных путей диагностировали при падении ОФВ<sub>1</sub> (ΔОФВ<sub>1ИДВ</sub>, %) более чем на 10% после 3-минутной аэрозольной ингаляции дистиллированной воды (ИДВ) [10].

Для всех больных процедура сбора биологического материала была стандартизована. Кровь забирали из вены, натошак, в утренние часы. Для проведения иммунологических исследований образцы сыворотки крови замораживали и хранили при температуре  $-20^\circ\text{C}$  не более 2 недель. Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА, «сэндвич»-метод) с использованием наборов специфических реагентов фирмы ЗАО «Алкор Био» в сыворотке крови оценивали концентрацию кортизола (нмоль/л). Радиоиммунологическим методом с использованием наборов специфических реагентов фирмы «Amersham» (Великобритания) в лейкоцитах крови определяли концентрацию цАМФ (пмоль), расчёт содержания цАМФ производили на  $10^6$  клеток (пмоль/ $10^6$  лейкоцитов).

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [11]. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ( $M \pm m$ ), а также медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами использовали классический корреляционный анализ по Пирсону (r). Для установления формы зависимости и построения математической модели между случайной величиной и значениями нескольких переменных независимых величин применяли пошаговую и множественную линейную регрессию. Строили уравнение регрессии со значимостью не менее 95%. Для всех величин принимали во внимание

уровни значимости ( $p$ ) менее 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

На момент отбора больных базовые значения показателей в общей группе составили: АСТ  $16,2 \pm 0,6$  баллов,  $ОФВ_1$   $96,2 \pm 1,8\%$  долж.,  $ОФВ_1/ЖЕЛ$   $73,1 \pm 0,8\%$ ,  $\Delta ОФВ_{1БЛ}$   $8,75(3,65; 15,1)\%$ ,  $\Delta ОФВ_{1ИДВ}$   $-2,85(-7,15; 0,1)\%$ , кортизол  $610,4 \pm 19,0$  нмоль/л, цАМФ  $72,7 \pm 2,2$  пмоль/ $10^6$  кл. Все больные соответствовали основному критерию включения в исследование ( $ОФВ_1 > 70\%$ ).

Дальнейшая рандомизация больных проводилась по наличию или отсутствию реакции дыхательных путей на бронхопровокацию дистиллированной водой. В 1 группу ( $n=18$ ) вошли лица с гиперреактивностью бронхов на гипоосмолярный раствор ( $\Delta ОФВ_{1ИДВ} = -18,3 \pm 2,1\%$ ), во 2 группу ( $n=78$ ) – с отсутствием таковой ( $\Delta ОФВ_{1ИДВ} = -1,6 \pm 0,47\%$ ,  $p < 0,00001$ ). Больные не раз-

личались по возрасту  $37,8 \pm 3,1$  и  $36,7 \pm 1,2$  лет ( $p > 0,05$ ) и контролю над заболеванием АСТ  $15,0 \pm 1,6$  и  $16,7 \pm 0,7$  баллов ( $p > 0,05$ ), соответственно. Больные обеих групп характеризовались неконтролируемым течением БА.

Интегральный параметр «кривой поток-объем» форсированного выдоха –  $ОФВ_1$ , измеренный во время спирометрии, у больных 1 группы был значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем больных 2 группы. Кроме того, у лиц 1 группы при изучении скоростных показателей на обратимость обструкции фиксировался более высокий среднегрупповой прирост  $ОФВ_1$  после введения  $\beta_2$ -агониста короткого действия ( $\Delta ОФВ_{1БЛ}$ ) (табл. 1). При оценке динамики показателей вентилиционной функции легких после 24 недель терапии ИГКС/ДДБА по сравнению с исходными данными у пациентов обеих групп отмечалась лишь незначительная тенденция к их увеличению (табл. 1).

Таблица 1

### Вентиляционная функция легких у больных БА с разными типами реакции дыхательных путей на пробу ИДВ исходно и по окончании 24 недель терапии ( $M \pm m$ )

Параметры	1 группа		2 группа		p	p <sub>1</sub>
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2		
$ОФВ_1$ , % долж.	$88,2 \pm 5,3$	$98,5 \pm 5,7$	$98,5 \pm 1,7$	$101,4 \pm 2,5$	$< 0,05$	$> 0,05$
$ОФВ_1/ЖЕЛ$ , %	$70,7 \pm 2,5$	$76,1 \pm 2,8$	$73,6 \pm 0,86$	$73,1 \pm 1,0$	$> 0,05$	$> 0,05$
$СОС_{25-75}$ , % долж.	$61,2 \pm 7,1$	$73,1 \pm 8,3$	$71,4 \pm 3,3$	$74,5 \pm 3,4$	$> 0,05$	$> 0,05$
$\Delta ОФВ_{1БЛ}$ , %	$17,7 \pm 5,1$	$8,6 \pm 2,7$	$8,2 \pm 1,0$	$7,8 \pm 1,5$	$< 0,001$	$> 0,05$

Примечание: p – значимость различий исходных показателей между 1 и 2 группами; p<sub>1</sub> – значимость различий показателей между 1 и 2 группами после лечения.

Анализируя содержание кортизола и цАМФ в сыворотке крови следует сказать, что концентрации кортизола у больных обеих групп до начала лечения превышали верхний предел референсного интервала и не носили значимых межгрупповых различий (табл. 2). Уменьшение концентраций кортизола по завершении лечения указывало на снижение напряжения глюкокортикоидной функции коры надпочечников в достижении адаптации к хроническому стрессу, обусловленному

астмой. Исходный уровень цАМФ в 1 группе был достоверно ниже, чем во 2 группе, что свидетельствовало о более выраженной на начальном этапе исследования утилизации цАМФ у больных 1 группы (табл. 2). После лечения у пациентов обеих групп регистрировалось повышение показателей внутриклеточного содержания цАМФ, однако в 1 группе он оставался ниже, чем во 2 группе.

Таблица 2

### Содержание кортизола и цАМФ в крови больных БА с разными типами реакции дыхательных путей на ИДВ исходно и по окончании 24 недель терапии ( $M \pm m$ )

Параметры	1 группа		2 группа		p	p <sub>1</sub>
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2		
Кортизол, нмоль/л	$588,7 \pm 32,0$	$495,0 \pm 48,7$	$610,5 \pm 20,1$	$522,2 \pm 15,6$ $p_2 < 0,001$	$> 0,05$	$> 0,05$
цАМФ, пмоль/ $10^6$ клеток	$61,7 \pm 5,1$	$76,5 \pm 5,2$ $p_2 < 0,01$	$76,2 \pm 2,2$	$90,6 \pm 2,5$ $p_2 < 0,001$	$< 0,01$	$< 0,05$

Примечание: p – значимость различий исходных показателей между 1 и 2 группами; p<sub>1</sub> – значимость различий показателей между 1 и 2 группами после лечения; p<sub>2</sub> – значимость различий показателей по сравнению с исходными данными (парный метод).



Следовательно, на этапе 24 недель терапии у больных 2 группы по сравнению с пациентами 1 группы наблюдалась тенденция к большему синтезу цАМФ, что могло обуславливаться актуальностью цАМФ-зависимого пути в передаче внутриклеточного сигнала беклометазона и указывать на более выраженную эффективность негеномного механизма действия ИГКС у пациентов 2 группы. Снижение к концу наблюдения концентраций кортизола, более интенсивное в 1 группе, чем во 2 группе, может трактоваться с позиции усиленного у больных 1 группы адаптационного рас-

ходования эндогенного глюкокортикоида, действующего через цАМФ и сопряжённого с быстрым распадом мессенджера.

Подтверждением связи повышенного внутриклеточного потребления кортизола с регуляцией осмотической гиперреактивности дыхательных путей явились найденные корреляционные взаимоотношения между базовыми параметрами функции внешнего дыхания, реактивностью бронхов на осмотический стимул, концентрацией кортизола и цАМФ (табл. 3).

Таблица 3

**Корреляционные взаимосвязи у больных БА между функцией внешнего дыхания, кортизолом, цАМФ**

Параметры	ОФВ <sub>1</sub>	СОС <sub>25-75</sub>	ΔОФВ <sub>1БЛ</sub> , %	ΔОФВ <sub>1ИДВ</sub> , %	Кортизол (исх.)
Кортизол (исх.)	r=0,23; p<0,01	r=0,22; p<0,05	-	-	-
цАМФ (исх.)	r=0,23; p<0,05	r=0,23; p<0,05	r=-0,23; p<0,05	r=0,34; p<0,01	r=0,48; p<0,001
цАМФ (после лечения)	-	r=0,25; p<0,05	-	r=0,34; p<0,05	r=0,53; p<0,001

С целью определения математической взаимосвязи между клинико-функциональными проявлениями БА, реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул, глюкокортикоидной регуляцией дыхательного гомеостаза был применён пошаговый и множественный регрессионный анализ. Как показал пошаговый регрессионный анализ, степень выраженности реакции бронхов на ингаляцию дистиллированной воды (ΔОФВ<sub>1ИДВ</sub>), используемая в качестве зависимой переменной, в большей степени зависела от базового содержания цАМФ, о чем свидетельствовало регрессионное уравнение:

$$\Delta O F V_{1 И Д В} = -21,4 + 0,226 \times \text{цАМФ}$$

При расширении модели до нескольких независимых переменных при построении множественной регрессии с включением показателей ОФВ<sub>1</sub> (% долж.) и кортизола (К, нмоль/л), чтобы обеспечить более точный прогноз уровня их влияния на конечную переменную, уравнение принимало следующий вид:

$$\Delta O F V_{1 И Д В} = -26,0 + 0,064 \times O F V_1 (\%) + 0,006 \times K + 0,16 \times \text{цАМФ}$$

Последняя модель показывает линейную взаимосвязь, которая наилучшим образом аппроксимирует все отдельные точки данных. Значимость первой и второй регрессии составили 99,97 и 98,3%, соответственно.

Снижение уровня кортизола у пациентов с разными типами реакции дыхательных путей на ИДВ развивалось не только вследствие адаптационных внутриклеточных затрат гормона, превалирующих при гиперреактивности бронхов на гипоосмолярный стимул, но и за счёт супрессии воспаления беклометазона дипропионатом. Данный препарат принадлежит к высокоэффективным хлорированным производным кортизола, которые, как известно, характеризуются большей безопасностью для пациентов, чем фторированные глюкокортикоиды [12], что немаловажно для поиска синтезированных гормональных средств с наи-

лучшим соотношением пользы и риска в клинической практике [5]. Важным фактором для решения проблемы минимизации нежелательных эффектов глюкокортикоидов является исследование геномно-независимых механизмов сигнализации со свойственными им преимуществами, особенно при импульсном введении высоких доз гормонов [6, 7]. Установлено, что рецепторы mGCR могут являться потенциальной мишенью для синтетических глюкокортикоидов с улучшенным терапевтическим индексом [5]. Так, представитель группы фторированных производных кортизола дексаметазон нацелен на mGCR, что приводит к нарушению передачи сигналов Т-клеточного рецептора [5]. Используя негеномный сигнальный путь, дексаметазон индуцирует фосфорилирование лимфоцитарной протеин-тирозинкиназы (Лск-киназы) с усилением хемокиновой активности и функции Т-лимфоцитов в состоянии покоя, активирует эндотелиальный синтез окиси азота (eNOS) и вызывает развитие противовоспалительного эффекта, подавляющего системное воспаление [7, 13].

Более безопасный и эффективный беклометазона дипропионат, который как базисный препарат в Российской Федерации получают более 65% всех пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких [14], скорее всего, также обладает способностью к негеномным воздействиям, что обосновывается обнаруженной в нашем исследовании динамикой уровня цАМФ, возрастающего у больных БА под влиянием длительного применения данного ИГКС. В нашем наблюдении одной из возможных мишеней для неклассических рецептор-опосредованных эффектов беклометазона выступали рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR), регулирующие несколько путей передачи сигнала [4]. Как известно, связывание рецептора GPCR лигандом-стероидом активирует G-белок, выполняющий роль трансммитера в передаче сигнала

от рецептора к аденилатциклазе, стимулирует активность аденилатциклазы и синтез цАМФ, что, в свою очередь, приводит к активации каталитических субъединиц (С) протеинкиназы А (РКА) и фосфорилированию ряда белков.

Противовоспалительный эффект беклометазона, достигнутый к окончанию терапии, доминировал у пациентов с отрицательной реакцией дыхательных путей на ИДВ, о чем свидетельствовали более высокие показатели уровней цАМФ и кортизола, связанные корреляционной зависимостью (табл. 3). Очевидно, что у больных с положительной реакцией бронхов на пробу происходила пролонгация индуцированного кортизолом аденилатциклазного сигнального пути, поддерживающая перманентную внутриклеточную регуляцию осмотического стресса, провоцирующая ускоренное выведение кортизола из кровеносного русла, связывание гормона рецепторами клеток-мишеней и быстрый метаболизм цАМФ.

Таким образом, у больных с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул прослеживается персистирующий характер адаптации к осмотическому стрессу, что сочеталось с более значимыми нарушениями функции внешнего дыхания и в достаточной мере не лимитировалось 24-недельным применением беклометазона. Подтверждением данного положения служит полученная связь между реакцией бронхов на осмотический стимул, содержанием цАМФ, кортизола в крови и базовым ОФВ<sub>1</sub>.

## Выводы

1. Применение базисной противовоспалительной комбинированной терапии у больных БА с разными типами осмотической реактивности дыхательных путей в большей степени корригировало напряжение глюкокортикоидной функции надпочечников у пациентов с отрицательной реакцией бронхов на гипоосмолярный стимул.

2. Пролонгированное клеточное потребление кортизола у больных с положительной реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул в полной мере не лимитировалось применением беклометазона дипропионата, было сопряжено с отсутствием существенной динамики клинико-функциональных проявлений астмы и свидетельствовало о недостижении полного терапевтического контроля над глюкокортикоидной регуляцией осмотического стресса с помощью выбранного объема комбинированного препарата ИГКС/ДДБА.

### 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 проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Davis P.J., Tillmann H.C., Davis F.B., Wehling M. Comparison of the mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone and steroid hormones // J. Endocrinol. Invest. 2002. Vol.25, Iss.4. P.377–388. <https://doi.org/10.1007/BF03344022>.
2. Stahn C., Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2008. Vol.4, Iss.10. P.525–533. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0898>
3. Song I.H., Buttgereit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 246, Iss.1-2. P.142–146. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.11.012>
4. Cato A.C.B., Nestl A., Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways // Sci. STKE. 2002. Vol.2002, Iss.138. P.re9. <https://doi.org/10.1126/stke.2002.138.re9>
5. Löwenberg M., Stahn C., Hommes D.W., Buttgereit F. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands // Steroids. 2008. Vol.73, Iss.9-10. P.1025–1029. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.12.002>
6. Jiang C.-L., Liu L., Tasker J.G. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? // Front. Neuroendocrinol. 2014. Vol.35, Iss.1. P.72–75. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.09.005>
7. Jiang C.-L., Liu L., Li Z., Buttgereit F. The novel strategy of glucocorticoid drug development via targeting nongenomic mechanisms // Steroids. 2015. Vol.102. P.27–31. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.06.015>
8. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. Многоликая бронхиальная астма. Диагностика, лечение и профилактика. СПб.: Нордмедиздат, 2011. 344 с. ISBN 978-5-98306-107-1
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). URL: <http://www.ginasthma.com>
10. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN 978-5-8044-1220-4
11. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с. ISBN 9783659513220
12. Свирищевская Е.В., Матушевская Е.В. Сравнительный анализ эффективности и безопасности фторирован-

ных и хлорированных топических глюкокортикостероидов // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010. №3. С.75–78.

13. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов // Гены & клетки. 2017. Т.ХII, №1. С.27–33. <https://doi.org/10.23868/201703003>

14. Княжеская Н.П. Глюкокортикостероиды при бронхиальной астме: от системного введения до небулайзерной терапии // Пульмонология. 2012. Т.22, №5. С.92–96. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-92-98>

## REFERENCES

1. Davis P.J., Tillmann H.C., Davis F.B., Wehling M. Comparison of the mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone and steroid hormones. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25(4):377–388. <https://doi.org/10.1007/BF03344022>

2. Stahn C., Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2008; 4(10):525–533 <https://doi.org/10.1038/ncprheum0898>

3. Song I.H., Buttgereit F. Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006; 246(1-2): 142–146. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2005.11.012>

4. Cato A.C.B., Nestl A., Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci. STKE* 2002; 138:re9. <https://doi.org/10.1126/stke.2002.138.re9>

5. Löwenberg M., Stahn C., Hommes D.W., Buttgereit F. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids* 2008; 73(9-10):1025–1029. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.12.002>

6. Jiang C.-L., Liu L., Tasker J.G. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? *Front. Neuroendocrinol.* 2014; 35(1):72–75. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.09.005>

7. Jiang C.-L., Liu L., Li Z., Buttgereit F. The novel strategy of glucocorticoid drug development via targeting nongenomic mechanisms. *Steroids* 2015; 102:27–31. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.06.015>

8. Fedoseyev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. The many faces of bronchial asthma. Diagnostics, treatment and prevention. St. Petersburg: Nordmedizdat, 2011 (in Russian). ISBN 978-5-98306-107-1

9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). Available at: <http://www.ginasthma.com>

10. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1220-4

11. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian). ISBN 9783659513220

12. Svirshchevskaya E.V., Matushevskaya E.V. Comparative analysis of efficacy and safety of fluorinated and chlorinated topical glucocorticosteroids. *Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii* 2010; (3):75–78 (in Russian).

13. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов. *Гены & клетки* 2017; XII(1):27–33 (in Russian). <https://doi.org/10.23868/201703003>

14. Княжеская Н.П. Corticosteroids in bronchial asthma: from systemic exposure to nebulized therapy. *Pulmonologiya* 2012;(5):92–98 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-92-98>

### Информация об авторах:

**Алексей Борисович Пирогов**, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

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

**Андрей Николаевич Оди́реев**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [bulleten.fpd@mail.ru](mailto:bulleten.fpd@mail.ru)

### Author information:

**Aleksey B. Pirogov**, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior 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](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

**Anna G. Prikhodko**, MD, PhD, DSc (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](mailto:prih-anya@ya.ru)

**Andrey N. Odireev**, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Head of Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [bulleten.fpd@mail.ru](mailto:bulleten.fpd@mail.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

**Nikolai V. Ul'yanichev**, 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

**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

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

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

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

---

*Поступила 27.10.2021  
Принята к печати 18.11.2021*

*Received October 27, 2021  
Accepted November 18, 2021*

УДК 616.24-008.811.6-036.12:614.715]616-092.6

DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-45-52

## РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ МИКРОТОКСИКАНТОВ ВОЗДУХА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Т.И.Виткина, Л.В.Веремчук, Т.А.Гвозденко, Е.Е.Минеева

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В условиях возрастающего действия факторов среды антропогенного генеза на здоровье человека особое значение приобретает изучение состояния органов дыхания. **Цель.** Оценка ответной реакции функциональных показателей органов дыхания на воздействие микровзвесей и токсичных металлов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с применением регрессионных моделей. **Материалы и методы.** Обследовано 60 пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести стабильного течения и 30 человек без бронхолегочной патологии, составивших контрольную группу. Исследование функции внешнего дыхания проводилось методами спирометрии и бодиплетизмографии. Измерялось насыщение артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>) методом пульсоксиметрии; концентрация СО в выдыхаемом воздухе и содержание карбоксигемоглобина (% СОНб) в крови определены при помощи портативного анализатора MicroCO Meter. Загрязнение атмосферы города оценивали по аэрозольным взвесям твердых частиц в районах проживания обследуемых пациентов. Фракции микровзвесей оценивали (в %) по диапазонам (0-1, 1-10, 10-50, 50-100, 100-400, 400-700, >700 мкм), токсичные металлы (Pb, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) определяли по содержанию в мкг/л в пробе. Расчетным инструментом определения ответной реакции функциональных показателей органов дыхания явился статистический модуль «Множественная регрессия». **Результаты.** Анализ однофакторных и многофакторных регрессионных моделей позволил выделить как триггерные факторы пылевого и техногенного загрязнения воздуха, так и синергический эффект влияния доминантных факторов. Мультифакторные реакции техногенного воздействия активно отражаются на насыщении крови кислородом и содержании карбоксигемоглобина, способствуя развитию дыхательной недостаточности. **Заключение.** У больных ХОБЛ отмечено увеличение бронхиального сопротивления на воздействии триггерного фактора (Pb – I класс вредности), связанного с высокой автомобилизацией города. Ответная реакция показателя легочного газообмена (SaO<sub>2</sub>) на действие Pb в контрольной группе говорит о возможности развития дыхательной недостаточности при длительном воздействии токсичных металлов даже у здорового населения города.

*Ключевые слова: твердые взвешенные частицы воздуха, токсичные металлы в атмосфере, функция внешнего дыхания, хроническая обструктивная болезнь легких.*

## REGRESSION ANALYSIS TO ESTIMATE THE RESPONSE OF THE RESPIRATORY ORGANS TO EXPOSURE OF AIR MICROTOXICANTS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T.I.Vitkina, L.V.Veremchuk, T.A.Gvozdenko, E.E.Mineeva

### Контактная информация

Татьяна Исааковна Виткина, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: tash30@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Tatiana I. Vitkina, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: tash30@mail.ru

### Для цитирования:

Виткина Т.И., Веремчук Л.В., Гвозденко Т.А., Минеева Е.Е. Регрессионный анализ для оценки ответной реакции органов дыхания на воздействие микротоксиантов воздуха при хронической обструктивной болезни лёгких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.45–52. DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-45-52

### For citation:

Vitkina T.I., Veremchuk L.V., Gvozdenko T.A., Mineeva E.E. Regression analysis to estimate the response of the respiratory organs to exposure of air microtoxicants in chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):45–52 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-45-52

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

**SUMMARY. Introduction.** The assessment of the respiratory system is of particular importance in the context of increasing impact of anthropogenic factors on human health. **Aim.** Evaluation of the response of the lung function indices to the effects of micro-suspensions and toxic metals in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), using regression models. **Materials and methods.** The study involved 60 patients with stable mild-to-moderate COPD and 30 healthy people (the control group). The analysis of lung function was carried out by spirometry and body plethysmography. Arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) was measured by pulse oximetry. Exhaled CO<sub>2</sub> concentration and blood carboxyhemoglobin (COHb%) concentration were assessed using a portable analyzer MicroCO Meter. The pollution of the city atmosphere was assessed by aerosol suspensions of solid particles in the areas of residence of the examined patients. Fractional composition of suspended particles (0-1, 1-10, 10-50, 50-100, 100-400, 400-700, > 700 μm; %) were analyzed in the areas of residence of the examined patients. Toxic metal (Pb, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn; μg/L) levels in the air samples were determined. The statistical module "Multiple regression" was used for assessing the response of functional parameters of the respiratory system. **Results.** The analysis of one-factor and multi-factor regression models made it possible to identify both trigger factors of dust and technogenic air pollution and the synergistic effect of the influence of dominant factors. It has been shown that multifactorial reactions to technogenic impact manifest as altered blood oxygen saturation and carboxyhemoglobin level and thereby contribute to the development of respiratory failure. **Conclusion.** Patients with COPD exhibited increased bronchial resistance to the effect of the trigger factor (Pb – 1 hazard class) associated with high motorization of the city. The response of pulmonary gas exchange (SaO<sub>2</sub>) to Pb in the control group indicates prolonged exposure to toxic metals can cause developing respiratory failure even in the healthy population of the city.

*Key words: solid suspended air particles, toxic metals in the atmosphere, lung function, chronic obstructive pulmonary disease.*

Глобальные процессы роста городов формируют условия возрастающего воздействия техногенного загрязнения воздушной среды на здоровье человека, в которых особое значение приобретает влияние микровзвесей атмосферного воздуха на органы дыхания [1–4]. Так как верхние отделы респираторного тракта относятся к первичным защитным барьерам организма, активно реагирующим на микротоксиканты и токсичные металлы, заболевания верхних дыхательных путей имеют высокую распространенность среди населения городов [5, 6]. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к группе экологически зависимых болезней органов дыхания. Несмотря на то, что курение признается главным фактором риска развития ХОБЛ, длительное проживание в районах высокого техногенного загрязнения атмосферы может также способствовать развитию бронхиальной обструкции [5, 7]. Особенно патогенна субмикроскопическая пыль, долго находящаяся в воздухе во взвешенном состоянии, легко проникающая и задерживающаяся в легких [4, 8, 9]. Поэтому изучение экологической зависимости в формировании нарушений вентиляционной способности органов дыхания связано с оценкой качества функционирования и дифференциации газообмена в легких, вызывающих выраженную бронхообструкцию под влиянием пылевого загрязнения городского воздуха [4, 5, 10, 11]. Важное направление в исследовании занимает определение ответной реакции функциональных показателей органов дыхания на доминантное действие отдельных микровзвесей и токсичных металлов воздушной среды, способных вызвать эффект синергизма в развитии патологических процессов при ХОБЛ [12].

Целью исследования явилась оценка ответной реакции функциональных показателей органов дыхания на воздействие микровзвесей и токсичных металлов у больных ХОБЛ с применением регрессионных моделей.

#### Материалы и методы исследования

Загрязнение атмосферы города оценивали по аэрозольным взвесям твердых частиц, собранных в виде атмосферных осадков (снег) в точках отбора проб, расположенных в крупных жилых районах, где располагаются объекты загрязнения (автомобильные трассы с высоким трафиком, энергетические и промышленные объекты, расположенные в 200-800 м по преобладающей розе ветров). В качестве источника информации по загрязнению в расчетах использовались данные центра нанотехнологий Инженерной школы ДВФУ, представленные в открытом доступе [13]. Пылевые взвеси оценивали по процентному содержанию фракций (в диапазонах: 0-1, 1-10, 10-50, 50-100, 100-400, 400-700, >700 мкм) относительно общей массы твердых взвешенных частиц в пробе, а содержание абсорбированных токсичных металлов в воздухе (Pb, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) измерялось в мкг/л [2, 14]. Данные сопоставлялись с показаниями мониторинга гидрометслужбы города по загрязнению взвешенными частицами городской атмосферы на стационарных точках города [15].

За пятилетний период обследована функция внешнего дыхания (ФВД) у 60 больных ХОБЛ стабильного течения. Средний возраст пациентов составил 56,5±4,8 года. Диагноз ХОБЛ выставлен в соответствии с Глобальной инициативой по хронической обструктивной

болезни легких (GOLD-2019). Исследование осуществлялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) с одобрения локального Этического комитета на условиях добровольного информированного согласия. Критерии включения: пациенты с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести стабильного течения, курящие или бывшие курильщики, индекс курильщика не менее 10 пачка/лет, проживающие в г. Владивостоке более 5 лет. Критериями исключения были: тяжелая и крайне тяжелая степень тяжести ХОБЛ, обострение ХОБЛ, наличие бронхиальной астмы, тяжелые декомпенсированные заболевания внутренних органов. Все больные ХОБЛ получали базисную терапию длительно действующими м-холинолитиками. Контрольную группу составили 30 добровольцев, не курящих, без бронхолегочной патологии, средний возраст которых составил  $51,3 \pm 3,7$  года.

Состояние ФВД оценивалось на аппарате Master Screen Body (Care Fusion, Германия). Для определения степени тяжести ХОБЛ исследовали постбронходилатационные параметры: форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за первую секунду и их расчетное соотношение. С помощью бодиплетизмографии определяли бронхиальное сопротивление на вдохе ( $R_{in}$ ), выдохе ( $R_{ex}$ ), и общее сопротивление ( $R_{tot}$ ), а также статические легочные объемы и емкости. С помощью пульсоксиметра Mindray PM-60 (Китай) измерялось насыщение артериальной крови кислородом ( $SaO_2$ ). Концентрация  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе и содержание карбоксигемоглобина (%COHb) в крови измеряли при помощи портативного электрохимического анализатора MicroCO Meter (Великобритания).

Для анализа использовали модуль программы STATISTICA 8 «Множественная регрессия» (зависимая переменная «Y» (показатели ФВД) связывалась с совокупностью независимых переменных «X» (факторы среды)). Первоначально использовали однофакторную регрессию, с учетом, что один независимый фактор среды (X) влияет на результирующую переменную зависимых показателей ФВД (переменные Y). С целью определения адекватности уравнения линейной регрессии проводилось тестирование упрощенных подмоделей, использующих показатели – множественной регрессии R и статистической значимости результата (p). Выделение доминантных факторов проводили при использовании регрессионных связей, имеющих небольшие значения ( $R_{регр} > 0,25$ ), но с высокой статистической значимостью результата ( $p < 0,05$ ) и низкими значениями стандартной ошибки оценки (SEE). В результате были выделены доминантные и триггерные факторы внешнего воздействия на ФВД. В тех случаях, когда один показатель ФВД откликался на несколько доминантных факторов внешней среды, создавалась «общая модель», использующая «пошаговый» («step-wise») подход расчета множественной регрессии. Из

«общей модели» переменные удалялись по одному из совокупности независимых переменных до тех пор, пока изменения не становились статистически значимыми, то есть регрессией «наилучшего подмножества». Для тестирования полученных «лучших моделей» использовали показатели множественной регрессии R, F-статистика, коэффициент детерминации  $R^2$ , стандартная ошибка оценки регрессии (SEE) и статистическая значимость результата (p). На основании лучших регрессионных моделей были получены уравнения множественной регрессии, которые позволили оценить синергизм факторов загрязнения на ФВД больных ХОБЛ и пациентов контрольной группы. В случае получения достоверной однофакторной регрессионной модели, доминантные факторы воздействия принимались за триггерные.

### Результаты исследования

Стратегией отбора однофакторных регрессионных моделей явилось их тестирование, которое включало регрессии с  $R_{регр} > 0,25$ , имеющих повышенные значения F-статистики,  $p < 0,05$  и малую величину SEE ( $< 2,0$ ). В результате тестирования были выделены 10 ответных реакций 5 функциональных показателей органов дыхания (Y) на действие 7 факторов (X) загрязнения воздуха (табл. 1).

Полученные мультиответные реакции для показателей  $SaO_2$ , %COHb и  $R_{in}$  были использованы для определения «наилучшего подмножества» в общей многофакторной множественной регрессии. Были выделены 3 регрессионные модели «наилучшего подмножества» ответной реакции, которые имели приемлемые для данного исследования тестовые показатели – множественная регрессия R, F-статистика, стандартная ошибка регрессии (SEE) и статистическая значимость результата (p) (табл. 2).

Для сравнения аналогичная процедура расчетов была проведена в контрольной группе. Была зафиксирована статистически значимая ответная реакция  $SaO_2$  и %COHb почти на все токсичные металлы – Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Pb, однако ошибка оценки однофакторных регрессий для здорового населения оказалась достаточно высокой ( $SEE > 15,0$ ), поэтому полученные результаты были отклонены. Только влияние Pb на показатель  $SaO_2$  имело репрезентативное значение ( $R_{регр} = 0,47$ ;  $F = 6,25$ ;  $p = 0,02$ ;  $SEE = 0,26$ ).

### Обсуждение результатов исследования

Город Владивосток, административный центр Приморского края – один из самых автомобильных городов в России (свыше 500 машин на 1000 жителей). Количество автомобилей, передвигающихся по магистралям города, гораздо больше, чем позволяет их пропускная способность. В черте городе находится несколько энергетических объектов, мусоросжигательный завод и другие загрязняющие атмосферу предприятия, имеющие слабую систему очистки вы-

бросов и располагающиеся в селитебных районах города. Несмотря на то, что город находится у моря, в связи со сложностью гористого рельефа, формирующего аэродинамические особенности циркуляции атмосферы и высокой влажностью, в городе создаются непростые микроклиматические условия, которые не

справляются с процессом естественного самоочищения атмосферы. Поэтому во Владивостоке складывается порой сложная экологическая ситуация по загрязнению атмосферы техногенными выбросами, в особенности транспортными.

Таблица 1

**Однофакторные регрессионные связи доминантных факторов воздействия пылевых фракций и токсичных металлов на функциональные показатели органов дыхания больных ХОБЛ, проживающих в г. Владивостоке**

Показатели ФВД (Y)	Факторы загрязнения атмосферы (X)						
	0-1 мкм	100-400 мкм	400-700 мкм	Cu мкг/л	Ni мкг/л	Mn мкг/л	Pb мкг/л
SaO <sub>2</sub>	R=0,28 p=0,04 SEE=6,33	R=0,29 p=0,03 SEE=12,92		R=0,30 p=0,02 SEE=3,67			
%COHb	R=0,27 p=0,05 SEE=6,39		R=0,33 p=0,01 SEE=32,88		R=0,37 p=0,03 SEE=0,37		
R <sub>in</sub>						R=0,31 p=0,02 SEE=0,17	R=0,39 p=0,007 SEE=0,18
R <sub>ex</sub>							R=0,37 p=0,01 SEE=0,59
R <sub>tot</sub>							R=0,34 p=0,02 SEE=0,23

Таблица 2

**Регрессионная модель «наилучшего подмножества» ответной реакции функциональных показателей органов дыхания у больных ХОБЛ на воздействие пылевых фракций и токсичных металлов в воздухе г. Владивостока**

Факторы среды (X)	Показатель пульсоксиметрии (SaO <sub>2</sub> )			
100-400; Cu	Multiple R=0,42	F=5,62	p=0,006	SEE=1,81
	Карбоксигемоглобин (%COHb)			
0-1; 400-700	Multiple R=0,52	F=6,21	p=0,005	SEE=1,01
	Показатель бодиплетизмографии (R <sub>in</sub> )			
Mn; Pb	Multiple R=0,41	F=4,49	p=0,02	SEE=0,18

Анализ показал, что в условиях повышенного загрязнения воздуха пылевыми аэрозолями и токсичными металлами у пациентов с ХОБЛ формируются особенности ответной реакции органов дыхания [2, 3, 16]. После тестирования однофакторных регрессий, у больных ХОБЛ зарегистрирована реакция SaO<sub>2</sub> (насыщение артериальной крови кислородом), %COHb (содержание карбоксигемоглобина) и показателей, характеризующих бронхиальное сопротивление на вдохе (R<sub>in</sub>), выдохе (R<sub>ex</sub>) и общее бронхиальное сопротивление (R<sub>tot</sub>) (табл. 1). Доминантными факторами

внешнего воздействия явились микровзвеси в диапазонах 0-1, 100-400, 400-700 и токсичные металлы (Cu, Ni, Mn, Pb) (табл. 1). В результате, пылевые взвеси и токсичные металлы наиболее активно повлияли на легочный газообмен: показатели SaO<sub>2</sub> и %COHb. Причем снижение SaO<sub>2</sub> и увеличение %COHb характерно для пациентов с дыхательной недостаточностью при ХОБЛ [5, 7]. Показатели бронхиального сопротивления R, характеризующие бронхиальную обструкцию при ХОБЛ, отреагировали только на действие токсичных металлов (Mn, Pb) [11]. Количественный анализ реакций функ-



циональных показателей органов дыхания на доминантное влияние загрязнения воздуха показал повышенную активность на содержание токсичных металлов в атмосфере ( $R_{\text{регр}}=0,3-0,39$  при  $SEE=0,17-3,67$ ) (табл.1). На пылевые фракции доминантные реакции несколько снижены ( $R_{\text{регр}}=0,27-0,33$  при  $SEE=6,33-32,88$ ), что не позволяет сделать предположение о преимущественном действии каждого фактора в отдельности (табл. 1). В свою очередь, показатели бронхиального сопротивления ( $R_{\text{ex}}, R_{\text{tot}}$ ) отреагировали только на воздействие Pb ( $R_{\text{рег}}=0,34-0,37$ ;  $SEE=0,23-0,59$  при  $p=0,01-0,02$ ), в связи с чем Pb можно признать триггерным фактором неблагоприятного воздействия на ФВД при ХОБЛ (табл. 1). Основным источником повышенного содержания свинца в атмосфере Владивостока является высокий уровень автомобилизации города, использующего транспортные средства, достигшие предельного срока эксплуатации и работающие, как правило, на этилированном бензине [17]. Согласно данным литературы [18, 19] вдыхание транспортных выбросов, которые помимо Pb содержат соли других тяжелых металлов, способствует формированию нарушений функции легких и риску развития тяжелых форм заболеваний легких.

Формирование множественной модели регрессионной связи с дальнейшим поиском «наилучшего подмножества» позволил выявить синергизм в реакции показателей ( $\text{SaO}_2$ ; %COHb;  $R_{\text{in}}$ ) на действие 6 факторов загрязнения (0-1; 100-400; 400-700; Cu; Mn; Pb) (табл. 2). Так, показатель %COHb активно (Multiple  $R=0,52$ ) отреагировал на ультрамелкодисперсные (0-1 мкм) и крупнодисперсные фракции (400-700 мкм), которые в совокупности проникая в органы дыхания вызвали наибольшее патогенное действие, что способствует развитию дыхательной недостаточности при ХОБЛ (табл. 2). Полученные нами результаты подтверждают выводы В.Kamarehie et al. [4] и L.Paulin, N.Hansel [5] о высокой патогенности ультра и мелкодисперсных фракций твердых взвешенных частиц, глубоко проникающих в дыхательные пути, особенно у больных ХОБЛ. Действие среднедисперсных фракций (в диапазоне 100-400 мкм), с абсорбирующимися на них токсичными металлами (Cu), имели патогенный эффект совокупного влияния на процесс насыщения артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) (Multiple  $R=0,42$  при  $p=0,006$ ). Показатель  $R_{\text{in}}$  (бронхиальное сопротивление на вдохе) показал репрезентативный синергизм действия на ФВД двух токсичных металлов (Mn, Pb) (Multiple  $R=0,41$ ;  $F=4,49$ ;  $p=0,02$ ;  $SEE=0,18$ ), которые увеличивают бронхиальное сопротивление, тем самым снижают вентиляционную способность легких (табл. 2). Повышенное содержание Mn, Pb в городском воздухе связано с выбросами негазифицированных энергетических станций, сжиганием угля в котельных,

работой мусоросжигательного завода и наличием большого количества транспорта, использующего недорогое топливо при высоком износе автомобильных шин и деталей [15, 20]. В контрольной группе после тестирования однофакторных регрессий выделен Pb (1 класс вредности), как триггерный фактор, который подействовал на насыщение артериальной крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) здоровых лиц ( $R_{\text{регр}}=0,47$ ;  $SEE=0,26$ ;  $p=0,02$ ). Данная зависимость, объясняемая высоким уровнем загрязнения воздуха выхлопными выбросами автотранспорта, указывает на серьезную гигиеническую проблему г. Владивостока, которая снижает уровень здоровья и качество жизни даже здорового населения города.

Таким образом, применяемая стратегия анализа позволила установить особенности реакции функциональных показателей органов дыхания на воздействие воздушных микровзвесей и токсичных металлов у пациентов с ХОБЛ и здорового населения, проживающих в условиях повышенного загрязнения воздуха микротоксикантами. Ответная реакция, рассчитанная с помощью регрессионных моделей, оценивалась поэтапно с первоначальным выделением доминантных факторов воздействия, а затем выделялись множественные регрессионные модели связи, характеризующие мультифакторный синергизм влияния. Установлено, что синергические реакции техногенного воздействия активно отражаются на насыщении крови кислородом и содержании карбоксигемоглобина, снижение которого в первом случае, и увеличение – во втором, вызывают дополнительные нагрузки на органы дыхания, приводя к гипоксемии и развитию дыхательной недостаточности при ХОБЛ. У больных ХОБЛ отмечено увеличение бронхиального сопротивления на воздействие триггерного фактора (Pb – 1 класс вредности), содержание которого в городском воздухе напрямую связано с высоким уровнем загрязнения транспортными выбросами. Ответная реакция функциональных показателей органов дыхания в контрольной группе выявлена только со стороны показателя  $\text{SaO}_2$  на воздействие Pb с репрезентативными статистическими показателями регрессии, что говорит о возможности развития дыхательной недостаточности под влиянием токсичных металлов даже у здорового населения города.

#### **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 проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов В.А., Шереметьева У.М. Аэрозольные системы и их влияние на жизнедеятельность. Томск: Изд-во ТомГПУ, 2007. 136 с.
2. Веремчук Л.В., Янькова В.И., Виткина Т.И., Барскова Л.С., Голохваст К.С. Формирование загрязнения атмосферного воздуха города Владивостока и его влияние на распространение болезней органов дыхания // Сибирский научный медицинский журнал. 2015. Т.35 №4. С.55–61. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24038836>
3. Веремчук Л.В., Янькова В.И., Виткина Т.И., Голохваст К.С., Барскова Л.С. Загрязнение атмосферы урбанизированной территории как системный процесс взаимодействия факторов окружающей среды // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №3(61). С.35–42. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23754629>
4. Kamarehie B., Ghaderpoori M., Jafari A., Karami M., Mohammadi A., Azarshab K., Ghaderpoury A., Noorizadeh N. Estimation of health effects (morbidity and mortality) attributed to PM10 and PM2.5 exposure using an Air Quality model in Bukan city, from 2015-2016 exposure using air quality model // Environ. Health Eng. Manag. J. 2017. Vol.4, Iss.3. P.137–142. <https://doi.org/10.15171/EHEM.2017.19>
5. Paulin L., Hansel N. Particulate air pollution and impaired lung function // F1000Research. 2016. Vol.5. Article number: 201. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7108.1>
6. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. Impact of atmospheric microparticles and heavy metals on external respiration function of urbanized territory population // Rus. Open Med. J. 2017. Vol.6, Iss.4. Article number: e0402. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2017.0402>
7. Kim K.-H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter // Environ. Int. 2015. Vol.74. P.136–143. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.005>
8. Леванчук А.В. Загрязнение окружающей среду продуктами эксплуатационного износа автомобильно-дорожного комплекса // Гигиена и санитария. 2014. Т.93, №6. С.17–21. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22804033>.
9. Veremchuk L.V., Tsarouhas K., Vitkina T.I., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Rakitskii V.N., Sidletskaya K.A., Tsatsakis A., Golokhvast K.S. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory // Environ. Pollut. 2018. Vol.235. P.489–496. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.122>
10. Симонова И.Н., Антонюк М.В. Роль техногенного загрязнения окружающей среды в развитии бронхолегочной патологии // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. №1(59). С.14–20. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22614727>
11. Fang X, Fang B, Wang C, Xia T, Bottai M, Fang F. Relationship between fine particulate matter, weather condition and daily non-accidental mortality in Shanghai, China: A Bayesian approach // PLoS One. 2017. Vol.12, Iss.11. Article number: e0187933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187933>
12. Sah D., Verma P.K., Kandikonda M.K., Lakhani A. Pollution characteristics, human health risk through multiple exposure pathways, and source apportionment of heavy metals in PM10 at Indo-Gangetic site // Urban Climate. 2019. Vol.27. P.149–162. <https://doi.org/10.1016/j.uclim.2018.11.010>
13. Голохваст К.С. Атмосферные взвеси городов Дальнего Востока. Владивосток: ДВФУ, 2013. 178 с. ISBN 978-5-7444-3244-7
14. Янькова В.И., Гвозденко Т.А., Голохваст К.С., Чайка В.В., Городный В.А. Гранулометрический анализ атмосферных взвесей экологически благополучного и неблагополучного районов Владивостока // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №2(56). С.62–66. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21759857>
15. ФГБУ «Приморское УГМС» URL: <https://primogoda.ru/news/ecology>; <https://primogoda.ru/weather/vladivostok/today>
16. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents // Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. Vol.2015. Article ID 412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>
17. Третьяк Л.Н., Вольнов А.С., Косых Д.А. Состав и концентрации твердых частиц в отработавших газах как критерии технического состояния двигателей внутреннего сгорания // Фундаментальные исследования. 2015. №2-21. С.4625–4634. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38041>
18. Голохваст К.С., Чернышев В.В., Угай С.М. Выбросы автотранспорта и экология человека (обзор литературы) // Экология человека. 2016. №1. С.9–14. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-1-9-14>
19. Qiao M., Cai C., Huang Y., Liu Y., Lin A., Zheng Y. Characterization of soil heavy metal contamination and potential health risk in metropolitan region of northern China // Environ. Monit. Assess. 2011. Vol.172, Iss.1-4. P.353–365. <https://doi.org/10.1007/s10661-010-1339-1>
20. Коровина Е.В., Иванова Л.А., Лебедева Ю.А., Фролова О.В. Основные закономерности аккумуляции и трансформации тяжёлых металлов в почвогрунте придорожных зон // Фундаментальные исследования. 2011. №12-1. С.124–128. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28862>

## REFERENCES

1. Arkhipov V.A., Sheremet'eva U.M. Aerosol systems and their impact on vital activity. Tomsk: Tomsk State Pedagogical University; 2007 (in Russian).
2. Veremchuk L.V., Yan'kova V.I., Vitkina T.I., Barskova L.S., Golokhvast K.S. The development of atmospheric air pollution in city and its impact on respiratory morbidity. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2015; 35(4):55–61 (in Russian). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24038836>
3. Veremchuk L.V., Yan'kova V.I., Vitkina T.I., Golokhvast K.S., Barskova L.S. The atmospheric pollution in urbanized territories as a system process of the interaction of environmental factors. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical Ecology. Science* 2015; (3):35–42 (in Russian). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23754629>
4. Kamarehie B., Ghaderpoori M., Jafari A., Karami M., Mohammadi A., Azarshab K., Ghaderpoury A., Noorizadeh N. Estimation of health effects (morbidity and mortality) attributed to PM10 and PM2.5 exposure using an Air Quality model in Bukan city, from 2015-2016 exposure using air quality model. *Environ. Health Eng. Manag. J.* 2017; 4(3):137–142. <https://doi.org/10.15171/EHEM.2017.19>
5. Paulin L., Hansel N. Particulate air pollution and impaired lung function. *F1000Research* 2016, 5(F1000 Faculty Rev):201. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7108.1>
6. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. Impact of atmospheric microparticles and heavy metals on external respiration function of urbanized territory population. *Rus. Open Med. J.* 2017; 6(4):e0402. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2017.0402>
7. Kim K.-H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ. Int.* 2015; 74:136–143. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.005>
8. Levanchuk A.V. Environmental pollution by products of wear and tear automobile-road complex. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation* 2014; 93(6):17–21 (in Russian). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22804033>
9. Veremchuk L.V., Tsarouhas K., Vitkina T.I., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Antonyuk M.V., Rakitskii V. N., Sidletskaya K.A., Tsatsakis A., Golokhvast K.S.. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. *Environ. Pollut.* 2018; 235:489–496. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.122>
10. Simonov I.N., Antonyuk M.V. Role of industrial air pollution in growth of bronchopulmonary pathology. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical Ecology. Science* 2015; (1):14–20 (in Russian). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22614727>
11. Fang X, Fang B, Wang C, Xia T, Bottai M, Fang F. Relationship between fine particulate matter, weather condition and daily non-accidental mortality in Shanghai, China: A Bayesian approach. *PLoS One* 2017; 12(11):e0187933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187933>
12. Sah D., Verma P.K., Kandikonda M.K., Lakhani A. Pollution characteristics, human health risk through multiple exposure pathways, and source apportionment of heavy metals in PM10 at Indo-Gangetic site. *Urban Climate* 2019; 27:149–162. <https://doi.org/10.1016/j.uclim.2018.11.010>
13. Golokhvast K. S. Atmospheric suspensions of the cities of the Far East. Vladivostok: Far Eastern Federal University; 2013 (in Russian). ISBN 978-5-7444-3244-7
14. Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S., Chaika V.V., Gorodnyi V.A. Granulometric analysis of atmospheric particles from environmentally favorable and problematic areas of Vladivostok. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical Ecology. Science* 2014; (2):62–66 (in Russian). Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21759857>
15. Primorsky Department of Hydrometeorology and Environmental Monitoring. Available at: <https://primogoda.ru/news/ecology>; <https://primogoda.ru/weather/vladivostok/.today> (n Russian).
16. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport residents. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>
17. Tretyak L.N., Volnov A.S., Kosykh D.A. Composition and concentration of particulate matter in the exhaust gases as a criterion of technical state of internal combustion engines. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research* 2015; (2 Pt21):4625–4634 (in Russian). Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38041>
18. Golokhvast K.S., Chernyshev V.V., Ugay S.M. Car exhausts and human ecology (Literature review) // *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)* 2016; (1):9–14 (in Russian). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2016-1-9-14>
19. Qiao M., Cai C., Huang Y., Liu Y., Lin A., Zheng Y. Characterization of soil heavy metal contamination and potential health risk in metropolitan region of northern China. *Environ. Monit. Assess.* 2011; 172(1–4):353–365. <https://doi.org/10.1007/s10661-010-1339-1>

20. Korovina E.V., Ivanova L.A., Lebedeva Y.A., Frolova O.V. The basic laws of accumulation and transformation of heavy metals in soils wayside area. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental research* 2011; (12 Pt1):124–128 (in Russian). <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28862>

**Информация об авторах:**

**Татьяна Исааковна Виткина**, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>; e-mail: [tash30@mail.ru](mailto:tash30@mail.ru)

**Людмила Васильевна Веремчук**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <http://orcid.org/0000-0001-6372-6560>; e-mail: [veremchuk\\_lv@mail.ru](mailto:veremchuk_lv@mail.ru)

**Татьяна Александровна Гвозденко**, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: [vfdnz@mail.ru](mailto:vfdnz@mail.ru)

**Елена Евгеньевна Минеева**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: [elmineeva@yandex.ru](mailto:elmineeva@yandex.ru)

**Author information:**

**Tatiana I. Vitkina**, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>; e-mail: [tash30@mail.ru](mailto:tash30@mail.ru)

**Lyudmila V. Veremchuk**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <http://orcid.org/0000-0001-6372-6560>; e-mail: [veremchuk\\_lv@mail.ru](mailto:veremchuk_lv@mail.ru)

**Tatiana A. Gvozdenco**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: [vfdnz\\_nch@mail.ru](mailto:vfdnz_nch@mail.ru)

**Elena E. Mineeva**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Functional Diagnostics Doctor, Pulmonologist, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: [elmineeva@yandex.ru](mailto:elmineeva@yandex.ru)

Поступила 27.07.2021  
Принята к печати 28.08.2021

Received July 27, 2021  
Accepted August 28, 2021

УДК 616.24-008.811.6-036.12:612.22:613.64

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-53-61

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ КЛИМАТО-ТЕХНОГЕННОЙ СРЕДЫ

Л.В.Веремчук, Т.И.Виткина, Е.Е.Минеева, М.В.Антонюк

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Внешнему дыханию принадлежит важная роль в адаптации организма к условиям внешней среды. Поэтому изучение процессов воздействия климато-техногенных факторов на органы дыхания человека является актуальной проблемой современности. **Цель.** Прогнозирование динамики показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) под влиянием изменения качественного состояния климато-техногенной среды г. Владивостока. **Материалы и методы.** Обследованы 177 человек, в том числе 45 пациентов с ХОБЛ лёгкой степени тяжести, 50 больных ХОБЛ средней степени тяжести, 45 пациентов с тяжелой ХОБЛ, 37 здоровых добровольцев включены в контрольную группу. Исследование ФВД проводилось методом спирометрии. Для анализа использовали регрессионные модели, оценивающие активность и интенсивность компенсаторной и патогенной реакции показателей ФВД на воздействие 28 климато-техногенных факторов городской среды. **Результаты.** В результате расчетов были отобраны  $R_{\text{функ}}$  (при  $p < 0,05$ ) на воздействие 11 триггерных факторов среды. Проведён поиск оптимальной множественной регрессионной модели ( $R_{\text{регр}} = 0,69$ ;  $F = 7,1$ ;  $p = 0,001$ ), которая характеризовала ответ показателя  $Y_i$  (ОФВ<sub>1</sub>) на действие  $X_1$  («плотности автомобильных дорог») и  $X_2$  («температуры воздуха»). Подстановка значений  $X_1$ ,  $X_2$  позволила сформировать номограмму расчетных данных ( $Y_i$ ). **Заключение.** Различие ответной реакции ФВД на техногенную и климатическую среду позволило оценить воздействие внешних факторов с позиции ее патогенности и саногенности. Согласно полученной регрессионной модели установлено, что в г. Владивостоке наиболее благоприятные внешние нагрузки отмечаются при температуре  $> 5^\circ\text{C}$  (ОФВ<sub>1</sub>  $> 80\%$ ), однако при максимальной «плотности автомобильных дорог», показатель падает (ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 60\%$ ). Полученная номограмма позволяет прогнозировать динамику показателя ОФВ<sub>1</sub> у населения с ХОБЛ, проживающего в разных экологических условиях, в зависимости от изменения температуры воздуха. Своевременное проведение лечебно-профилактических мероприятий позволит снизить риск прогрессирования ХОБЛ в условиях городской среды.

**Ключевые слова:** техногенное загрязнение атмосферного воздуха, неблагоприятные климатические условия, климато-техногенная среда, прогнозирование, функция внешнего дыхания, заболевания органов дыхания, хроническая обструктивная болезнь легких.

## PREDICTING THE RESPONSE OF THE LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF CLIMATE-TECHNOGENIC FACTORS

L.V.Veremchuk, T.I.Vitkina, T.T.Mineeva, M.V.Antonyuk

### Контактная информация

Людмила Васильевна Веремчук, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: veremchuk\_lv@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Lyudmila V. Veremchuk, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: veremchuk\_lv@mail.ru

### Для цитирования:

Веремчук Л.В., Виткина Т.И., Минеева Е.Е., Антонюк М.В. Прогнозирование ответной реакции функции внешнего дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при воздействии факторов климато-техногенной среды // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.53–61. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-53-61

### For citation:

Veremchuk L.V., Vitkina T.I., Mineeva E.E., Antonyuk M.V. Predicting the response of the lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease under the influence of climate-technogenic factors. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):53–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-53-61

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

**SUMMARY. Introduction.** Lung function plays an important role in the adaptation to environmental conditions. Therefore, the study of the processes of influence of climatic and technogenic factors on the human respiratory organs is an urgent problem of our time. **Aim.** To predict the dynamics of lung function indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) under the influence of changes in the qualitative state of the climatic and technogenic environment of Vladivostok. **Materials and methods.** 177 people were examined: of them 45 patients with mild COPD, 50 with moderate COPD, 45 with severe COPD, 37 healthy volunteers were included in the control group. The study of the lung function was carried out by the spirometry. For the analysis, we used regression models that assess the activity and intensity of the compensatory and pathogenic response of the lung function indicators to the impact of 28 climatic and technogenic factors of the urban environment. **Results.** As a result of calculations,  $R_{\text{func}}$  (at  $p < 0.05$ ) was selected for the impact of 11 trigger factors of the environment. The search for the optimal multiple regression model ( $R_{\text{regr}} = 0.69$ ;  $F = 7.1$ ;  $p = 0.001$ ), which characterized the response of the indicator  $Y_i$  ( $FEV_1$ ) to the action of  $X_i$  (“road density”) and  $X_2$  (“air temperature”), was carried out. Substitution of the values  $X_1$ ,  $X_2$  made it possible to form a nomogram of the calculated data ( $Y$ ). **Conclusion.** The difference in the response of lung function to the technogenic and climatic environment made it possible to assess the impact of external factors from the standpoint of its pathogenicity and sanogenic power. According to the obtained regression model, it was found that in Vladivostok, the most favorable external loads are observed at temperatures  $> 5^\circ\text{C}$  ( $FEV_1 > 80\%$ ), however, at the maximum “road density”, the indicator falls ( $FEV_1 \leq 60\%$ ). The resulting nomogram makes it possible to predict the dynamics of the  $FEV_1$  in the patients with COPD living in different environmental conditions, depending on the change in air temperature. Timely implementation of medical and preventive measures will reduce the risk of COPD progression in an urban environment.

*Key words:* technogenic pollution of atmospheric air; unfavorable climatic conditions, climatic and technogenic environment, forecasting, lung function, respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary disease.

Рост распространения заболеваний органов дыхания в городской среде во многом определяется сочетанием высокого уровня техногенного загрязнения атмосферного воздуха и неблагоприятных климатических условий [1–5].

Органам дыхания принадлежит значительная роль в адаптации организма к условиям внешней среды. С одной стороны, система внешнего дыхания стоит на страже постоянства внутренней среды, когда даже незначительные изменения ее деятельности приводят к сдвигу гомеостаза, а с другой стороны даже при небольшой мышечной работе функциональные параметры могут варьировать [6–9]. Поэтому изучение процессов воздействия климато-техногенных факторов среды на органы дыхания человека является актуальной гигиенической проблемой современности.

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое постоянно прогрессирует, ухудшая работу лёгких и приводя к хронической дыхательной недостаточности [3, 10, 11]. Многолетнее воздействие на органы дыхания токсикантов воздушной среды (газовые компоненты, пылевые и токсичные металлы) в неблагоприятных климатических условиях поддерживает воспалительные процессы, вызывая прогрессирующее сужение бронхов и разрушение альвеол лёгких [5, 12].

Механизм ответной реакции функции внешнего дыхания (ФВД) на климато-техногенное воздействие имеет сложную структуру в связи с многофакторностью и многофункциональностью среды [13]. Различные источники загрязнения городской среды (автомобильный транспорт, энергетические и промыш-

ленные объекты) обеспечивают накопление в атмосферном воздухе множество техногенных загрязнителей, которые на фоне региональных климатических особенностей вызывают не только формирование, но и прогрессирование многих бронхолегочных заболеваний, включая ХОБЛ [6, 8, 9, 14]. Сложный пересеченный рельеф г. Владивостока с неравномерной аэродинамической ситуацией воздушных потоков, формирует на фоне регионального климата патогенные условия функционирования внешнего дыхания человека.

В условиях г. Владивостока на фоне дальневосточного морского муссонного климата с повышенной влажностью атмосферы отмечается высокий уровень техногенного загрязнения воздуха, которые в совокупности вызывают частые риски обострения ХОБЛ у населения города [12].

Целью исследования явилось прогнозирование динамики показателей ФВД у пациентов с ХОБЛ под влиянием изменения качественного состояния климато-техногенной среды г. Владивостока.

#### Материалы и методы исследования

Для изучения климатических условий города использовались данные Приморского Гидрометеостанции (2008-2019 гг), учитывающие суточные колебания по 8 климатическим параметрам (температура воздуха, скорость и направление ветра, влажность, осадки, атмосферное давление и др.), на основании величины которых рассчитывалась активность ответной реакции ФВД [15].

Качество воздушной среды (взвешенные вещества, диоксиды азота и серы, оксиды азота и углерода, ам-

миак, формальдегид и др.) оценивали на основе мониторинговых данных по шести стационарным постам наблюдения ФГБУ «Приморским УГМС» и ФБУЗ «Центром гигиены и эпидемиологии в Приморском крае» за период 2008-2019 гг [15]. Исходя из того, что общее загрязнение окружающей среды влияет на качество атмосферы города, использовали косвенные показатели. Суммарный показатель загрязнения (СПЗ), характеризующий уровень загрязнения почв, оказывает негативное действие на контактирующие среды и объекты. В зависимости от плотности, характера, этажности селитебной застройки формируются условия скопления вредных для здоровья человека токсичных элементов, поэтому рассчитывали показатель «плотности селитебной застройки» (% площади) на 1 км<sup>2</sup> городской территории. Для г. Владивостока наиболее актуальной является проблема высокого уровня автомобилизации населения (>600 автомобилей на 1000 населения города) при недостаточном количестве и качестве дорог. Поэтому нами был введен показатель «плотности автомобильных дорог» (Sd/км<sup>2</sup>), который определялся на основании соотношения площади дорог на 1 км<sup>2</sup> района проживания населения города. Данный показатель косвенно характеризовал степень загрязнения атмосферы выбросами автотранспорта в диапазоне от 0-1,0, где значение 0 означало отсутствие загрязнения автотранспортом, а приближение к 1 – максимальному загрязнению территории [16].

В г. Владивостоке за период 2008-2019 гг были обследованы 177 человек, проживающих в городе более 5 лет. Обследованы 177 человек, в том числе 45 пациентов с ХОБЛ лёгкой степени тяжести, 50 больных ХОБЛ средней степени тяжести, 45 пациентов с тяжелой ХОБЛ, 37 здоровых добровольцев включены в контрольную группу. Диагноз верифицировали на основании данных анамнеза, объективного осмотра, спирометрии с выполнением бронхолитического теста, лабораторного исследования в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких и GOLD. У всех больных было стабильное течение ХОБЛ, вне обострения. Исследование ФВД проводилось на аппарате Master Screen Body (Care Fusion, Германия). Для определения степени нарушения бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ исследовали следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и их расчетное соотношение (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ).

Для обработки данных использовали регрессионные модели, оценивающие вероятность развития и прогрессирования обструктивных нарушений при ХОБЛ в условиях воздействия 28 факторов климато-техногенной городской среды.

Использование регрессионных зависимостей позволило предсказывать значения зависимых перемен-

ных  $Y_i$  при влиянии на них факторов климато-техногенной среды, как независимых переменных  $X_i$ . Алгоритм расчета имел три этапа. На первом этапе рассматривалась простая линейная регрессия, оценивающая функциональную парную связь ( $Y_i=f(X_i)$ ), предсказывающая значения зависимой переменной  $Y_i$  относительно величин независимой переменной  $X_i$ . Применяя метод итерации, были отобраны только те функциональные связи ( $Y_i=f(X_i)$ ), которые имели репрезентативную зависимость ( $R_{\text{функ}} > 0,4$  при  $p < 0,05$ ). Выделение триггерных факторов проводили на основе анализа активности (количество реакций при  $p < 0,05$ ) и интенсивности – величины ответной реакции ( $R_{\text{функ}} > 0,4$ ). На втором этапе отобранные триггерные факторы внешнего воздействия были использованы для расчета множественной регрессии ( $R_{\text{регр}}$ ). В результате была выделена одна множественная регрессионная зависимость, которая имела наибольшее значение  $R_{\text{регр}}$ , F-критерий и высокую статистическую значимость результата. На третьем этапе в полученную формулу множественной регрессии подставляли различные значения внешних факторов ( $X_i$ ), получая различные значения показателя  $Y_i$ . На основании полученных значений ( $Y_i$ ) была составлена номограмма, позволяющая прогнозировать изменение значения  $Y_i$  в зависимости от колебания величин  $X_i$ .

### Результаты исследования

Выделение наиболее активных (триггерных) факторов воздействия внешней среды на показатели ФВД (ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) основывалось на расчете функциональных связей для четырех групп обследования (здоровые и ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени тяжести). В результате расчетов были отобраны  $R_{\text{функ}}$  (при  $p < 0,05$ ) на воздействие 11 климато-техногенных факторов (табл. 1).

Анализ данных таблицы 1 показал различие характера, активности и интенсивности воздействия среды на показатели ФВД. Очевидное различие отмечается для факторов техногенной и климатической среды. Так, влияние техногенных факторов активизируется в зависимости от тяжести течения заболевания, количество ответных реакций ОФВ<sub>1</sub> (7 функциональных связей) превышает количество реакций ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (4 связи). Отмечено нарастание напряжения работы системы внешнего дыхания у больных ХОБЛ. Так, при ХОБЛ легкой степени  $R_{\text{функ}}$  составляет 0,4-0,45, при ХОБЛ средней степени тяжести – 0,4-0,54, при тяжелой ХОБЛ – 0,6-0,69. При выделении триггерных факторов техногенного загрязнения на показатели ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ установлено максимальное патогенное действие параметра «плотность автомобильных дорог» (4 реакции и  $R_{\text{функ}} = 0,69$  при  $p = 0,001$ ). На втором месте у больных ХОБЛ по активности и интенсивности негативной реакции факторы «диоксид азота в воздухе» и «СПЗ» (по 2 реакции  $R_{\text{функ}} = 0,4-0,6$ ).

Таблица 1

Функциональная связь показателей ФВД с триггерными факторами климато-техногенной среды при ХОБЛ разной степени тяжести ( $R_{\text{функ}}$  – функциональная регрессионная связь /  $p$  – статистическая значимость связи)

Факторы среды	Здоровые лица ( $R_{\text{функ}}/p$ )		ХОБЛ легкой степени тяжести ( $R_{\text{функ}}/p$ )		ХОБЛ средней степени тяжести ( $R_{\text{функ}}/p$ )		ХОБЛ тяжелой степени тяжести ( $R_{\text{функ}}/p$ )	
	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ
<i>Техногенное воздействие</i>								
СПЗ – суммарный показатель загрязнения, % площади			0,45 /0,03		0,53 /0,05			
Плотность селитебной застройки, % площади						0,45 /0,02		
Плотность автомобильных дорог, % площади			0,48 /0,02		0,54 /0,04		<b>0,69</b> <b>/0,001</b>	0,64 /0,01
Взвешенные вещества в воздухе, мкг/м <sup>3</sup>								0,64 /0,01
Диоксид азота в воздухе, мг/м <sup>3</sup>				0,4 /0,02			0,6 /0,04	
Оксид углерода в воздухе, мг/м <sup>3</sup>					0,4 /0,03			
<i>Климатическое воздействие</i>								
Направление ветра, румб	0,64 /0,006			0,54 /0,03				0,56 /0,04
Скорость ветра, м/с	0,52 /0,008		0,46 /0,04		0,46 /0,04			
Влажность воздуха, %	0,52 /0,02		0,53 /0,03					
Давление воздуха, гПа	0,54 /0,02	0,44 0,03						
Температура воздуха, Т°С	<b>0,68</b> <b>/0,002</b>	0,67 /0,008	0,63 /0,005	0,56 /0,04		0,62 /0,01		

Несколько иной механизм ответной реакции показателей ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ отмечается при воздействии климатических факторов. Выявлено значительное количество реакций у здоровых пациентов и больных ХОБЛ легкой степени тяжести (ОФВ<sub>1</sub> – 8; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 4). При прогрессировании заболевания (ХОБЛ средней степени тяжести и тяжелой ХОБЛ) количество реакций резко снижается (ОФВ<sub>1</sub> – 1 реакция; ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – 2 реакции) (табл. 1). Анализ активности и интенсивности пофакторного действия метеопараметров показал связь ФВД с температурой воздуха (5 реакций,  $R_{\text{функ}}=0,68$  при  $p=0,002$ ). По активности связи выделяются климатические факторы, связанные с циркуляцией атмосферы (направление и скорость ветра – по 3 реакции). Анализ показал широкий спектр ответной реакции системы ФВД на кли-

мато-техногенное воздействие, без ярко выраженного преимущественного влияния монофакторов.

Прогнозирование изменения величин показателей ФВД при колебании значений триггерных факторов климато-техногенной среды проводилось в два этапа. Вначале проведен поиск эффективной регрессионной модели, которая имела бы наибольшую величину множественной регрессионной зависимости ( $R_{\text{регр}}$ ), при которой свободный член и все  $X_i$  имели  $p<0,05$ . Отбирались триггерные факторы внешнего воздействия, которые были использованы для расчета множественной регрессии ( $R_{\text{регр}}$ ). Используя итеративный подход расчета, была выделена наиболее эффективная и репрезентативная формула множественной регрессии с умеренной регрессионной связью ( $R_{\text{регр}}=0,69102$ ;  $F=7,099504$  и высокой статистической значимостью ре-



зультата  $p=0,001232$ ), которая характеризовала интегральный ответ показателя  $ОФВ_1$  на действие двух факторов климато-техногенной среды («плотность автомобильных дорог», «температура воздуха») для всех обследуемых групп:

$$Y_i = 71,04 - 32,62 \times X_1 - 1,5 \times X_2$$

где  $X_1$  – индекс плотности автомобильных дорог (Сд/км<sup>2</sup>),  $X_2$  – Т°С.

Далее в отобранную формулу множественной регрессии подставляли разные значения факторов  $X_1$ , соответствующие индексу от 0 до 0,6 и  $X_2$  (от -25°С до +25°С). В результате расчетных данных ( $Y_i$ ) была составлена номограмма, позволяющая прогнозировать изменение значения  $Y_i$  в зависимости от колебания величин  $X_1$  и  $X_2$  (табл. 2).

Таблица 2

**Номограмма колебания значений  $ОФВ_1$  (%) в зависимости от изменения температуры воздуха и плотности автомобильных дорог у пациентов с ХОБЛ, проживающих в климато-техногенных условиях г. Владивостока**

Индекс плотности автомобильных дорог ( $X_1$ )	Температура воздуха (Т°С), $X_2$										
	-25	-20	-15	-10	-5	0	5	10	15	20	25
0	33,5	47,0	48,5	56,0	63,5	71,0	78,5	86,0	93,5	101,0	108,5
0,1	30,3	43,8	45,3	52,8	60,3	67,8	75,3	82,8	90,3	97,8	105,3
0,2	27,0	40,5	42,0	49,5	57,0	64,5	72,0	79,5	87,0	94,5	102,0
0,3	23,8	37,3	38,8	46,3	53,8	61,3	68,8	76,3	83,8	91,3	98,8
0,4	20,5	34,0	35,5	43,0	50,5	58,0	65,5	73,0	80,5	88,0	95,5
0,5	17,2	30,7	32,2	39,7	47,2	54,7	62,2	69,7	77,2	84,7	92,2
0,6	14,0	27,5	29,0	36,5	44,0	51,5	59,0	66,5	74,0	81,5	89,0

*Примечание.* Насыщенный серый цвет – значения показателя  $ОФВ_1$  (<50%), соответствующие ХОБЛ тяжелой степени тяжести; умеренно насыщенный серый цвет –  $ОФВ_1$  (50-80%) при ХОБЛ средней степени тяжести; белый цвет –  $ОФВ_1$  (>80%) соответствует ХОБЛ легкой степени тяжести.

Представленные значения  $ОФВ_1$  в номограмме показали, что сочетание низких температур воздуха и высокий уровень загрязнения воздушной среды автомобильными выбросами может влиять на развитие обструктивных нарушений и прогрессирование ХОБЛ.

#### Обсуждение результатов исследования

Проблему оценки ответной реакции системы внешнего дыхания можно назвать одной из главной составляющей в процессе изучения механизма развития эколого-зависимых заболеваний респираторной системы [16]. Многочисленные мировые исследования в этом направлении в основном сосредоточены на изучении климатических и техногенных факторов по отдельности [1, 2, 4, 6, 9]. Однако в городской среде влияние загрязнения атмосферы на ФВД происходит на фоне действия характерных региональных климатических особенностей, создающих синергический эффект [9–11]. Поэтому в процессе изучения их совместного действия важной задачей становится выявление особенностей механизма ответной реакции респираторной системы, обуславливающей прогрессирование ХОБЛ.

Исходя из высокого уровня распространения бронхолегочных заболеваний в г. Владивостоке нами были проведены углубленные исследования в определении

триггеров внешнего воздействия и прогнозировании критериев, влияющих на тяжесть течения ХОБЛ [16]. Город Владивосток является административным центром Приморского края, поэтому здесь концентрируется не только людские ресурсы, но и промышленные, энергетические и др. хозяйственные объекты, загрязняющие окружающую среду. Высокий уровень автомобилизации города (>500 машин на 1000 жителей) вносит наибольший вклад в загрязнение воздуха транспортными выхлопами [15, 17]. В городе, расположенном на полуострове, на фоне морского муссонного климата с сезонными характеристиками (сильные ветра зимой, высокая влажность летом и др.) создаются характерные условия естественного самоочищения атмосферы, которые, в целом, не позволяют формироваться критической экологической ситуации [15, 16, 18]. Однако сложный расчлененный рельеф, локально плотная селитебная застройка формируют отдельные территории, где в воздушной среде максимально скапливаются взвешенные и токсичные аэрозоли, особенно вблизи автомобильных трасс и развязок, создавая патогенные условия с риском обострения заболеваний органов дыхания [8, 14].

В качестве маркеров ответной реакции респираторной системы при климато-техногенном воздействии использовали  $ОФВ_1$  и соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ , как

основные спирометрические показатели, отражающие степень бронхообструктивных нарушений. К тому же литературные данные свидетельствуют, что снижение  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  является независимым прогностическим признаком функциональных нарушений, в частности, у пожилых людей [10, 11].

Изучение ответной реакции респираторной системы позволило выделить триггерные факторы, как со стороны техногенной, так и климатической среды. Анализ активности и интенсивности ответной реакции показал четкое различие реакции ФВД на техногенную и климатическую среду, что позволило оценивать воздействие внешних факторов с позиции патогенности и саногенности.

Техногенная среда – это искусственная среда, приспособительные реакции организма человека к ее воздействию затруднены. Поэтому важной становится проблема установления критериев неблагоприятного действия, которые приводят к разработке гигиенических регламентаций [3, 4, 8]. Анализ результатов ответной реакции ФВД на загрязнение в г. Владивостоке показал, что у лиц, страдающих ХОБЛ, имеется наиболее активная реакция на техногенное воздействие, причем ее интенсивность увеличивается в зависимости от тяжести течения заболевания (табл. 1). Установленный тренд указывает на патогенность воздействия, особенно неблагоприятным является влияние транспортных выбросов на параметры системы внешнего дыхания больных ХОБЛ.

Воздействие климатических условий, как естественной среды обитания человека, характеризуется формированием компенсаторной защитной реакции, вызывающей тренирующий эффект действия на органы дыхания [7, 19]. Поэтому особенно эффективны приспособительные механизмы ФВД у здоровых добровольцев и больных ХОБЛ легкой степени тяжести (табл. 1). У больных ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести приспособительные механизмы выходят за пределы индивидуального диапазона адаптации, отсутствие у них компенсаторной реакции указывает на патогенность влияния климатических параметров [12]. Так, у больных тяжелой ХОБЛ ответная реакция показателей  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  полностью отсутствует, что свидетельствует о высокой патогенности климатических условий г. Владивостока при тяжелом течении заболевания.

Анализ активности и интенсивности ответной реакции ФВД на воздействие триггерных факторов выделил доминантное влияние температуры воздуха (табл. 1). В данном случае отклик на температуру воздуха для населения, проживающего в относительно мягком климате, может носить саногенный характер для здоровых лиц и больных ХОБЛ легкой степени тяжести, с выработкой активной компенсаторной реакции с тренирующим эффектом воздействия [3, 10, 11]. В то же время больные тяжелой ХОБЛ не формируют защитной реакции к температурному режиму даже в

условиях достаточно мягкого климата. Полученные результаты подтверждают мировые исследования по доминантному действию температуры воздуха на органы дыхания [1, 2, 19]. Для жителей г. Владивостока патогенное действие влажности воздуха хорошо отражено по показателю  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . Исходя из того, что высокая влажность воздуха в городе летом создает условия духоты, а зимой – снижение эффективной температуры  $T_c$ , патогенная реакция при тяжелой ХОБЛ вполне объяснима.

Прогнозирование изменения величины показателей ФВД при колебании значений триггерных факторов климато-техногенной среды проводилось в два этапа. Вначале отобранные триггерные факторы внешнего воздействия, представленные в таблице 1, были использованы для расчета множественной регрессии ( $R_{\text{регр}}$ ), характеризующей ответную реакцию показателей  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . Используя итеративный подход расчета, была выделена наиболее эффективная и репрезентативная формула множественной регрессии с умеренной регрессионной связью ( $R_{\text{регр}}=0,69$ ;  $F=7,1$  и высокой статистической значимостью результата  $p=0,001$ ), которая характеризовала интегральный ответ показателя  $ОФВ_1$  на действие двух факторов климато-техногенной среды («плотность автомобильных дорог», «температура воздуха»). Анализ коэффициентов регрессии независимых переменных в полученной формуле показал наибольшую величину коэффициента для показателя  $X_1=32,62$  (индекс плотности автомобильных дорог), что подтверждает мировые исследования в преобладающем патогенном действии автомобильных выбросов на органы дыхания человека [14, 16]. Патогенное влияние температуры воздуха (коэффициент регрессии  $X_2=1,5$ ) в г. Владивостоке, несмотря на мягкий климат, совпадает с мировыми исследованиями в вопросах изучения гиперреактивности дыхательных путей под влиянием экстремальных температур в условиях глобального изменения климата [7].

Далее, на основании подстановки различных величин  $X_1$  и  $X_2$ , которые фактически и гипотетически могут соответствовать условиям климато-техногенной среды г. Владивостока, мы получили номограмму изменения значений  $ОФВ_1$  в зависимости от колебания показателей  $X_1$  и  $X_2$  (табл. 2). Анализ показал: чем больше автомобильных дорог в районе проживания обследуемых пациентов и чем ниже температура воздуха в холодный период года, тем больше возникает вероятность утяжеления течения ХОБЛ. Даже при отсутствии дорог (благоприятная экологическая среда), низкие температуры воздуха  $T < -10^\circ\text{C}$  вызывают тяжелые нагрузки на ФВД ( $ОФВ_1 < 60\%$ ). Наиболее благоприятные эффекты отмечаются при температуре  $> 5^\circ\text{C}$ , однако при максимальной «плотности автомобильных дорог» ( $X_1=0,6$ ), отмечается снижение показателя  $ОФВ_1$  до низких значений  $< 60\%$ . Полученная номограмма позволяет прогнозировать колебания значений показателя  $ОФВ_1$  у населения, проживающего в разных

экологических условиях, в зависимости от изменения температуры воздуха. Поэтому, учитывая колебания триггерных факторов среды, необходимо своевременное проведение лечебно-профилактических мероприятий, которые позволят снизить риск прогрессирования ХОБЛ.

### Заключение

Прогнозирование динамики ответной реакции респираторной системы у больных ХОБЛ под влиянием колебания характеристик климато-техногенной среды г. Владивостока проводили по показателям, характеризующим степень обструктивных нарушений. Использование регрессионных моделей дало возможность выделить показатели-мишени. Наиболее чувствительной мишенью воздействия среды явился  $ОФВ_1$ . Анализ распределения активности и интенсивности ответной реакции  $ОФВ_1$  показал значительное различие по характеру действия искусственной (техногенной) и естественной (климатической) среды. Среди техногенных факторов наибольший «негативный пресс» на больных ХОБЛ оказывает загрязнение воздушной среды, связанное с «плотностью автомобильных дорог». Опреде-

ляющими факторами влияния на показатели ФВД явились температура, циркуляция атмосферы (направление и скорость ветра) и влажность воздуха. Множественная регрессионная зависимость позволила определять значения показателя  $ОФВ_1$ , в зависимости от изменения индекса «плотности автомобильных дорог» в районе проживания обследуемых пациентов и температуры воздуха. Установлено, что температуры воздуха ниже  $-10^{\circ}\text{C}$  и увеличение индекса «плотности автомобильных дорог» значительно влияют на снижение показателя  $ОФВ_1$  у населения г. Владивостока. Полученные результаты помогут выбирать оптимальные режимы контроля за течением ХОБЛ.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

### ЛИТЕРАТУРА

1. Analitis A., Michelozzi P., D'Ippoliti D., De'Donato F., Menne B., Matthies F., Atkinson R.W., Iñiguez C., Basagaña X., Schneider A., Lefranc A., Paldy A., Bisanti L., Katsouyanni K. Effects of heat waves on mortality: effect modification and confounding by air pollutants // *Epidemiology*. 2014. Vol.25, Iss.1. P.15–22. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31828ac01b>
2. Chan E.Y., Goggins W.B., Yue J.S., Lee P. Hospital admissions as a function of temperature, other weather phenomena and pollution levels in an urban setting in China // *Bull. World Health Organ*. 2013. Vol.91, Iss.8. P.576–584. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.113035>
3. DeVries R., Kriebel D., Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis // *COPD*. 2017. Vol.14, Iss.1. P.113–121. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1216956>
4. Hooper L.G., Young M.T., Keller J.P., Szpiro A.A., O'Brien K.M., Sandler D.P., Vedal S., Kaufman J.D., London S.J. Ambient Air Pollution and Chronic Bronchitis in a Cohort of U.S. Women // *Environ. Health Perspect*. 2018. Vol.126, Iss.2. Article number: 027005 <https://doi.org/10.1289/EHP2199>
5. Riggs D.W., Zafar N., Krishnasamy S., Yeager R., Rai S.N., Bhatnagar A., O'Toole T.E. Exposure to airborne fine particulate matter is associated with impaired endothelial function and biomarkers of oxidative stress and inflammation // *Environ. Res*. 2020. Vol.180: Article number: 108890. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108890>
6. Wang M., Aaron C.P., Madrigano J., Hoffman E.A., Angelini E., Yang J., Laine A., Vetterli T.M., Kinney P.L., Sampson P.D., Sheppard L.E., Szpiro A.A., Adar S.D., Kirwa K., Smith B., Lederer D.J., Diez-Roux A.V., Vedal S., Kaufman J.D., Barr R.G. Association Between Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Change in Quantitatively Assessed Emphysema and Lung Function // *JAMA*. 2019. Vol.322, Iss.6. P.546–556. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10255>
7. D'Amato G., Cecchi L., D'Amato M., Annesi-Maesano I. Climate change and respiratory diseases // *Respir. Rev*. 2014. Vol.23, Iss.132. P.161–169. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001714>
8. Padula A.M., Tager I.B., Carmichael S.L., Hammond S.K., Lurmann F., Shaw G.M. The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California // *Am. J. Epidemiol*. 2013. Vol.177, Iss.10. P.1074–1085. <https://doi.org/10.1093/aje/kws367>
9. Souza A., Fernandes W.A., Pavão H.G., Lastoria G., Albrez E.A. Potential impacts of climate variability on respiratory morbidity in children, infants, and adults // *J. Bras. Pneumol*. 2012. Vol.38, Iss.6. P.708–715. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000600005>
10. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Гельцер Б.И. Реактивность дыхательных путей при хронической обструктивной болезни легких. Владивосток: Дальнаука, 2006. 184 с.
11. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN 978-5-8044-1220-4.

12. Виткина Т.И., Веремчук Л.В., Григорьева Е.А., Гвозденко Т.А. Погодозависимость больных респираторной патологией на юге Приморского края // Региональные проблемы. 2018. Т.21. №3-1. С.22–25. [https://doi.org/10.31433/1605-220X-2018-21-3\(1\)-22-25](https://doi.org/10.31433/1605-220X-2018-21-3(1)-22-25)
13. Obradovich N., Fowler J.H. Climate change may alter human physical activity patterns // *Nature Human Behaviour*. 2017. Vol.1. Article number: 0097. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0097>
14. Weuve J., Kaufman J.D., Szpiro A.A., Curl C., Puett R.C., Beck T., Evans D.A., Mendes de Leon C.F. Exposure to Traffic-Related Air Pollution in Relation to Progression in Physical Disability among Older Adults // *Environ. Health Perspect*. 2016. Vol.124, Iss.7. P.1000–1008. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510089>
15. ФГБУ «Приморское УГМС» URL: <https://primogoda.ru/news/ecology>; <https://primogoda.ru/weather/vladivostok/today>
16. Веремчук Л.В., Черпак Н.А., Гвозденко Т.А., Волкова М.В. Влияние загрязнения воздушной среды на формирование уровней общей заболеваемости бронхолегочной патологией во Владивостоке // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2014. №1(55). С.4–8. URL: <http://yadi.sk/d/B5vWbL12NPosw>
17. Голохваст К.С. Атмосферные взвеси городов Дальнего Востока: монография / отв. ред. Н.К.Христофорова. Владивосток: Дальневост. федерал. ун-т. 2013. 178 с. ISBN 978-5-7444-3244-7
18. Доклад о состоянии окружающей природной среды Приморского края в 2008 году. Приморский край. Комитет охраны окружающей среды и природных ресурсов / под ред. М.Н.Бибикова, К.М.Кученко, С.А.Киселева. Владивосток: Дальпресс, 2010. 137 с.
19. Koskela H.O. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management // *Int. J. Circumpolar Health*. 2007. Vol.66, Iss.2. P.91–100. <https://doi.org/10.3402/ijch.v66i2.18237>

#### REFERENCES

1. Analitis A., Michelozzi P., D'Ippoliti D., De'Donato F., Menne B., Matthies F., Atkinson R.W., Iñiguez C., Basagaña X., Schneider A., Lefranc A., Paldy A., Bisanti L., Katsouyanni K. Effects of heat waves on mortality: effect modification and confounding by air pollutants. *Epidemiology* 2014; 25(1):15–22. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31828ac01b>
2. Chan E.Y., Goggins W.B., Yue J.S., Lee P. Hospital admissions as a function of temperature, other weather phenomena and pollution levels in an urban setting in China. *Bull. World Health Organ*. 2013; 91(8):576–584. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.113035>
3. DeVries R., Kriebel D., Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *COPD* 2017; 14(1):113–121. <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1216956>.
4. Hooper L.G., Young M.T., Keller J.P., Szpiro A.A., O'Brien K.M., Sandler D.P., Vedal S., Kaufman J.D., London S.J. Ambient Air Pollution and Chronic Bronchitis in a Cohort of U.S. Women. *Environ. Health Perspect*. 2018; 126(2):027005. <https://doi.org/10.1289/EHP2199>
5. Riggs D.W., Zafar N., Krishnasamy S., Yeager R., Rai S.N., Bhatnagar A., O'Toole T.E. Exposure to airborne fine particulate matter is associated with impaired endothelial function and biomarkers of oxidative stress and inflammation. *Environ. Res*. 2020; 180: 108890. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108890>
6. Wang M., Aaron C.P., Madrigano J., Hoffman E.A., Angelini E., Yang J., Laine A., Vetterli T.M., Kinney P.L., Sampson P.D., Sheppard L.E., Szpiro A.A., Adar S.D., Kirwa K., Smith B., Lederer D.J., Diez-Roux A.V., Vedal S., Kaufman J.D., Barr R.G. Association Between Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Change in Quantitatively Assessed Emphysema and Lung Function. *JAMA* 2019; 322(6):546–556. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10255>
7. D'Amato G., Cecchi L., D'Amato M., Annesi-Maesano I. Climate change and respiratory diseases. *Respir. Rev*. 2014; 23(132):161–169. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001714>
8. Padula A.M., Tager I.B., Carmichael S.L., Hammond S.K., Lurmann F., Shaw G.M. The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California. *Am. J. Epidemiol*. 2013. 177(10):1074–1085. <https://doi.org/10.1093/aje/kws367>
9. Souza A., Fernandes W.A., Pavão H.G., Lastoria G., Albrez E.A. Potential impacts of climate variability on respiratory morbidity in children, infants, and adults. *J. Bras. Pneumol*. 2012; 38(6):708–715. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000600005>
10. Kolosov V.P., Perelman J.M., Geltser B.I. Airway reactivity in chronic obstructive pulmonary disease. Владивосток: Dal'nauka; 2006 (in Russian).
11. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Владивосток: Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1220-4
12. Vitkina T.I., Veremchuk L.V., Grigorieva E.A., Gvozdenko T.A. Weather dependence of patients with respiratory pathology at the south of Primorsky krai. *Regional problems* 2018; 21(3-1):22–25. [https://doi.org/10.31433/1605-220X-2018-21-3\(1\)-22-25](https://doi.org/10.31433/1605-220X-2018-21-3(1)-22-25)
13. Obradovich N., Fowler J.H. Climate change may alter human physical activity patterns. *Nature Human Behaviour*

2017; 1:0097. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0097>

14. Weuve J., Kaufman J.D., Szpiro A.A., Curl C., Puett R.C., Beck T., Evans D.A., Mendes de Leon C.F. Exposure to Traffic-Related Air Pollution in Relation to Progression in Physical Disability among Older Adults. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124(7):1000–1008. <https://doi.org/10.1289/ehp.1510089>

15. Primorsky Department of Hydrometeorology and Environmental Monitoring. Available at: <https://primogoda.ru/news/ecology>; <https://primogoda.ru/weather/vladivostok/.today> (in Russian).

16. Veremchuk L.V., Cherpak N.A., Gvozdenko T.A., Volkova M.V. The impact of air pollution on formation of the overall incidence of bronchopulmonary pathology in Vladivostok. *Health. Medical ecology. Science* 2014; (1):4–8 (in Russian). Available at: <http://yadi.sk/d/B5vWbL12NPosw>

17. Golokhvast K.S. Urban atmospheric suspensions of the Russian Far East: monograph. Vladivostok: Far Eastern Federal University; 2013 (in Russian). ISBN 978-5-7444-3244-7

18. Report on the state of the environment in Primorsky Krai in 2008. Primorsky Krai. Environmental Protection and Natural Resources Committee. Vladivostok: Dal'press; 2010 (in Russian).

19. Koskela H.O. Cold air-provoked respiratory symptoms: the mechanisms and management. *Int. J. Circumpolar Health* 2007; 66(2):91–100. <https://doi.org/10.3402/ijch.v66i2.18237>

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

**Людмила Васильевна Веремчук**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <http://orcid.org/0000-0001-6372-6560>; e-mail: [veremchuk\\_lv@mail.ru](mailto:veremchuk_lv@mail.ru)

**Lyudmila V. Veremchuk**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <http://orcid.org/0000-0001-6372-6560>; e-mail: [veremchuk\\_lv@mail.ru](mailto:veremchuk_lv@mail.ru)

**Татьяна Исааковна Виткина**, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>; e-mail: [tash30@mail.ru](mailto:tash30@mail.ru)

**Tatiana I. Vitkina**, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <http://orcid.org/0000-0002-1009-9011>; e-mail: [tash30@mail.ru](mailto:tash30@mail.ru)

**Елена Евгеньевна Минеева**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: [elmineeva@yandex.ru](mailto:elmineeva@yandex.ru)

**Elena E. Mineeva**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Functional Diagnostics Doctor, Pulmonologist, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: [elmineeva@yandex.ru](mailto:elmineeva@yandex.ru)

**Марина Владимировна Антонюк**, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: [antonyukm@mail.ru](mailto:antonyukm@mail.ru)

**Marina V. Antonyuk**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: [antonyukm@mail.ru](mailto:antonyukm@mail.ru)

---

Поступила 16.11.2021

Принята к печати 30.11.2021

Received November 16, 2021

Accepted November 30, 2021

УДК 616.24/233-008.811.6-036.12:616-053.2

DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-62-73

## ХРОНИЧЕСКИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С СИНДРОМОМ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

В.К.Козлов<sup>1</sup>, О.А.Лебедько<sup>1,2</sup>, Н.В. Морозова<sup>2</sup>, С.В.Пичугина<sup>1</sup>, Е.И.Яковлев<sup>1</sup>, С.Г.Гандуров<sup>3</sup>, Г.П.Евсеева<sup>1</sup>,  
С.В.Супрун<sup>1</sup>, Е.Б.Наговицына<sup>1</sup>, Н.И.Кудерова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

<sup>3</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» имени А.К.Пиотровича Министерства здравоохранения Хабаровского края, 680003, г. Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Представлены результаты многолетних наблюдений детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с бронхообструктивным синдромом и плохо поддающимися стандартной терапии. Для оптимизации лечения необходимо точное определение нозологического варианта патологии, выявление основных причин формирования дизонтогенетических нарушений. **Цель.** Изучить основные нозологические варианты, клинико-диагностические критерии хронических обструктивных заболеваний легких у детей для обоснования индивидуального подхода к лечению и диспансерному наблюдению. **Материалы и методы.** Обследовано 148 детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции (кроме бронхиальной астмы и муковисцидоза) по разработанному нами дифференциально-диагностическому алгоритму, включающему анамнестические, клинические, функциональные, рентгенологические и морфологические методы исследования. **Результаты.** Основную группу из 148 наблюдений составили 73 ребенка (49,3%) с пороками развития легких с недостаточностью мышечно-эластического и хрящевого каркаса трахеи и бронхов, локальными пороками, с нарушением роста и развития легких, вызывающими бронхиальную обструкцию. Приобретенные варианты хронических обструктивных заболеваний легких у детей отмечены нами в виде хронического постпневмонического обструктивного бронхита (25,2%) и в исходе бронхолегочной дисплазии (11,5%), хронического облитерирующего бронхолита (6,1%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (0,7%). Приобретенные локальные формы обструкции (инородное тело, стенозы рубцового происхождения, опухоли) отмечены в 4,5% наблюдений. Наследственные заболевания легких, в том числе первичная цилиарная дискинезия, выявлены в 2,7% наблюдений. **Заключение.** Хронические обструктивные заболевания легких это различные по этиологии и патогенезу заболевания, которые возникают в раннем возрасте у детей с перинатальными расстройствами на фоне различных пороков развития легкого, бронхиальной дисплазии, тканевых пороков легкого и являются патоморфологической основой для дальнейшего формирования хронической обструктивной болезни легких у взрослых пациентов.

**Ключевые слова:** хронические обструктивные заболевания легких, нозологические варианты, диагностика, дети.

### Контактная информация

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, руководитель лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, директор Хабаровского филиала 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: Leoaf@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Olga A. Lebed'ko, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Director of the 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: Leoaf@mail.ru

### Для цитирования:

Козлов В.К., Лебедько О.А., Морозова Н.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Гандуров С.Г., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Наговицына Е.Б., Кудерова Н.И. Хронические бронхолегочные заболевания у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.62–73. DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-62-73

### For citation:

Kozlov V.K., Lebed'ko O.A., Morozova N.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Gandurov S.G., Evseeva G.P., Suprun S.V., Nagovitsyna E.B., Kuderova N.I. Chronic bronchopulmonary diseases in children with bronchial obstruction syndrome. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82): 62–73 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-62-73

## CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME

V.K.Kozlov<sup>1</sup>, O.A.Lebed'ko<sup>1,2</sup>, **N.V.Morozova<sup>2</sup>**, S.V.Pichugina<sup>1</sup>, E.I.Yakovlev<sup>1</sup>, S.G.Gandurov<sup>3</sup>, G.P.Evseeva<sup>1</sup>, S.V.Suprun<sup>1</sup>, E.B.Nagovitsyna<sup>1</sup>, N.I.Kuderova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>*Far Eastern State Medical University, 35 Murav'eva-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation*

<sup>3</sup>*Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich, 6 Progressivnaya Str., Khabarovsk, 680003, Russian Federation*

**SUMMARY. Introduction.** The results of long-term observations of children with chronic bronchopulmonary diseases occurring with bronchoobstructive syndrome and poorly responding to standard therapy are presented. To optimize treatment, it is necessary to accurately determine the nosological variant of the pathology, to identify the main causes of the formation of dysontogenetic disorders. **Aim.** To study the main nosological options and clinical and diagnostic criteria for chronic obstructive pulmonary diseases in children to justify an individual approach to treatment and follow-up. **Materials and methods.** 148 children with chronic bronchopulmonary diseases occurring with bronchial obstruction syndrome (excluding bronchial asthma and cystic fibrosis) were examined according to the differential diagnostic algorithm developed by us, including anamnestic, clinical, X-ray, functional and morphological methods. **Results.** The main group of 148 cases consisted of 73 children (49,3%) with lung malformations with insufficiency of the muscular-elastic and cartilaginous framework of the trachea and bronchi, local malformations, with impaired lung growth and development, causing bronchial obstruction. Acquired variants of chronic obstructive pulmonary diseases in children were noted by us in the form of chronic obstructive bronchitis (25.2%) and in the outcome of bronchopulmonary dysplasia (11.5%), chronic obliterating bronchiolitis (6.1%), gastroesophageal reflux disease (0.7%). Acquired local forms of obstruction (foreign object, scar stenosis, tumors) were noted in 4.5% of cases. Hereditary lung diseases, including primary ciliary dyskinesia, were detected in 2.7% of cases. **Conclusion.** Chronic obstructive pulmonary diseases are diseases of various etiology and pathogenesis that occur at an early age in children with perinatal disorders against the background of various lung malformations, bronchial dysplasia, lung tissue malformations and are the pathomorphological basis for the further formation of chronic obstructive pulmonary disease in adult patients.

*Key words: chronic obstructive lung diseases, nosological variants, diagnosis, children.*

Нами проведен ретроспективный анализ наблюдений детей с различными вариантами хронических неспецифических заболеваний лёгких, клинически протекающих с обструктивным синдромом. Речь идет о хронических обструктивных заболеваниях легких у детей (ХОЗЛ), о гетерогенной группе болезней. ХОЗЛ – собирательное понятие, объединяет различные по этиологии и патогенезу заболевания, с различной локализацией патологических изменений, вызывающих бронхиальную обструкцию.

Подавляющее число этих больных детей необоснованно наблюдалось с диагнозом «Бронхиальная астма», «Рецидивирующий бронхообструктивный синдром» с повторными пневмониями и рефрактерными к проводимой базисной терапии.

Быстро прогрессирующее клиническое течение ХОЗЛ, развитие необратимых патоморфологических изменений требуют возможно раннего распознавания конкретного нозологического варианта патологии, индивидуальной терапии, целью которой является устранение бронхиальной обструкции. Ведущий при ХОЗЛ симптомокомплекс бронхообструктивного синдрома не должен быть самодостаточным при постановке нозологического диагноза. Диагностику следует проводить по результатам комплексного обследования.

Цель исследования – изучить конкретные нозологические варианты хронических бронхолегочных забо-

леваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом у детей для обоснования индивидуального подхода к профилактике, лечению и диспансерному наблюдению.

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 148 детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции. В разработку не включены дети с бронхиальной астмой и муковисцидозом.

Для определения нозологического варианта ХОЗЛ нами использован дополненный дифференциально-диагностический алгоритм [1].

### Дифференциально-диагностический алгоритм хронических обструктивных заболеваний легких

- Анализ антенатального, перинатального и постнатального периодов жизни ребёнка;
- Рентгенологическое обследование;
- Ретроспективный анализ результатов предшествующего рентгенологического обследования;
- Анализ крови на атипичные возбудители, респираторные вирусы;
- Выявление и исключение атопии;
- Фиброгастроудоденоскопия с целью выявления и

исключения рефлюкс-индуцированной бронхолегочной патологии;

- Комплексное исследование функции внешнего дыхания;
- Бактериологическое исследование мокроты, лаважной жидкости;
- ЭКГ, ЭХО-кардиография;
- Потовый тест для исключения муковисцидоза;
- Бронхологические методы исследования (бронхоскопия с морфологическим исследованием биоптата слизистой оболочки бронхов, бронхография);
- Мультиспиральная компьютерная томография легких с виртуальной бронхоскопией и внутривенным болюсным контрастированием;
- Ангиография (по показаниям) сосудов легких;
- Трансторакальная биопсия легких с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата (по показаниям);
- Генетическое исследование (по показаниям).

Чрезвычайно важным явился анализ антенатального, перинатального и постнатального периодов жизни ребенка. Отягощенный акушерский, гинекологический и соматический анализ, наличие внутриутробной инфекции служат факторами риска нарушения онтогенеза и формирования пороков развития бронхолегочной системы у детей. Экологическое состояние среды обитания также влияет на частоту врожденных пороков развития. При оценке влияния неблагоприятных факторов внешней среды на состояние здоровья детей нами показано, что в районах с наличием критической характеристики экологического состояния территории, частота врожденных пороков развития у детей отмечается в 2,4 раза, а болезней органов дыхания – в 1,4 раза чаще по сравнению с районами условно удовлетворительного состояния территории [1, 2].

#### Результаты исследования и их обсуждение

Комплексное клиничко-инструментальное обследование 148 детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с выраженным синдромом бронхиальной обструкции, с использованием дифференциально-диагностического алгоритма позволило определить истоки формирования ХОЗЛ и уточнить конкретный нозологический вариант данной патологии [3–5]. Основную группу наблюдений (49,3%) составили больные дети с распространенными пороками развития бронхолегочной системы, с недостаточностью мышечно-эластического и хрящевого каркаса трахеи и бронхов, и локальными типами изменений, вызывающими обструкцию – трахеобронхиальными стенозами, кистами, трахеопищеводными свищами, кардиоваскулярными аномалиями с компрессией трахеи (Q32–Q343). К этой группе мы также отнесли пациентов с нарушением роста и развития легких в виде легочной гипоплазии [6], у которых, наряду с дефектами развития анатомических структур,

формированием интерстициальных процессов в легких, наблюдали клинические проявления бронхиальной обструкции за счет сопутствующего выраженного эндобронхита. Эти дети болели с раннего детства в виде повторных бронхитов, пневмоний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции.

Развитию нарушений бронхиальной проходимости способствуют возрастные анатомо-физиологические особенности респираторных органов [7], среди которых наиболее важными являются узость дыхательных путей, мягкость и податливость их хрящевой основы, склонность слизистой оболочки к генерализованным отекам и набуханию. Свободная проходимость бронхов зависит от механизмов самоочищения легких, перистальтики бронхов, деятельности мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта, состояния мукоцилиарного клиренса, от кашля, ускоряющего передвижение слизи по бронхам и трахее. Слабость дыхательных мышц, небольшая амплитуда движения ребер и диафрагмы определяют слабость и неэффективность кашлевого толчка. Возбудимость дыхательного центра снижена, а просвет узких дыхательных путей с податливыми стенками еще больше уменьшается, даже при незначительном набухании под влиянием внешних факторов, вирусной инфекции.

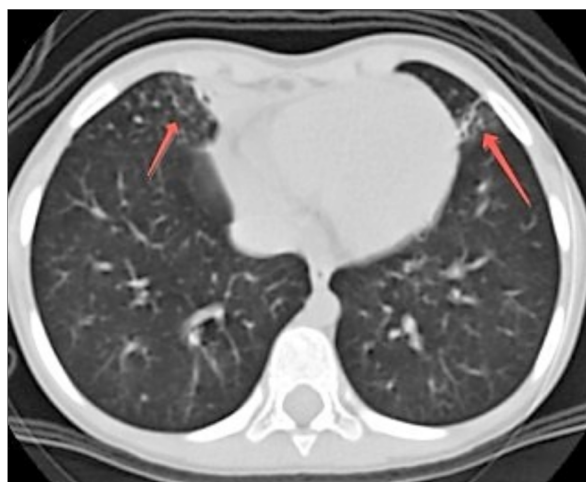
Риск формирования ХОЗЛ у детей связан не только с особенностями роста и развития лёгких, но и зависит от множества факторов, воздействующих во время беременности, родов и в первые годы жизни ребенка. При оценке преморбидного фона у беременных женщин отмечено наличие выраженных дефицитных состояний, определяющих нарушение эмбриогенеза. Выявлено нарушение фактического питания, отчетливое снижение содержания основных ингредиентов питания, изменение основных биохимических показателей крови и адаптивных реакций организма беременных женщин [1]. Совокупность дисбаланса и дефицита нутриентов усугубляется наличием дисбаланса и дефицита эссенциальных микроэлементов, формированием энергодефицита иммунокомпетентных клеток крови, что обуславливает формирование своего рода метаболического импринтинга, нарушение иммунной, эндокринной и нервной систем, способствует проявлению фетального программирования и рождению незрелого потомства. На этом фоне имеет значение незрелость бронхолегочных структур, недостаточность сурфактанта, метаболические нарушения. По МКБ-10 эта патология представлена в классе XVI (P00–P96) – «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде: дыхательные расстройства (ди-стресс-синдром); болезнь гиалиновых мембран; вирусная врожденная пневмония; врожденная пневмония, обусловленная хламидиями; врожденная стафилококковая пневмония; врожденная пневмония, вызванная стрептококком группы В; врожденная пневмония, вызванная кишечной патологией, синегнойной палочкой и другой флорой».



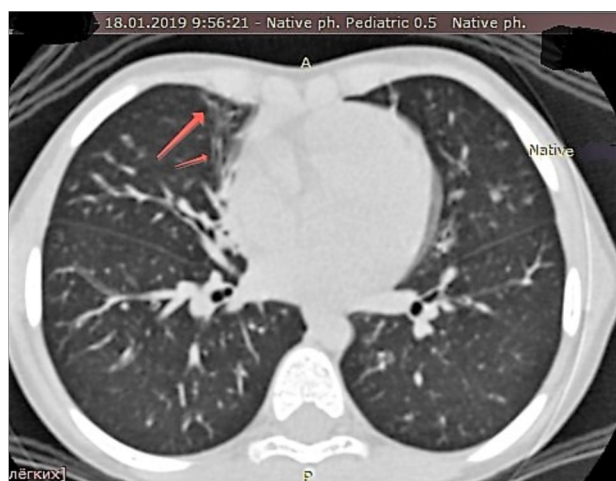
В перинатальном периоде так же возникают такие патологические состояния, как интерстициальная эмфизема, пневмоторакс, первичный ателектаз новорожденного. Отдельной строкой в МКБ-10 обозначены развившиеся в перинатальном периоде хронические болезни органов дыхания [8], включающие синдром Вильсона-Микити и бронхолегочную дисплазию. Эти заболевания возникают у недоношенных новорожденных, новорожденных с низкой массой тела, при длительной ИВЛ, баротравме, а также у доношенных детей, в результате задержки и нарушения развития бронхолегочной системы под влиянием ряда повреждающих факторов. К распространенным типам патологических изменений, вызывающих обструкцию, относится наследственный дефект строения цилиарного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей – первичная цилиарная дискинезия, синдром неподвижных ресничек, синдром Картагенера [9–11]. Наследственные заболевания легких, в том числе первичная цилиарная дискинезия, отмечены нами в 2,7% наблюдения.

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение №1.

*Дарья Т., 6 лет. Ребенок от первой физиологически*



А



Б

*Рис. 1. Пациентка Дарья Т., 5 лет, с диагнозом «Первичная цилиарная дискинезия». Спиральная компьютерная томография. А – в S5 обоих легких имеются участки пневмофиброза со смешанными бронхоэктазами (указаны стрелками); Б – большой стрелкой указаны мешотчатые бронхоэктазы, малой стрелкой – цилиндрические бронхоэктазы.*

*В динамике последующего наблюдения у ребенка с клинической картиной некупирующегося бронхообструктивного легочного процесса исключался облитерирующий бронхит, альвеолит. Учитывая наличие повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома, отягощенного аллергологического анамнеза (у родного брата – бронхиальная астма) был выставлен диагноз бронхиальной астмы и назначена терапия беродуалом и пульмикортом. На фоне лечения состояние ребенка оставалось без должной динамики, со слабым временным эффектом. В динамике последующего*

*протекавшей беременности, рождена в срок с массой тела 3500 г с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Выписана из роддома в срок в удовлетворительном состоянии. У ребенка с 1 года 6 месяцев отмечается длительный сухой, затем влажный кашель, влажные крепитирующие хрипы с двух сторон. С момента посещения детского дошкольного учреждения девочка часто болела ОРВИ, бронхитами, протекавшими с бронхообструктивным синдромом. Отмечались частые подъемы температуры, постоянная заложенность носа с белым слизистым отделяемым из носа, частые отиты. Неоднократно находилась на стационарном лечении с диагнозом «хронический бронхит, бронхоальвеолит», получала повторные курсы антибактериальной терапии с временным эффектом. На серии компьютерных томограмм органов грудной клетки от января 2019 г. (рис. 1) картина патологических изменений в легких укладывается в двусторонние локализованные пневмофиброзы в S5 с дизонтогенетическими бронхоэктазами на фоне обострения хронического бронхолегочного воспалительного процесса с бронхообструктивным синдромом. При бронхоскопии выявлена картина диффузного гнойного эндобронхита.*

*наблюдения, учитывая неэффективность наблюдения и лечения, ребенок был обследован в НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России (г. Москва). В результате комплексного клиничко-инструментального обследования были выявлены признаки хронического бронхолегочного заболевания – хронического бронхита, осложненного фиброателектазом средней доли. На рентгенографии придаточных пазух носа отмечено тотальное снижение воздушности обеих гайморовых пазух, лобные пазухи не развиты. Клиничко-рентгено-*

логически диагностирован хронический ринит, хронический верхнечелюстной синусит, хронический отит. На основании этих данных обследования у ребенка был заподозрен диагноз первичной цилиарной дискинезии и было проведено исследование биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа: двигательной активности ресничек в динамике при различном увеличении не выявлено; клеток с подвижными ресничками в целых пластах не обнаружено (норма более 90%); характер движения ресничек не определяется (норма 6,5-8,0); интенсивность движения ресничек не определяется (норма более 3,5); клетки цилиарного эпителия морфологически значительно удлинены. Заключение: резко выраженные нарушения цилиарной функции эпителия. Данные за первичную цилиарную дискинезию.

Дополнительное обследование: анализ пота на хлориды в норме, диаскинтест отрицательный. Содержание общего IgE умеренно повышено (25,9 МЕ/мл), специфические IgE, ингаляционная панель – следы аллергии на клещей домашней пыли.

На основании данных комплексного клинко-рентгенологического, инструментального обследования, морфологического исследования биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа ребенку был выставлен диагноз J98.0 – «болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках»: Первичная цилиарная дискинезия. Хронический бронхит. Фиброателектаз средней доли правого легкого с формированием бронхоэктазов. Дыхательная недостаточность 2-3 степени, бронхообструктивный синдром. Сопутствующий диагноз: H65.3 – хронический слизистый средний отит; J31.0 – хронический ринит; J32.0 – хронический верхнечелюстной синусит.

Данное наблюдение иллюстрирует сложность дифференциальной диагностики хронического бронхолегочного процесса, протекающего с бронхообструктивным синдромом. Наличие у ребенка с длительным анамнезом хронического обструктивного бронхолегочного процесса, не поддающегося стандартной терапии, хронического поражения носоглотки в виде некупирующихся ринита, отита и синусита должно послужить основанием для подтверждения патологии мукоцилиарной системы. В данном случае диагностирована первичная цилиарная дискинезия, клинически протекающая с явлениями хронического бронхита, фиброателектазом средней доли правого легкого, бронхоэктазами, выраженной дыхательной недостаточностью с бронхообструктивным синдромом.

Это наблюдение относится к группе орфанных заболеваний [10] с частотой от 1:15000 до 1:30000 родившихся живыми. Редкая встречаемость данной патологии обуславливает позднюю диагностику заболевания: длительное время этот ребенок ошибочно наблюдался с другими диагнозами, включая бронхиальную астму, с учетом наличия хронического

бронхообструктивного синдрома, получая неадекватную терапию.

Данное заболевание является одной из нозологических форм ХОЗЛ у детей [10]. Ведущий при ХОЗЛ симптомокомплекс бронхообструктивного синдрома не должен быть основанием для постановки диагноза бронхиальной астмы. Бронхиальная астма и ХОЗЛ, несмотря на сходство симптомов – разные заболевания. Для бронхиальной астмы характерно хроническое эозинофильное воспаление дыхательных путей, частично обратимое. При ХОЗЛ имеет место нейтрофильный характер воспаления, для которого характерно необратимое ограничение воздушного потока прогрессирующего характера. Комплексное обследование данного ребенка, включая морфологическое исследование биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа, позволило поставить диагноз первичной цилиарной дискинезии, патологическую основу которой составляет врожденный дефект строения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта, приводящий к нарушению их функции и формированию нозологического варианта ХОЗЛ с клиникой осложненного бронхообструктивного процесса.

Необходимо подчеркнуть, что помимо первичной наследственной формы нарушений мукоцилиарного клиренса и развития мукоцилиарной недостаточности, в детской практике встречаются и вторичные формы на фоне действия повреждающих агентов (инфекции, ингаляции газов, вдыхание холодного морозного воздуха, лекарственные препараты – антибиотики и др.). Вторичные формы мукоцилиарной недостаточности, как правило, обратимы [12], но при наличии несостоятельности различных звеньев иммунитета, его фагоцитарного звена, интролейкоцитарной микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов [1] возможно более длительное течение мукоцилиарной недостаточности, присоединение вторичной бактериальной инфекции и развитие ХОЗЛ. В случаях рецидивирующего или хронического бронхолегочного процесса и наличия с раннего возраста некупирующейся патологии носоглотки, необходимо подтвердить (или исключить) мукоцилиарную недостаточность и адекватно определить лечебную тактику, направленную на ее коррекцию.

Приобретенные или врожденные ультраструктурные дефекты ресничек проявляются либо полной их неподвижностью, либо снижением частоты биения, изменением паттерна биения ресничек, играющих ключевую роль в осуществлении мукоцилиарного клиренса [10]. Именно у детей, имеющих клинические маркеры цилиарной дискинезии в виде длительных, неподдающихся лечению синуситов, гайморитов, евстахиитов, отмечаются повторные острые респираторные инфекции, массивная неконтролируемая антибактериальная, ингаляционная и другая терапия, что в свою очередь отрицательно влияет на функцио-

нальное состояние мукоцилиарного клиренса и способствует прогрессированию хронического бронхообструктивного процесса.

Не исключено формирование респираторных расстройств и как исход внутриутробного инфицирования вирусами (цитомегаловирус, герпес, энтеровирусы и др.), а также такими микроорганизмами, как *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Pseudomonas carinii*. Можно говорить, что внутриутробная инфекция является одним из основных пренатальных и интранатальных факторов риска нарушения онтогенеза бронхолегочной системы у детей [1].

Экологическое загрязнение окружающей среды реализуется через дисбаланс микроэлементов у детей [13] с хроническими заболеваниями легких. Установлено, что у данной группы детей имеет место снижение содержания свинца в сыворотке крови и повышение его содержания в форменных элементах, что свидетельствует об отложении свинца в тканях внутренних органов и участии его в патогенезе заболеваний, в том числе бронхолегочных. У детей с морфологически доказанными тканевыми пороками легких имеются достоверные отличия содержания в крови микроэлементов по сравнению со здоровыми детьми (табл. 1).

Аntenатальное воздействие неблагоприятных факторов внешней среды меняет биохимические свойства различных клеточных структур с последующим развитием в них патоморфологических изменений. Речь идет об уровне мембран и ядерного аппарата клетки (по Д.С.Саркисову). Далее эти изменения проявляются на следующем, внутриорганным уровне (ультраструктурные изменения). Нарастая, структурные изменения охватывают органоидный и клеточный уровень, проявляясь в различных видах дистрофии. Происходит развитие тканевых изменений, т.е. речь идет о формировании тканевой дисплазии – порока развития легкого [1, 14]. Понятие дисплазии включает в себя изменения тканевых компонентов соединительной ткани, хрящей и паренхимы легкого, перекалибровку сосудов, ангиоматоз, чередование участков эмфиземы и ателектазов, метаплазию эпителия, утолщение стенок сосудов, уменьшение средней площади сечения альвеол, меньшую степень их округлости, уменьшение площади просвета бронхов. На основе этих тканевых изменений, дисплазии легочной ткани, происходит дальнейшее прогрессирование хронического бронхообструктивного процесса, формируется хроническое бактериальное воспаление с развитием ХОЗЛ у детей [3].

Таблица 1

Содержание микроэлементов в крови у детей с пороками развития легких

Микроэлементы	Дети с пороками развития легких (n=68)		Здоровые дети (n=120)	
	Сыворотка	Форм. элементы	Сыворотка	Форм. элементы
Ni	0,0128±0,007**	0	0,4144±0,06	0
Co	0,2633±0,018	1,1799±0,146	0,2048±0,027	0,959±0,06
Cu	15,996±0,673	10,65±0,65**	15,7337±0,6591	6,83±0,38
Li	0,3244±0,076*	1,9638±0,465	2,6044±0,426	1,3564±0,061
Mn	0,2797±0,019	1,2184±0,078	0,3956±0,053	1,0974±0,054
Pb	0,008±0,002	2,0347±0,235**	0,0916±0,014	1,7505±0,084
Se	1,0522±0,129	0,9231±0,3024*	1,086±0,246	1,9608±0,486
I	11,47±1,04**		16,43±1,34	

Примечание. \* – p<0,05; \*\* – p<0,001 – уровень статистической значимости различий показателей в сравнении с группой здоровых детей.

Основой для дальнейшего формирования хронической обструктивной болезни легких являются также хронические болезни легких, развившиеся в периоде новорожденности. Стало широко известным «новое» хроническое заболевание легких – бронхолегочная дисплазия (P27.1), имеющее в исходе после 3-х лет, различные нозологические варианты патологии [3], в том числе протекающие с обструктивным синдромом. Развитие ХОЗЛ, как исхода бронхолегочной дисплазии, отмечено нами в 17 случаях (11,5%) детей. Бронхообструктивный синдром у детей с бронхолегочной дис-

плазией обусловлен морфологическими изменениями в виде уменьшения диаметра бронхов, плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, облитерирующего бронхиолита, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхиол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрации, интерстициального фиброза. При обострении заболевания бронхиальная обструкция усиливается за счет отека слизистой оболочки и гиперсекреции. Нарушается процесс формирования и роста альвеол. Происходит повреждение всех структурных компонентов легкого.

Некроз эпителия дыхательных путей, воспаление и интерстициальный отек переходят в облитерирующий бронхолит и перибронхиальный фиброз. Происходит нарушение распределения газа в легких, образование воздушных ловушек, развитие ателектазов и эмфиземы. Снижается растяжимость легких, увеличивается сопротивление дыхательных путей, нарушаются вентиляционно-перфузионные соотношения, газообмен, формируется низкий дыхательный объем, увеличивается частота дыхания, наблюдается гипоксемия и гиперкапния. Сужение просвета легочных капилляров и гипертрофия мышечного слоя стенки сосудов ведут к легочной гипертензии, легочному сердцу [7, 8, 15]. Наличие этих патоморфологических проявлений в бронхолегочной системе является основой для дальнейшего формирования хронического бронхообструктивного синдрома у детей с бронхолегочной дисплазией, объясняет стойкость клинических проявлений заболевания и недостаточную эффективность проводимой терапии. Необходимо подчеркнуть, что бронхолегочная дисплазия развивается не только у глубоко недоношенных, недоношенных детей, получавших кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких, но и у доношенных детей, имеющих те или иные эндогенные и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития бронхолегочной дисплазии.

Можно уточнить ранее выдвинутую нами гипотезу [1], что в большинстве случаев формирование хронических бронхообструктивных заболеваний легких у детей происходит на фоне нарушенного органогенеза легочной ткани с формированием бронхолегочных дисплазий, тканевых дисплазий легких, пороков, связанных с недоразвитием бронхолегочных структур, пороков развития стенки трахеи и бронхов (распространенных, ограниченных), кист легких, секвестраций легкого, пороков развития легочных сосудов.

Необходимо учитывать генетическую предрасполо-

женность к формированию ХОЗЛ, необходимость исключения или подтверждения генетически детерминированных заболеваний бронхолегочной системы у детей. В анамнезе большинства детей с ХОЗЛ отмечаются повторные внебольничные пневмонии, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции. У детей с внебольничной пневмонией нами проведена оценка полиморфизма генов эпоксидгидролазы mEPOXI, как кандидатных генов осложненного бронхообструктивным синдромом течения внебольничной пневмонии. В результате проведенного анализа установлено, что в 45,2% случаев наблюдений детей с внебольничной пневмонией имело место развитие бронхообструктивного синдрома. Анализ генного полиморфизма показал, что среди детей с внебольничной пневмонией, осложненной бронхообструктивным синдромом, в 2,2 раза чаще ( $p=0,0119$ ) выявляется генотип Туг/Туг гена mEPOXI, в сравнении с пневмонией без бронхообструктивного синдрома (табл. 2).

Проведен анализ генетического полиморфизма Туг113His гена mEPOXI у детей, в зависимости от повторности бронхолегочного процесса (табл. 3). Установлено, что с высокой долей вероятности ( $p<0,01$ ) в группе детей с повторными пневмониями, осложненными бронхообструктивным синдромом, обнаруживается генотип Туг/Туг гена mEPOXI.

Тяжелая форма ХОЗЛ в виде облитерирующего бронхолита отмечена нами в 9 наблюдениях (6,1%). Это полиэтиологическое хроническое заболевание мелких дыхательных путей, являющееся следствием острого бронхолита у детей первого года жизни. Морфологическую основу составляют концентрическое сужение или полная облитерация просвета бронхиол и альвеол при отсутствии изменений в альвеолярных ходах и альвеолах, что приводит к развитию эмфиземы и нарушению легочного кровотока. В итоге наступает стойкая необратимая обструкция дыхательных путей.

Таблица 2

**Распределение частот генотипов полиморфизма Tyr113His гена mEPOXI у детей с внебольничными пневмониями в зависимости от наличия бронхообструктивного синдрома**

Генотип	Течение пневмонии		Достоверность различий
	Осложненное БОС (n=33)	Неосложненное (n=40)	
Гомозигота (Туг/Туг)	18 (54,5)	10 (25,0)	$p=0,0119$
Гетерозигота (Туг/His)	13 (39,4)	25 (62,5)	$p=0,0532$
Мутантная гомозигота (His/His)	2 (6,1)	5 (12,5)	$p=0,3589$

*Примечание.* Здесь и далее значения в скобках – в процентах к общему количеству больных в исследуемой группе; БОС – бронхообструктивный синдром.

К распространенным типам приобретенных патогенетических изменений, вызывающих бронхиальную обструкцию, относятся наблюдения детей: с приобретенной локальной формой бронхиальной обструкции (инородное тело, стенозы рубцового происхождения, опухоли), отмеченные нами в 4,5% случаев; с хроническим аспирационным синдромом, обусловленным

наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (0,7% наблюдений). В программе обследования детей (приведенный нами выше алгоритм) имеются указания на необходимость исключения у детей с хроническим бронхолегочным процессом гастроэзофагеального рефлюкса, при выявлении его признаков данная патология относилась к группе сопутствующего диагноза.

Имеет место недооценка этой патологии в качестве первичной основы развития бронхиальной обструк-

ции. Для иллюстрации приводим собственное наблюдение №2.

Таблица 3

**Частота детекции полиморфизма Ttg113His гена mEPOX1 у детей с осложненным и неосложненным течением заболевания при впервые выявленной и повторной пневмонии (абс./%)**

Распределение генотипов	Течение пневмонии				Достоверность различий
	Неосложненное (n=40)		Осложненное БОС (n=33)		
	Впервые (n=20)	Повторно (n=20)	Впервые (n=21)	Повторно (n=12)	
	1	2	3	4	
Гомозигота (Ttg/Ttg)	7 (35,0)	3 (15,0)	8 (38,1)	10 (83,3)	$p_{1-2}=0,1523$ $p_{3-4}=0,0176$
Гетерозигота (Ttg/His)	9 (45,0)	16 (80,0)	11 (52,4)	2 (16,7)	$p_{1-2}=0,0279$ $p_{3-4}=0,0522$
Мутантная гомозигота (His/His)	4 (20,0)	1 (5,0)	2 (9,5)	-	$p_{1-2}=0,1597$

Таблица 4

**Распределение частот аллелей полиморфизма Ttg113His гена mEPOX1 у детей с пневмониями**

Аллели	Течение пневмонии	
	Осложненное БОС (n=33)	Неосложненное (n=40)
Аллель Ttg	49 (74,2)	45 (56,2)
Аллель His	17 (25,5)	35 (43,7)
Достоверность различий	$p=0,0000$	$p=0,1158$

Андрей В., 6 лет. Ребенок от 3 беременности, протекавшей на фоне анемии, хламидиоза, уреоплазмоза, уретрита, нефропатии. Роды путем кесарева сечения. Вес при рождении 3380 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Выписан из роддома в удовлетворительном состоянии. Пульмонологический анамнез с 2016 года, когда ребенок впервые перенес правостороннюю нижнедолевую внебольничную пневмонию. За последующие 1,5 года перенес 4 пневмонии той же локализации, протекавшие с бронхообструктивным синдромом, наличием влажного кашля. Учитывая повторные пневмонии с локализацией в нижней доле правого легкого, для исключения врожденного порока развития легкого ребенку проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастом были выявлены признаки плевропневмофиброза в S2, обширный участок пневмофиброза в средней доле справа, легочно-диафрагмальная шварт в S10 справа. По данным бронхоскопии – двусторонний диффузный гнойный бронхит; цитология бронхиального смыва – нейтрофилы 1/2 поля зрения; бактериальное исследование лаважжа – *Staphylococcus aureus*  $7 \times 10^6$ , *Streptococcus viridans*  $3,2 \times 10^6$ , *Haemophilus influenzae*  $9,6 \times 10^5$ . При оценке функции внешнего дыхания выявлены умеренное снижение ЖЕЛ, признаки бронхиальной обструкции. На основании этих данных ребенку выставлен диагноз: «Врожденный порок развития легких, простая ги-

поплазия нижней доли правого легкого (Q33.6). Бронхиальная астма, средней степени тяжести, контролируемая (J45.0). Хронический бронхит, непрерывно-рецидивирующего течения.

В динамике последующего диспансерного наблюдения, повторных санационных бронхоскопий, состояние ребенка кратковременно улучшалось. Но базисная терапия бронхиальной астмы, включая Серетид, не давала должного эффекта. У ребенка сохранялся влажный кашель, бронхообструктивный синдром. Учитывая неэффективность диспансерного наблюдения и лечения, ребенок был направлен для уточнения диагноза и тактики лечения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва).

При первичной госпитализации (январь 2020) общее состояние ребенка средней тяжести. Клинически по органам без видимой патологии. На компьютерной томограмме органов грудной клетки в S5 правого легкого (рис 2.) линейная зона консолидации, идущая от корня к периферии, вероятно поствоспалительного характера. Пневматизация легочной ткани равномерная. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента. Бронхи прослежены до уровня субсегментарных ветвей, просвет бронхов не расширен. Стенки уплотнены. Просветы трахеи и главных бронхов не изменены. Органы средостения срединно расположены. Плевральные листки четкие, ровные. Аномалий ветвления трахеобронхиального дерева не выявлено. Заключение: по данным исследования – картина

поствоспалительных фиброзно-спаечных изменений в средней доле правого легкого. Бронхитические изменения. Данных за наличие врожденного порока развития бронхолегочной системы нет.

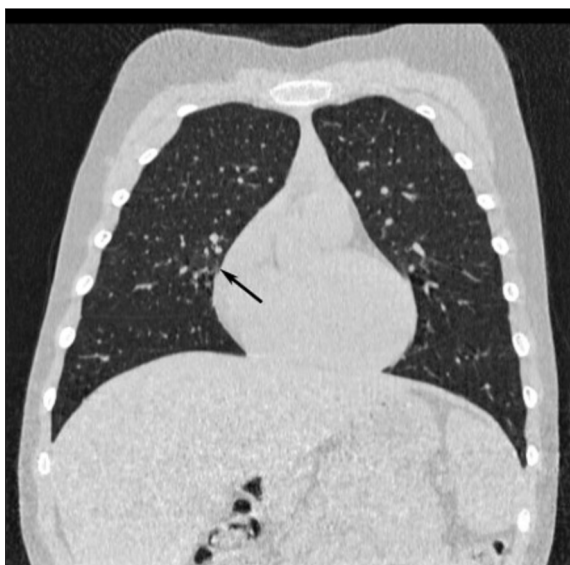


Рис. 2. Пациент Андрей В., 6 лет, с диагнозом «Гастроэзофагеальный рефлюкс высокой степени, недостаточность кардии. Аспирационный синдром. Поствоспалительные изменения средней доли правого легкого». Компьютерная томография. Линейная зона консолидации в S5 правого легкого, идущая от корня к периферии поствоспалительного характера (указана стрелкой).

При проведении бронхоскопии выявлена картина умеренно-выраженного эндобронхита.

По данным рентгенографии, рентгеноскопии с контрастированием верхних отделов желудочно-кишечного тракта установлен гастроэзофагеальный рефлюкс 2-3 степени. При эзофагогастродуоденоскопии определены признаки недостаточности кардии, другой патологии выявлено не было. В результате комплексного обследования у ребенка выявлена картина гастроэзофагеального рефлюкса высокой степени, недостаточность кардии. Аспирационный синдром. Поствоспалительные изменения средней доли правого легкого.

Ребенку был назначен курс консервативной антирефлюксной терапии (мотилиум, нексиум, альмагель) на фоне диетотерапии. В динамике последующего 6-месячного наблюдения на фоне антирефлюксной терапии у ребенка бронхообструктивный синдром полностью купирован, эпизодов бронхита и пневмонии не отмечалось. Учитывая выраженную положительную динамику в результате консервативной антирефлюксной терапии, ребенку проведена операция – лапароскопическая фундопликация. Продолжена антирефлюксная терапия. При последующем наблюдении в течение 6 месяцев отмечен стойкий положительный эффект. Жалоб у ребенка нет. Бронхообструктивный

синдром полностью купирован. Эпизодов бронхита, пневмонии не наблюдалось. Диспансерное наблюдение за ребенком продолжается.

Данное наблюдение иллюстрирует развитие хронического бронхолегочного процесса на фоне гастроэзофагеального рефлюкса высокой степени, недостаточности кардии, хронического аспирационного синдрома. Невыполнение полного объема исследования в соответствии с указанным выше дифференциально-диагностическим алгоритмом послужило основанием ошибочной диагностики врожденного порока развития легкого – гипоплазии нижней доли правого легкого, в то время как патоморфологические изменения в правом легком (S5) обусловлены поствоспалительными пневмосклеротическими изменениями аспирационного характера. Наличие диффузного эндобронхита, патогенетически обусловленного длительным аспирационным синдромом на фоне высокой степени гастроэзофагеального рефлюкса, недостаточности кардии и клинически протекающего в виде повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома ошибочно было расценено как проявление бронхиальной астмы. Консервативное лечение основного заболевания – гастроэзофагеального рефлюкса высокой степени, недостаточности кардии, дополненное оперативным лечением (фундопликация), и, соответственно, устранение аспирационного синдрома позволило полностью купировать течение хронического бронхолегочного процесса и добиться стойкой ремиссии.

В патогенезе хронических бронхообструктивных заболеваний ведущую роль играют нарушения биогенеза активированных кислородных метаболитов. С помощью хемилюминесцентного анализа нами установлено: в сравнении с контрольными показателями у детей с ХОЗЛ на фоне бронхолегочной дисплазии в периоде клинической ремиссии имела место активация процессинга активированных кислородных метаболитов в мембранах эритроцитов и сыворотке крови на 89 и 64%, соответственно. При этом зарегистрировано повышение концентрации гидроперекисей липидов на 98 и 62%, соответственно, а также увеличение образования гидроксил-радикалов на 52 и 24%, супероксид-радикалов на 134 и 53%, перекисных радикалов липидной природы – на 102 и 44%, соответственно. Активация процессинга активированных кислородных метаболитов радикальной и нерадикальной природы сопровождалась угнетением антиоксидантной антирадикальной защиты на 100% в мембранах эритроцитов, на 60% в сыворотке крови, что указывало на формирование окислительного стресса на мембранно-клеточном и организменном уровнях. Полученные данные свидетельствовали о необходимости коррекции окислительного метаболизма у детей данной клинической группы, нарушения которого являются патогенетической основой прогрессивности течения ХОЗЛ.

Таким образом, хронические обструктивные заболевания легких у детей (ХОЗЛ) – собирательное понятие, объединяющее различные по этиологии и патогенезу заболевания, которые чаще всего возникают в раннем детском возрасте, продолжают в более старшем детском возрасте, у подростков, и являются патоморфологической основой для дальнейшего формирования хронической обструктивной болезни лёгких у взрослых пациентов. Учитывая высокий уровень перинатальных расстройств [1] и связанное с ними формирование дизонтогенетических нарушений бронхолегочной системы у новорожденных и детей раннего возраста, по мнению ВОЗ через 30 лет хроническая па-

тология легких выйдет на первое место в мире и займет первое место среди причин смертности, опередив рак и сердечно-сосудистые заболевания [15].

#### **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 проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В.К. Здоровье детей и подростков на Дальнем Востоке. 2-е изд. Хабаровск: ДВГМУ, 2020. 456 с.
2. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 61. С.31–35. <https://doi.org/10.12737/21436>
3. Волков И.К. Хроническая обструктивная болезнь легких: взгляд педиатра // Лечащий врач. 2011. №8, С.78–85.
4. Карнаушкина М.А., Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Малявин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: возможный исход бронхолегочной дисплазии // Доктор.Ру. 2014. №2(90). С.10–16.
5. Сорока Н.Д., Михайлова О.В., Смирнова Н.Н. Современное состояние проблемы хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л.Мизерницкого. М.: Медпрактика-М, 2015. Вып. 15. С.24–25.
6. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких // Педиатр. 2016. Т.7, №2. С.104–112. <https://doi.org/10.17816/PED72104-112>
7. Банкалари Э. Легкие новорожденных: проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. Р.Полина; пер. с англ.; под ред. Д.Ю.Овсянникова. М.: Логосфера, 2015. 672 с. ISBN 978-5-98657-039-6
8. Бронхолегочная дисплазия у детей: научно-практическая программа. М.: Оригинал-макет, 2012. 80 с.
9. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т.64, №5. С.123–133. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>
10. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2015. 240 с. ISBN 978-5-98803-347-9
11. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N., Milla C., Daniel S.J., Kimple A.J., Manion M., Knowles M.R., Leigh M.W. Diagnosis, monitoring and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of art review // *Pediatr. Pulmonol.* 2016. Vol. 51, №2. P.115–132. <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>
12. Геппе Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов // Русский медицинский журнал. 2012. №24. С.1222–1227.
13. Евсеева Г.П., Козлов В.К., Молочный В.П., Рзянкина М.Ф., Заболотских Т.В., Чепель Т.В., Лебедько О.А. Критерии диагностики нарушений микроэлементного статуса у детей с бронхолегочной патологией // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т.14, №2. С.55–62. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-2-55-60>
14. Фурман Е.Г., Жданович Е.А. Молекулярные основы бронхолегочной дисплазии у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л.Мизерницкого. М.: Медпрактика-М, 2016. Вып. 16. С.31–35.
15. Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей: эволюция, реалии перспективы // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л.Мизерницкого. М.: Медпрактика-М, 2018. Вып. 18. С.9–12.

### REFERENCES

1. Kozlov V.K. Health of children and adolescents in the Far East of Russia. 2<sup>nd</sup> ed. Khabarovsk: Far Eastern State Medical University; 2020 (in Russian).
2. Evseeva G.P., Kholodok G.N., Morozova N.V., Suprun E.N., Kozlov V.K., Lazar K.G. Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk kray. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physi-*

ology and Pathology of Respiration 2016; (61):31–35 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/21436>

3. Volkov I.K. Chronic obstructive pulmonary disease: the pediatrician's view. *Lechaschi Vrach* 2011; 8:78–85 (in Russian).

4. Karnaushkina M.A., Ovsyannikov D.Yu., Boitsova E.V., Malyavin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease: possible outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Doktor.Ru* 2014; (2): 10–16. (in Russian).

5. Soroka N.D., Mikhaylova O.V., Smirnova N.N. Modern state of chronic non-specific respiratory diseases in children. In: *Pediatric Pulmonology: Problems and Solutions (Vol.15)*. Moscow: Medpraktika-M; 2015:24–25 (in Russian).

6. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. On the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of growth and development of the lungs. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2016; 7(2):104–112 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PED72104-112>

7. Bancalari E. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. Moscow: Logosfera; 2015 (in Russian). ISBN 978-5-98657-039-6

8. *Bronchopulmonary dysplasia in children: scientific and clinical program*. Moscow: Originalmaket; 2012 (in Russian).

9. Bogorad A.E., Diakova S.E., Mizernitsky Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2019; 64(5):123–133 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>

10. Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. *Orphan lung diseases in children*. Moscow: Medpraktika-M; 2015 (in Russian). ISBN 978-5-98803-347-9

11. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N., Milla C., Daniel S.J., Kimple A.J., Manion M., Knowles M.R., Leigh M.W. Diagnosis, monitoring and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51(2):115–132. <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>

12. Gepe N.A., Ozyorskaya I.V., Malyavina U.S. Effects of Medications on Ciliary Epithelium in Pediatric Patients with Viral Respiratory Infections. *Russian Medical Journal* 2012; (24):1222–1227 (in Russian).

13. Evseeva G.P., Kozlov V.K., Molochnyy V.P., Rzyankina M.F., Zabolotskikh T.V., Chepel' T.V., Lebed'ko O.A. Diagnostic Criteria For Disorders Of Trace Element Metabolism In Children With Bronchopulmonary Diseases // *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2019; 14(2):55–62 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-2-55-60>

14. Furman E.G., Zhdanovich E.A. Molecular basis of bronchopulmonary dysplasia in children. In: *Pediatric Pulmonology: Problems and Solutions (Vol.16)*. Moscow: Medpraktika-M; 2016:31–35 (in Russian).

15. Mizernitsky Yu.L. Chronic lung diseases in children: evolution, realities and perspectives. In: *Pediatric Pulmonology: Problems and Solutions (Vol.18)*. Moscow: Medpraktika-M; 2018:9–12 (in Russian).

#### Информация об авторах:

**Владимир Кириллович Козлов**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, 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, руководитель лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; ведущий научный сотрудник ЦНИЛ Дальневосточного государственного медицинского университета; e-mail: Leoaf@mail.ru

**Нина Викторовна Морозова**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

#### Author information:

**Vladimir K. Kozlov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of the Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

**Olga A. Lebed'ko**, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, 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: Leoaf@mail.ru

**Nina V. Morozova**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital and Faculty Pediatrics, Far Eastern State Medical University



**Сабина Вениаминовна Пичугина**, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, врач-пульмонолог, 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

**Евгений Игоревич Яковлев**, младший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: eyakovlev1993@gmail.com

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

**Галина Петровна Евсеева**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, зам. директора по научной работе, 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

**Стефания Викторовна Супрун**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, 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

**Елена Борисовна Наговицына**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: nebo59@yandex.ru

**Наталья Ивановна Кудерова**, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, 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

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

**Evgeniy I. Yakovlev**, Junior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of the Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: eyakovlev1993@gmail.com

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

**Galina P. Evseeva**, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of the Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Deputy Director on Scientific Work, 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

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

**Elena B. Nagovitsina**, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nebo59@yandex.ru

**Natalia I. Kuderova**, Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 07.06.2021  
Принята к печати 15.07.2021

Received June 07, 2021  
Accepted July 15, 2021

УДК 616.24-005.98:612.111:579.252.55(616-092.9)

DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-74-79

## ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОГО КОМПЛЕКСА ХОЛЕСТЕРОЛ-МЕТИЛ- $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИН НА РАЗВИТИЕ ОТЕКА ЛЕГКИХ С АНАЛИЗОМ ОСМОТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ У КРЫС

Н.Е.Кобзарь, В.П.Михайлов, В.В.Порсева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Метил- $\beta$ -циклодекстрин является мощным акцептором клеточного мембранного холестерина и, в тоже время, используется в качестве солубилизатора, что позволяет рассматривать его как потенциальную мишень для адресной доставки гидрофобных соединений. **Цель.** Определить влияние введения метил- $\beta$ -циклодекстрина, содержащего холестерол, на степень гидратации легких и осмотическую устойчивость эритроцитов крыс на фоне отека легких, вызванного введением мезатона. **Материалы и методы.** Исследовали степень гидратации легких по величине легочного коэффициента и их сухого остатка. Осмотическую резистентность эритроцитов оценивали по интенсивности их гемолиза в серии гипотонических растворов хлорида натрия у взрослых самцов крыс Wistar (220±40 г) контрольной группы (интактные, n=10) и двух опытных групп: с отеком легких, вызванным введением мезатона (n=10); с последующим введением водорастворимого комплекса холестерол-метил- $\beta$ -циклодекстрин на фоне развития отека легких (n=10). Использовали дополнительные критерии оценки осмотической резистентности эритроцитов: минимальная резистентность – концентрация раствора хлорида натрия, при которой начинают гемолизироваться первые наиболее «слабые» эритроциты; максимальная резистентность – концентрация раствора хлорида натрия, при которой гемолизируются все или почти все эритроциты. **Результаты.** Введение мезатона привело к развитию выраженного гемолиза и гидратации легких с развитием их отека и сужению диапазона минимальной и максимальной осмотической резистентности эритроцитов. Введение комплекса холестерола с метил- $\beta$ -циклодекстрином после эдемогенного воздействия привело к снижению выраженности отека легкого, определяемому по уменьшению легочного коэффициента и повышению величины сухого остатка, и к повышению осмотической резистентности эритроцитов с расширением диапазона их минимальной и максимальной осмотической резистентности. **Заключение.** Введение водорастворимого комплекса холестерол с метил- $\beta$ -циклодекстрином на фоне развития гемодинамического отека легких значительно снижало степень гидратации легких, что сочеталось с повышением осмотической устойчивости эритроцитов.

**Ключевые слова:** отек легких, осмотическая резистентность эритроцитов, экспериментальные животные, крысы, мезатон, холестерол-метил-бета-циклодекстрин.

## EFFECT OF THE WATER-SOLUBLE CHOLESTEROL-METHYL- $\beta$ -CYCLODEXTRIN COMPLEX ON THE DEVELOPMENT OF PULMONARY EDEMA WITH AN ANALYSIS OF THE OSMOTIC RESISTANCE OF ERYTHROCYTES IN RATS

N.E.Kobzar, V.P.Mikhailov, V.V.Porseva

Yaroslavl State Medical University, 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Methyl- $\beta$ -cyclodextrin is a potent acceptor of cellular membrane cholesterol and, at the

### Контактная информация

Нина Евгеньевна Кобзарь, старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: nilok@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Nina E. Kobzar, Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology, Yaroslavl State Medical University, 5 Revolutsionnaya Str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation. E-mail: nilok@yandex.ru

### Для цитирования:

Кобзарь Н.Е., Михайлов В.П., Порсева В.В. Влияние водорастворимого комплекса холестерол-метил- $\beta$ -циклодекстрин на развитие отека легких с анализом осмотической резистентности эритроцитов у крыс // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С. 74–79. DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-74-79

### For citation:

Kobzar N.E., Mikhailov V.P., Porseva V.V. Effect of the water-soluble cholesterol-methyl- $\beta$ -cyclodextrin complex on the development of pulmonary edema with an analysis of the osmotic resistance of erythrocytes in rats. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):74–79 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-74-79

same time, used as a solubilizer, which makes it a potential target for targeted delivery of hydrophobic compounds. **Aim.** To assess the effect of administration of methyl- $\beta$ -cyclodextrin containing cholesterol on the degree of lung hydration and osmotic resistance of erythrocytes against the background of pulmonary edema in adult rats caused by the administration of mezaton. **Materials and methods.** We investigated the degree of hydration of the lungs by the value of the pulmonary coefficient and their dry residue. Osmotic resistance of erythrocytes were assessed by the intensity of their hemolysis in a series of hypotonic sodium chloride solutions in adult male Wistar rats ( $220 \pm 40$  g) of the control group (intact,  $n=10$ ) and two experimental groups with pulmonary edema caused by the administration of mezaton ( $n=10$ ) and with the subsequent introduction of a water-soluble complex cholesterol-methyl- $\beta$ -cyclodextrin against the background of the development of pulmonary edema ( $n=10$ ). We used additional criteria for assessing the osmotic resistance of erythrocytes: minimum resistance – the concentration of sodium chloride solution, at which the first “weak” erythrocytes begin to hemolyze; maximum resistance is the concentration of sodium chloride solution at which all or almost all erythrocytes hemolyzed. **Results.** The introduction of mezaton led to the development of pronounced hemolysis and hydration of the lungs with the development of their edema and a narrowing of the range of minimum and maximum osmotic resistance of erythrocytes. The introduction of a complex of cholesterol with methyl- $\beta$ -cyclodextrin after edemogenic exposure led to a decrease in the severity of pulmonary edema, determined by a decrease in the pulmonary coefficient and an increase in the dry residue, and to an increase in the osmotic resistance of erythrocytes with an expansion of the range of their minimum and maximum osmotic resistance. **Conclusion.** The introduction of a water-soluble complex of cholesterol with methyl- $\beta$ -cyclodextrin against the background of the development of hemodynamic pulmonary edema significantly reduced the degree of hydration of the lungs, which combined with an increase in the osmotic resistance of erythrocytes.

*Key words:* pulmonary edema, osmotic resistance of red blood cells, experimental animals, rats, mezaton, cholesterol-methyl-beta-cyclodextrin complex.

Общепризнано, что повышение проницаемости аэрогемагического барьера является ведущим фактором формирования альвеолярной формы легочного отека, несущего прямую угрозу жизни. В то же время процессы восстановления барьерной функции остаются малоизученными, что препятствует назначению патогенетически обоснованных методов воздействия. По нашим данным важная роль в регуляции этих процессов принадлежит продуктам липидного обмена – холестеролу и лизофосфолипидам [1, 2].

Обладая высокой биологической активностью, лизофосфолипиды вызывают гемолиз эритроцитов, оказывают литическое действие на клеточные мембраны, имеют поверхностную активность, проявляя свойства детергента. Холестерол способен нейтрализовать эти отрицательные эффекты, связывая их с образованием упорядоченной мембраны [3]. Повышение содержания холестерола в легочной мембране закономерно сочетается с повышением резистентности легких к эдемогенным воздействиям [2].

Показано, что развитие отека легких, вызванного введением агонистов постсинаптических альфа1-адренорецепторов [4], сочетается со снижением содержания холестерола и накоплением в них лизофосфатидилхолина, продукта гидролиза фосфолипазы  $A_2$  – фосфатидилхолина [1], причем выраженность отека легких тесно коррелирует со снижением коэффициента холестерин/лизофосфолипиды [1, 2], с количеством циркулирующих в крови эндотелиоцитов и степенью агрегации эритроцитов [5, 6], что свидетельствует о повреждении клеточных мембран [7, 8].

В последние годы установлено, что циклодекстрины, воздействуя на клетки, могут изменять содержание клеточного холестерола в диапазоне от общего обогащения до истощения, что подтверждается точностью и доступностью воспроизведения метода при-

менения циклодекстринов как модификаторов липидного состава мембраны [9, 10]. Именно метил- $\beta$ -циклодекстрин обладает наибольшим сродством к холестеролу и наиболее эффективен для повышения содержания холестерола в клеточных мембранах [11].

В связи с этим, цель исследования состояла в оценке влияния комплекса метил- $\beta$ -циклодекстрина, содержащего холестерол, на показатели гидратации легких и осмотической резистентности эритроцитов крыс при его введении на фоне отека легких, вызванного введением мезатона.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 30 взрослых самцах крыс линии Wistar массой  $220 \pm 40$  г, которые были разделены на три группы: контрольная ( $n=10$ ), опытная №1 ( $n=10$ ), опытная №2 ( $n=10$ ). Животные содержались в стандартных условиях вивария. Эксперименты на животных проводились в соответствии с решением Этического комитета Ярославского государственного медицинского университета (протокол №5 от 17 ноября 2011 г.) и с соблюдением Директивы Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

В опытных группах моделировали альвеолярную форму отека легких путем внутривенного введения 1% раствора мезатона (ООО «Опытный завод ГНЦЛС», Украина) однократно в дозе 0,5 мг/кг. В опытной группе №2 через 5 минут после введения 1% раствора мезатона (0,5 мг/кг) [1] животным дополнительно внутривенно вводили водорастворимый комплекс: холестерол с метил- $\beta$ -циклодекстрином (ХМВЦ,  $43,7 \pm 0,3$  мг холестерола в 1 г комплекса) (MP Biomedicals, LLC, France) однократно в дозе 1 мг/кг в 0,9% растворе хлорида натрия. Кровь для исследований собирали из хво-

стовой вены в пробирку с 1% раствором гепарина из расчета 0,02 мл раствора на 1 мл крови. Забор крови в опытных группах осуществляли через 50 мин после введения мезатона, одновременно с материалом контрольной группы. Далее животные были подвергнуты эктаназии методом декапитации.

Осмотическую резистентность эритроцитов (ОРЭ) определяли с помощью фотометрического метода [12]. Для этого вносили по 0,02 мл гепаринизированной крови в пробирки с образцами раствора хлорида натрия известной концентрации (0,85; 0,75; 0,70; 0,65; 0,60; 0,55; 0,50; 0,45; 0,40; 0,35; 0,30; 0,20; 0,1), тщательно перемешивали и оставляли на 1 час при 20°C. После центрифугирования 5 мин при 2000 об/мин проводили измерения в образцах на фотоэлектрическом колориметре КФК-2МП, и вычисляли по формуле [12] процент гемолиза, принимая за 100% гемолиз в образце, содержащем 0,1% раствор хлорида натрия. Для более детального анализа использовали дополнительные критерии оценки ОРЭ: точка минимальной резистентности (минОРЭ) – концентрация раствора хлорида натрия, при которой начинают гемолизироваться первые наиболее «слабые» эритроциты (показатель гемолиза  $\geq 5\%$ ); точка максимальной резистентности (максОРЭ) – концентрация раствора хлорида натрия, при которой гемолизуются все или почти все эритроциты (показатель гемолиза  $\geq 80\%$ ).

Интенсивность отека легких оценивали гравиметрическим методом по величине легочного коэффициента (ЛК) и сухого остатка (СО). Для этого после декапитации извлекали у животных легкие и определяли ЛК (г/кг) как отношение массы сырых легких к

массе тела животного, и СО (%) как отношение массы высушенных до постоянного веса при температуре 90°C легких к их исходной массе.

Для определения средних арифметических и их стандартных ошибок использовали программу Statistica, версия 10 (StatSoft, Inc., 2011). Учитывая количество групп сравнения (более двух) для детального поиска различий применяли однофакторный дисперсионный анализ вариаций ANOVA и критерий Тьюки Post-hoc анализа. Различия принимали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены количественные показатели оценки гидратации легких у крыс всех групп наблюдения. Введение мезатона животным опытной группы №1 привело к развитию выраженного отека легких, что проявлялось увеличением ЛК в 2,1 раза по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ) и снижением СО на 30% ( $p < 0,05$ ). Легкие были полнокровны, при нажатии из трахеи выделялась пенная жидкость. В отличие от этих данных, в группе с введением комплекса ХМβЦ развивался отек легких меньшей интенсивности. Так, величина ЛК уменьшалась на 23%, а величина СО увеличивалась на 23% по сравнению с таковыми опытной группы №1 ( $p < 0,05$ ). Но, по сравнению с показателями интактной группы животных величина ЛК оставалась повышенной, а величина СО снизилась на 14% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, в группе с добавлением водорастворимого комплекса ХМβЦ интенсивность отека легких существенно снижалась.

Таблица 1

**Показатели гидратации легких у крыс интактных (контрольная группа), после введения мезатона (опытная группа №1) и после введения ХМβЦ на фоне отека легких, вызванного введением мезатона (опытная группа №2)**

Показатели	Контрольная группа	Опытная группа №1	Опытная группа №2
Легочный коэффициент, ЛК (мг/г)	6,12±0,15	12,94±0,44*	9,95±0,48*°
Сухой остаток, СО (%)	21,42±0,15	15,0±0,29*	18,43±0,34*°

*Примечание.* Здесь и далее в таблице: \* – различия достоверны по сравнению с контролем; ° – различия достоверны между опытными группами.

В таблице 2 представлены данные о состоянии осмотической резистентности эритроцитов в различных концентрациях раствора хлорида натрия у животных всех групп наблюдения. В контрольной группе животных точка начала гемолиза соответствовала 0,55% раствору хлорида натрия, лизис эритроцитов превышал 10%. Более половины (53%) лизированных эритроцитов выявлено в 0,45% растворе хлорида натрия. Начало максимального гемолиза наблюдалось в 0,40% растворе хлорида натрия (71%). Максимальный (93,5%) гемолиз соответствовал концентрации раствора 0,2%.

После введения мезатона точка начала гемолиза сместилась в сторону более высокой концентрации

раствора хлорида натрия – 0,65% (процент гемолиза соответствовал 6,03,  $p < 0,05$ ). В растворе хлорида натрия 0,55% процент гемолизированных эритроцитов увеличился на 55% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактной группой. В точке 50% гемолиза количество гемолизированных эритроцитов увеличилось по сравнению с нормой на 36,6% ( $p < 0,05$ ) и существенно приблизилось к точке максимального гемолиза (70,05%). Это свидетельствует о снижении зоны максимальной резистентности. Можно отметить, что в точках концентрации раствора хлорида натрия от 0,65% до 0,45% процент гемолиза превышал показатели контрольной группы ( $p < 0,05$  во всех точках).

Таблица 2

Динамика гемолиза эритроцитов в различных концентрациях раствора хлорида натрия у крыс интактных (контрольная группа), после введения мезатона (опытная группа №1) и после введения ХМβЦ на фоне отека легких, вызванного введением мезатона (опытная группа №2)

Концентрация раствора хлорида натрия, %	Относительное содержание лизированных эритроцитов в свежей крови, %		
	Контрольная группа	Опытная группа №1	Опытная группа №2
0,85	2,21±0,27	3,70±0,72	3,51±0,60
0,75	2,27±0,64	3,68±0,63	3,59±0,93
0,70	2,61±0,59	3,78±0,94	3,70±0,75
0,65	2,89±0,50	6,03±0,67*	3,77±0,70°
0,60	3,34±0,31	7,10±0,58*	4,32±0,65°
0,55	10,18±0,89	15,76±1,70*	5,49±0,61*°
0,50	25,93±1,51	31,09±1,47*	19,49±1,09*°
0,45	52,77±5,18	70,51±6,08*	27,58±2,82*°
0,40	71,04±3,11	76,41±3,52	53,20±2,84*°
0,35	81,52±1,03	84,85±1,54	82,27±1,72
0,30	89,10±1,06	92,01±1,07	88,05±1,13
0,20	93,45±2,58	95,52±0,76	90,04±1,71

Таким образом, введение специфического агониста альфа-1-адренорецепторов мезатона привело к сдвигу начала гемолиза в сторону меньшей устойчивости к более высоким концентрациям хлорида натрия (до 0,60%; 0,65%). Эти данные указывают на повышение проницаемости мембран эритроцитов и снижение зоны резистентности, особенно минимальной ОРЭ.

В опытной группе №2 с введением ХМβЦ наблюдались совершенно иные результаты (табл. 2). В точке минимальной резистентности (0,55% раствор) процент гемолизированных эритроцитов был ниже по сравнению с интактной группой на 46% ( $p < 0,05$ ), и еще более существенно снижался по сравнению с опытной группой №1 – на 65% ( $p < 0,05$ ). В группе №2 точка минимального гемолиза смещалась в сторону более низкой концентрации до 0,50% раствора хлорида натрия. В точке 50% гемолиза в опытной группе №2 он составил 27,6%, что было существенно ниже по сравнению с интактной группой (на 47,7%) и существенно ниже по сравнению с опытной группой №1 без введения препарата (на 60,9%,  $p < 0,05$ ). В растворах хлорида натрия с концентрациями 0,50%, 0,45% и 0,40% отмечалось значимое уменьшение процента гемолизированных эритроцитов по сравнению с опытной группой №1 на 37%, 61% и 30% и контролем на 25%, 48% и 25% соответственно концентрациям раствора ( $p < 0,05$ ). В последующих более гипотоничных концентрациях раствора хлорида натрия показатели у всех групп наблюдения значимо не различались. Следует отметить, что и в точке 0,40% раствора, близкой к точке максОРЭ процент гемолизированных эритроцитов (53,2%) был

ниже, чем в интактной группе (71,0%) и в группе с введением мезатона (76,4%), то есть диапазон минимальной и максимальной ОРЭ после введения ХМβЦ существенно расширился.

Таким образом, при введении ХМβЦ наблюдается сдвиг начала гемолиза эритроцитов к более низким концентрациям раствора хлорида натрия. Это означает, что проницаемость мембраны эритроцитов после введения ХМβЦ была ниже таковой, чем в опытной группе №1 и даже в группе контроля.

Переоценка роли липидного бислоя в биологических процессах клеточных мембран привела к определению активной мембраны как «мембрана с порой» или «мембрана с кластерами», что обусловлено взаимодействием лизолипидов и холестерина и их участием в регуляции внедрения в мембрану белков и формирования белок-липидных пор и комплексов [3], тем самым влияя на проницаемость мембран. Повышение гидратации легких и снижение стойкости к гемолизу эритроцитов после введения мезатона в опытной группе №1 свидетельствует о повреждении клеточных мембран и поступлению жидкости в просвет альвеол. Введение водорастворимого комплекса холестерина с метил-β-циклодекстрином приводит к повышению гидрофобных свойств мембраны эритроцитов и альвеолярной мембраны. Учитывая то, что эритроциты не могут синтезировать холестерол, и более того, в них отсутствует транспортный внутримембранный обмен холестерола [6, 7], то именно водорастворимый комплекс обеспечивает доступность холестерола фосфолипидам мембран эритроцитов. Установлено, что для

формирования стабильного бислоя количество лизофосфатидилхолина не должно превышать количество холестерина более чем на 10% [3]. Показано, что увеличение соотношения холестерол/лизофосфолипиды в ткани легких сочетается со снижением интенсивности отека легких [1, 2, 8], возможно, что введение комплекса ХМВЦ повышает этот коэффициент и определяет снижение показателей гидратации легких.

#### Заключение

Таким образом, введение водорастворимого комплекса холестерол с метил- $\beta$ -циклодекстрином на фоне развития мезатонового отека легких значительно снижает степень гидратации легких, что сочетается с повышением осмотической устойчивости эритроцитов крыс. Мы считаем, что в результате настоящего исследова-

ния получены данные, которые с большой долей уверенности позволяют рассматривать комплекс холестерол-метил- $\beta$ -циклодекстрин как принципиально новый фармакологический агент патогенетической терапии отека легких.

#### 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 проводилось без участия спонсоров

#### Funding Sources

This study was not sponsored

### ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов В.П. Патогенез отека легких. Ярославль, 2002. 43 с.
2. Минасян М.Н. Влияние дегидратации, гипербарической оксигенации, их сочетанного воздействия на состояние липидного обмена и развитие нейрогенного отека легких (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003. 24 с.
3. Карпунин Д.В., Акимов С.А., Фролов В.А. Формирование пор в плоских липидных мембранах, содержащих лизолипиды и холестерин // Биологические мембраны. 2005. Т.22, №5. С.429–432.
4. Rassler B. Contribution of  $\alpha$ - and  $\beta$ - Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema // Scientifica (Cairo). 2012. Vol.2012. Article number: 829504. <https://doi.org/10.6064/2012/829504>
5. Janz D.R., Ware L.B. The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS // J. Intensive Care 2015. Vol.3. Article number: 20. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0086-3>
6. Chakrabarti R.S., Ingham S.A., Kozlitina J., Gay A., Cohen J.C., Radhakrishnan A., Hobbs H.H. Variability of cholesterol accessibility in human red blood cells measured using a bacterial cholesterol-binding toxin // Elife. 2017. Vol.6. Article number: e23355. <https://doi.org/10.7554/eLife.23355>
7. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А., Федорова Т.С., Кравец Е.Б., Иванов В.В., Жаворонок Т.В., Часовских Н.Ю., Чудакова О.М., Бутусова Н.В., Яковлева Н.М. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы // Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т.5, №2. С.62–69. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006-2-62-69>
8. Михайлов В.П., Попов С.В., Шипов А.А. Особенности липидного обмена легких и реологических свойств крови при экспериментальном нейрогенном отеке легких // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т.14, №4. С.182–184.
9. Кедик С.А., Панов А.В., Тюкова В.С., Золотарева М.С. Циклодекстрины и их применение в фармацевтической промышленности (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. №3. С.68–75.
10. Zidovetzki R., Levitan I. Use of cyclodextrins to manipulate plasma membrane cholesterol content: evidence, misconceptions and control strategies // Biochim. Biophys. Acta. 2007. Vol.1768, Iss.6. P.1311–1324. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.03.026>
11. Hinzey A.H., Kline M.A., Kotha S.R., Sliman S.M., Butler E.S., Shelton A.B., Gurney T.R., Parinandi N.L. Choice of cyclodextrin for cellular cholesterol depletion for vascular endothelial cell lipid raft studies: cell membrane alterations, cytoskeletal reorganization and cytotoxicity // Indian J. Biochem. Biophys. 2012. Vol.49, Iss.5. P.329–341.
12. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. М.: МЕДпресс-информ, 2016. 736 с. ISBN 978-5-00030-193-7

### REFERENCES

1. Mikhailov V.P. Pathogenesis of pulmonary edema. Yaroslavl; 2002 (in Russian).
2. Minasyan M.N. Influence of dehydration, hyperbaric oxygenation, their combined effect on the state of lipid metabolism and the development of neurogenic pulmonary edema (experimental study): abstract of PhD thesis. Moscow; 2003 (in Russian).
3. Karpunin D.V., Akimov S.A., Frolov V.A. Formation of pores in planar lipid membranes containing liso lipids and cholesterol. *Biologicheskie membrany* 2005; 22(5):429–432 (in Russian).
4. Rassler B. Contribution of  $\alpha$ - and  $\beta$ - Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema. *Scientifica*

(Cairo) 2012; 2012:829504. <https://doi.org/10.6064/2012/829504>

5. Janz D.R., Ware L.B. The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS. *J. Intensive Care* 2015; 3:20. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0086-3>

6. Chakrabarti R.S., Ingham S.A., Kozlitina J., Gay A., Cohen J.C., Radhakrishnan A., Hobbs H.H. Variability of cholesterol accessibility in human red blood cells measured using a bacterial cholesterol-binding toxin. *Elife* 2017; 6:e23355. <https://doi.org/10.7554/eLife.23355>

7. Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Stepovaya Y.A., Fyodorova T.S., Kravets Y.B., Ivanov V.V., Zhavoronok T.V., Chasovskikh N.Yu., Choudakova O.M., Butusova V.N., Yakovleva N.M. Molecular disturbances of erythrocytes membrane during pathology of different genesis are the typical reaction of the organism: contours of the problem. *Bulletin of Siberian Medicine* 2006; 5(2):62–69 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006-2-62-69>

8. Mikhailov V.P., Popov S.V., Shipov A.A. Particular features of lipid metabolism in lungs and rheologic properties of blood at experimental neurogenic pulmonary edema. *Bulletin of New Medical Technologies* 2007; 14(4):182–184 (in Russian).

9. Kedik S.A., Panov A.V., Tyukova V.S., Zolotareva M.S. Cyclodextrins and their application in pharmaceutical industry (review). *Drug development & registration* 2016; (3):68–75 (in Russian).

10. Zidovetzki R., Levitan I. Use of cyclodextrins to manipulate plasma membrane cholesterol content: evidence, misconceptions and control strategies. *Biochim. Biophys. Acta* 2007; 1768(6):1311–1324. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.03.026>

11. Hinzey A.H., Kline M.A., Kotha S.R., Sliman S.M., Butler E.S., Shelton A.B., Gurney T.R., Parinandi N.L. Choice of cyclodextrin for cellular cholesterol depletion for vascular endothelial cell lipid raft studies: cell membrane alterations, cytoskeletal reorganization and cytotoxicity. *Indian J. Biochem. Biophys.* 2012; 49(5):329–341.

12. Kamyshnikov V.S. Clinical laboratory research methods. Moscow: MEDpress-inform; 2016 (in Russian). ISBN 978-5-00030-193-7

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

**Нина Евгеньевна Кобзарь**, старший преподаватель кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nilok@yandex.ru

**Nina E. Kobzar**, Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology, Yaroslavl State Medical University; e-mail: nilok@yandex.ru

**Вадим Петрович Михайлов**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mikhailov17@gmail.com

**Vadim P. Mikhailov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Yaroslavl State Medical University; e-mail: mikhailov17@gmail.com

**Валентина Вячеславовна Порсева**, д-р мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vvporseva@mail.ru

**Valentina V. Porseva**, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Yaroslavl State Medical University; e-mail: vvporseva@mail.ru

---

Поступила 26.10.2021  
Принята к печати 02.11.2021

Received October 26, 2021  
Accepted November 02, 2021

УДК 616.379-008.64+616.745/.746]-073.788

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-80-86

## ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСПИРАТОРНЫХ МЫШЦ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

А.К.Кунарбаева<sup>1</sup>, А.И.Мирошниченко<sup>2</sup>, К.М.Иванов<sup>1</sup>, И.В.Мирошниченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

<sup>2</sup>ООО «Клиника промышленной медицины», 460001, г. Оренбург, пер. Бассейный, 1

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изучить функциональное состояние экспираторных мышц у больных сахарным диабетом 2 типа на основании изменений их электрической активности при использовании функциональной пробы со статическим экспираторным усилием. **Материалы и методы.** Обследовано 47 больных сахарным диабетом 2 типа и 40 пациентов без нарушений углеводного обмена. Для изучения электрической активности экспираторных мышц проводили поверхностную электромиографию (ЭМГ) наружной косой мышцы живота (НКМ), прямой мышцы живота (ПМЖ) и внутренних межреберных мышц (ВММ) с использованием функциональной пробы со статическим экспираторным усилием. **Результаты.** При выполнении функциональной пробы со статическим экспираторным усилием в обеих группах наблюдалось снижение частоты и увеличение амплитуды ЭМГ, однако у больных сахарным диабетом 2 типа эти изменения были менее выражены. Также наблюдались различия в динамике изменения показателей ЭМГ. У больных сахарным диабетом 2 типа уменьшение частоты ЭМГ НКМ начиналось с 10 секунды пробы, ВММ – с 15 секунды, в группе сравнения – с 5 и 10 секунд, соответственно. Амплитуда ЭМГ ВММ в основной группе достоверно не изменялась, в группе сравнения увеличивалась с 5 секунды экспираторного усилия. На 10 секунде пробы показатель амплитуды ЭМГ НКМ у больных сахарным диабетом 2 типа был на 10,4% ниже ( $p=0,027$ ), чем в группе сравнения, а на 15 секунде – на 10,5% ( $p=0,033$ ). **Заключение.** Изменение электрической активности экспираторных мышц у больных сахарным диабетом 2 типа обусловлено замедленной динамикой частотно-амплитудных характеристик ЭМГ НКМ, некомпенсированным утомлением ВММ, а также более низкими значениями амплитуды ЭМГ НКМ при выполнении функциональной нагрузочной пробы со статическим экспираторным усилием.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, электромиография, экспираторные мышцы.

## ELECTRICAL ACTIVITY OF EXPIRATORY MUSCLES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

А.К.Kunarbaeva<sup>1</sup>, А.И.Miroshnichenko<sup>2</sup>, К.М.Ivanov<sup>1</sup>, I.V.Miroshnichenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation

<sup>2</sup>Clinic of Industrial Medicine, 1 Basseyny Lane, Orenburg, 460001, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** To study the functional state of the expiratory muscles in patients with type 2 diabetes mellitus on the basis of changes in their electrical activity when using a functional test with a static expiratory effort. **Materials and methods.** 47 patients with type 2 diabetes mellitus and 40 patients without disorders of carbohydrate metabolism were examined. To study the electrical activity of the expiratory muscles, surface electromyography (EMG) of the external oblique abdominal muscle (OAM), rectus abdominis muscle (RAM), and internal intercostal muscles (IIM) was performed using a functional test with a static expiratory effort. **Results.** When performing a functional test with a static expiratory effort in both groups, a decrease in the frequency and an increase in the amplitude of EMG was observed, however, in pa-

### Контактная информация

Адель Камидулловна Кунарбаева, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: kunarbaeva.adel@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Adel K. Kunarbaeva, MD, Assistant of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya Str., Orenburg, 460000, Russian Federation. E-mail: kunarbaeva.adel@yandex.ru

### Для цитирования:

Кунарбаева А.К., Мирошниченко А.И., Иванов К.М., Мирошниченко И.В. Электрическая активность экспираторных мышц при сахарном диабете 2 типа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 82. С. 80–86. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-80-86

### For citation:

Kunarbaeva A.K., Miroshnichenko A.I., Ivanov K.M., Miroshnichenko I.V. Electrical activity of expiratory muscles in type 2 diabetes mellitus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):80–86 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-80-86



tients with type 2 diabetes mellitus, these changes were less pronounced. There were also differences in the dynamics of changes in EMG indicators. In patients with type 2 diabetes mellitus, the decrease in the frequency of EMG OAM began from 10 seconds of the test, ИИМ – from 15 seconds, in the comparison group – from 5 and 10 seconds, respectively. The OAM EMG amplitude in the main group did not change significantly, in the comparison group it increased from 5 seconds of expiratory effort. At the 10th second of the test, the amplitude index of the EMG OAM in patients with type 2 diabetes mellitus was 10.4% lower ( $p=0.027$ ) than in the comparison group, and at the 15th second – by 10.5% ( $p=0.033$ ). **Conclusion:** The change in the electrical activity of the expiratory muscles in patients with type 2 diabetes mellitus is due to the slowed down dynamics of the frequency-amplitude characteristics of the EMG OAM, uncompensated ИИМ fatigue, as well as lower values of the OAM EMG amplitude when performing a functional exercise test with a static expiratory effort.

*Key words:* diabetes mellitus, electromyography, expiratory muscles.

Сахарный диабет (СД) оказывает неблагоприятное влияние на скелетную мускулатуру, приводя к развитию диабетической миопатии, которая характеризуется морфологическими изменениями в мышцах, снижением мышечной массы и силы мышц [1, 2]. Патогенетической основой развития миопатии скелетной мускулатуры является комплекс факторов, связанный с нейропатическими, структурными, гемодинамическими и обменными нарушениями [3–6]. Предполагается, что дыхательные мышцы также могут быть подвержены подобным изменениям, с нарушением их функции, приводя к развитию вентиляционных нарушений [7, 8]. Установлено, что при СД наблюдается снижение силы дыхательных мышц, определенной с помощью измерения статических давлений на уровне ротовой полости [9–11]. Однако эти исследования немногочисленны и не дают сведений о функциональном состоянии отдельных мышц, участвующих в дыхании, что можно сделать с помощью проведения электромиографического исследования (ЭМГ) с использованием функциональных проб.

Цель исследования – изучить функциональное состояние экспираторных мышц у больных СД 2 типа на основании изменений их электрической активности при использовании функциональной пробы со статическим экспираторным усилием.

#### Материалы и методы исследования

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава РФ и проводилось при грантовой поддержке ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава РФ (№РХД/2019/04-02/2/ГР/М/2 от 14.01.2019 г.). Обследуемые были подробно проинформированы о применяемых методах исследования, ходе его проведения, возможности отказа в участии в исследовании и дали письменное согласие на участие в нем.

Критерии включения в исследование: мужской пол; возраст 30–69 лет; СД 2 типа; способность к выполнению дыхательных манёвров при проведении респираторной нагрузочной пробы; информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: перенесённый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сложные нарушения ритма сердца; хроническая сердечная недостаточность IIБ–III стадии; острые и хронические заболевания дыхательной си-

стемы; патологические формы и деформации грудной клетки; операции на органах грудной клетки; заболевания центральной нервной системы и периферической нервной системы, сопровождающиеся нарушением нервно-мышечной проводимости; приём лекарственных препаратов, замедляющих нервно-мышечную проводимость; ожирение 3 степени (индекс массы тела  $>40$  кг/м<sup>2</sup>); отказ от участия в исследовании.

Согласно критериям включения и исключения были обследованы 47 больных СД 2 типа, которые составили основную группу, и 40 пациентов без нарушений углеводного обмена, составивших группу сравнения, рандомизированную по возрасту с основной группой.

Для оценки электрической активности ДМ проводили биполярную поверхностную ЭМГ на аппарате «Нейро-ЭМГ-Микро» (Нейрософт, Россия). Оценивали электрическую активность экспираторных мышц: наружной косой мышцы живота (НКМ), прямой мышцы живота (ПМЖ) и внутренних межрёберных мышц (ВММ) с регистрацией средней амплитуды (мкВ), средней частоты (1/с). Поверхностные электроды были представлены металлическими дисками диаметром 8 мм, расположенными на фиксирующей колодке, расстояние между электродами составляло 12 мм. При проведении ЭМГ во избежание регистрации электрической активности сердца электроды накладывались с правой стороны тела. Ось фиксирующей колодки располагалась по направлению мышечных волокон. Для регистрации электрической активности экспираторных мышц были выбраны следующие точки [12]: для записи ЭМГ НКМ электроды были расположены в 6 межреберье по передней подмышечной линии; ПМЖ – на уровне пупка латеральнее от него на 3 см; ВММ – во 2 межреберье по окологрудной линии.

Регистрация показателей ЭМГ проводили в покое и при выполнении функциональной нагрузочной пробы. С использованием тягонапомера определялась индивидуальная величина максимального экспираторного усилия, по которой рассчитывалась мощность выдоха в 30% от максимального значения. При выполнении функциональной нагрузочной пробы перед обследуемым ставилась задача удерживать по шкале тягонапомера экспираторное усилие мощностью 30% от максимального экспираторного усилия в течение 15 се-

кунд. Регистрация показателей ЭМГ производилась на 5, 10 и 15 секунде. Функциональная проба проводилась трижды, с периодом отдыха между попытками в 3 мин. Для анализа использовались средние значения показателей ЭМГ, полученные в результате трех попыток, однако данные не включались в исследование, если при последовательном выполнении трёх попыток были зарегистрированы различия в значениях более 10%.

Обработка данных, полученных в результате исследования, проводилась с помощью непараметрических методов в программном комплексе Statistica 10.0. Для показателей, используемых в работе, рассчитывали медиану, первый и третий квартили (Me [Q1;Q3]). Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли критерий Манна-Уитни, оценка генеральных эффектов влияния фактора проводилась с использованием дисперсионного анализа Фридмана, апостериорный анализ проводился с помощью критерия Вилкоксона. Данные считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Анализ параметров ЭМГ экспираторных мышц у

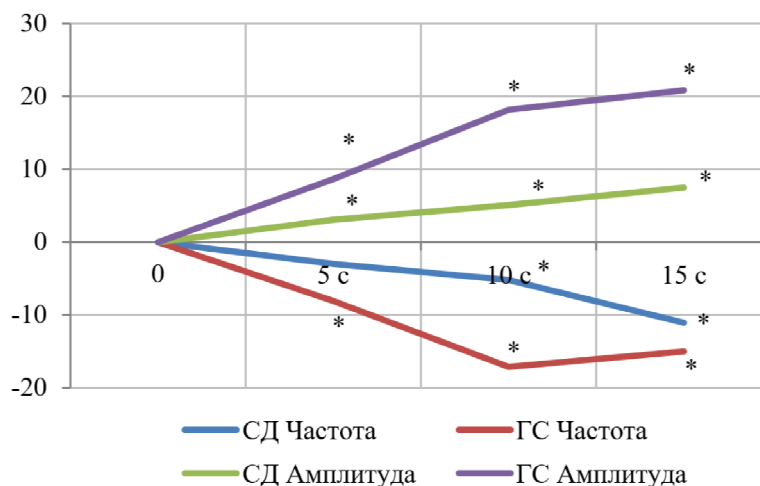


Рис. 1. Динамика показателей частоты и амплитуды ЭМГ НКМ при выполнении функциональной пробы с мощностью 30% от максимального экспираторного усилия от фона к 5, 10, и 15 секундам.

Примечание. Здесь и далее: СД – основная группа, ГС – группа сравнения; \* – достоверность изменений показателей в группе по сравнению с фоновым значением ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, у больных СД наблюдались более низкие абсолютные значения амплитуды ЭМГ в ходе выполнения функциональной пробы по сравнению с пациентами без СД. Показатель амплитуды ЭМГ НКМ у больных СД, зарегистрированный на 10 секунде экспираторного усилия, составил 2,68 (2,57; 2,88) мкВ и был на 10,4% ниже ( $p = 0,027$ ), чем в группе сравнения – 2,99 (2,59; 3,45) мкВ. На 15 секунде пробы показатель амплитуды ЭМГ НКМ был 2,74 (2,56; 2,98) мкВ, что на 10,5% меньше ( $p = 0,033$ ), чем в группе сравнения – 3,06 (2,63; 3,82) мкВ.

Изменения частоты ЭМГ ПМЖ не были статистически значимы в обеих группах (рис. 2). Амплитуда

больных СД показал отсутствие статистически значимых отличий между группами в покое. При выполнении функциональной пробы с экспираторным усилием мощностью 30% от максимального экспираторного усилия наблюдались следующие особенности изменений частотно-амплитудных характеристик ЭМГ.

У больных СД показатель частоты ЭМГ НКМ уменьшался ( $\chi^2 = 28,6$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ). При проведении апостериорных сравнений, выполненных с помощью критерия Вилкоксона, было выявлено уменьшение частоты ЭМГ от фона к 5 секунде пробы на 3% ( $p_5 > 0,05$ ), к 10 секунде – на 5,2% ( $p_{10} = 0,011$ ), к 15 секунде – 11% ( $p_{15} = 0,005$ ) (рис. 1). У пациентов группы сравнения частота ЭМГ от фона к 5 секунде уменьшалась на 8%, к 10 секунде – на 17,1%, к 15 секунде – на 15% ( $\chi^2 = 34,5$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ;  $p_5 = 0,012$ ,  $p_{10} = 0,003$ ,  $p_{15} = 0,002$ ). Амплитуда ЭМГ НКМ у больных СД увеличивалась к 5 секунде пробы на 3,1%, к 10 секунде – на 5,1%, к 15 секунде – 7,5% ( $\chi^2 = 55,7$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ;  $p_5 = 0,001$ ,  $p_{10} < 0,001$ ,  $p_{15} < 0,001$ ). В группе сравнения к 5 секунде пробы амплитуда увеличилась на 8,7%, к 10 секунде – на 18,2%, к 15 секунде пробы – на 20,9% ( $\chi^2 = 59,4$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ;  $p_5 < 0,001$ ,  $p_{10} < 0,001$ ,  $p_{15} < 0,001$ ).

ЭМГ ПМЖ у больных СД увеличивалась к 5 секунде на 1,2%, к 10 секунде – на 2,4%, к 15 секунде – на 2,8% ( $\chi^2 = 28,6$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ;  $p_5 = 0,004$ ,  $p_{10} = 0,002$ ,  $p_{15} < 0,001$ ). В группе сравнения прирост амплитуды от фона к 5 секунде составил 3,7%, к 10 секунде – 4,5%, к 15 секунде – 4,9% ( $\chi^2 = 0,9$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ;  $p_5 = 0,006$ ,  $p_{10} < 0,001$ ,  $p_{15} < 0,001$ ).

На ВММ у больных основной группы происходило уменьшение частоты к 5 секунде удержания экспираторного усилия на 1,2%, к 10 секунде – на 3,4%, к 15 секунде – на 4,3% ( $\chi^2 = 13,02$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,005$ ;  $p_5 > 0,05$ ,  $p_{10} > 0,05$ ,  $p_{15} = 0,044$ ) (рис. 3). В группе сравнения частота ЭМГ уменьшалась к 5 секунде на 1,8%, к 10 се-

кунде – на 5,8%, к 15 секунде удержания пробы на 4,9% ( $\chi^2=28,3$ ,  $df=3$ ,  $p<0,001$ ;  $p_3>0,05$ ,  $p_{10}>0,05$ ,  $p_{15}=0,025$ ). Изменение амплитуды ЭМГ ВММ у больных СД не было достоверным. В группе сравнения на-

блюдался статистически значимый прирост амплитуды от фона к 5 секунде экспираторного усилия и составил 3,5%, к 10 секунде – 4,3%, к 15 секунде – 4,7% ( $\chi^2=44,7$ ,  $df=3$ ,  $p_3<0,001$ ,  $p_{10}<0,001$ ,  $p_{15}<0,001$ ).

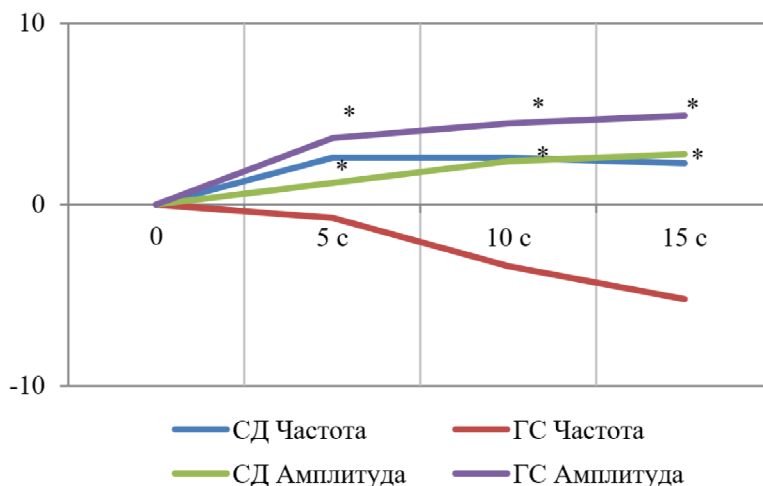


Рис. 2. Динамика показателей частоты и амплитуды ЭМГ ПМЖ при выполнении функциональной пробы с мощностью 30% от максимального экспираторного усилия от фона к 5, 10, и 15 секундам.

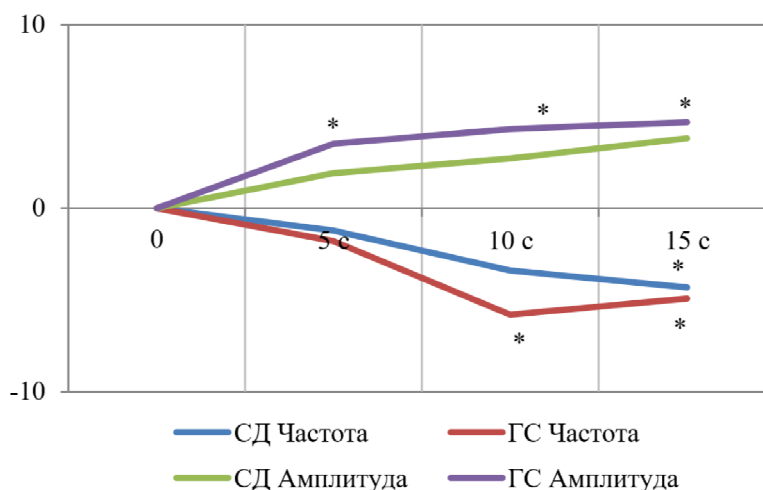


Рис. 3. Динамика показателей частоты и амплитуды ЭМГ ВММ при выполнении функциональной пробы с мощностью 30% от максимального экспираторного усилия от фона к 5, 10, и 15 секундам.

#### Обсуждение результатов исследования

При выполнении функциональной пробы с экспираторным усилием мощностью 30% от максимального экспираторного усилия у пациентов обеих групп наблюдалось снижение частоты и увеличение амплитуды, однако у больных СД динамика частотно-амплитудных изменений была менее выраженной в сравнении с пациентами без СД. Увеличение амплитуды ЭМГ свидетельствует о привлечении в мышечное сокращение дополнительных двигательных единиц [13]. Уменьшение показателей частоты ЭМГ наблюдается при развитии мышечного утомления [14]. Отличительной особенностью экспираторных мышц больных СД являлась так же различная динамика изменения показателей ЭМГ мышцы на нагрузку. Так у пациентов основной группы частота ЭМГ НКМ снижалась к 10

секунде, а у больных группы сравнения – к 5 секунде. Снижение показателя частоты ЭМГ НКМ свидетельствует о развитии мышечного утомления этой мышцы, которое компенсируется дополнительным включением ее двигательных единиц, что отражается на ЭМГ увеличением амплитуды ЭМГ, то есть утомление НКМ, несмотря на более медленную динамику ее изменений у больных СД, было компенсированным в обеих группах. Отсутствие динамики частоты ЭМГ ПМЖ свидетельствует об отсутствии ее утомления, однако, увеличение амплитуды ЭМГ этой мышцы говорит об ее участии в выполнении дыхательного маневра. Частота ЭМГ ВММ больных СД снижалась лишь к 15 секунде, а у пациентов без нарушений углеводного обмена частота начинала снижаться к 10 секунде. При этом амплитуда ЭМГ ВММ у больных СД не изменя-

лась, в то время как у пациентов группы сравнения она начинала увеличиваться уже к 5 секунде пробы. Что свидетельствует о развитии утомления ВММ в обеих группах, компенсирующееся в группе сравнения вовлечением в сокращение дополнительных двигательных единиц, в отличие от больных СД, у которых утомление было не компенсированным. Литературных данных о состоянии электрической активности экспираторных мышц у больных СД нет, однако имеются сведения о нарушении нервно-мышечной передачи при стимуляционной ЭМГ диафрагмального нерва при СД, что приводит к дисфункции дыхательных мышц [15].

#### Заключение

Изменение электрической активности экспираторных мышц у больных СД 2 типа обусловлено замедленной динамикой частотно-амплитудных характеристик ЭМГ НКМ, некомпенсированным утом-

лением ВММ, а также более низкими значениями амплитуды ЭМГ НКМ при выполнении функциональной нагрузочной пробы со статическим экспираторным усилием.

#### 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 проводилось при грантовой поддержке ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава РФ (№РХД/2019/04-02/2/ГР/М/2)

#### Funding Sources

The study was supported by Orenburg State Medical University (grant No РХД/2019/04-02/2/ГР/М/2)

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Leenders M., Verdijk L.B., van der Hoeven L., Adam J.J., van Kranenburg J., Nilwik R., van Loon L.J. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging // J. Am. Med. Dir. Assoc. 2013. Vol.14, Iss.8. P.585–592. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.02.006>
2. D'Souza D.M., Al-Sajee D., Hawke T.J. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells // Front. Physiol. 2013. Vol.4. Article number: 379. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00379>
3. James H.A., O'Neill B.T., Nair K.S. Insulin regulation of proteostasis and clinical implications // Cell Metab. 2017. Vol. 26, Iss.2. P.310–323. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.010>
4. Almurthi M.M., Reeves N.D., Bowling F.L., Boulton A.J., Jeziorska M., Malik R.A. Reduced lower-limb muscle strength and volume in patients with type 2 diabetes in relation to neuropathy, intramuscular fat, and vitamin D levels // Diabetes Care. 2016. Vol. 39, Iss.3. P.441–447. <https://doi.org/10.2337/dc15-0995>
5. Chiu C.Y., Yang R.S., Sheu M.L., Chan D.C., Yang T.H., Tsai K.S., Chiang C.K., Liu S.H. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway // J. Pathol. 2016. Vol.238, Iss.3. P.470–482. <https://doi.org/10.1002/path.4674>
6. Ferreira J.P., Sartor C.D., Leal A.M., Sacco I.C., Sato T.O., Ribeiro I.L., Soares A.S, Cunha J.E., Salvini T.F. The effect of peripheral neuropathy on lower limb muscle strength in diabetic individuals // Clin. Biomech. (Bristol, Avon). 2017. Vol.43. P.67–73. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2017.02.003>
7. De Santi F., Zoppini G., Locatelli F., Finocchio E., Cappa V., Dauriz M., Verlatto G. Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population // BMC Pulm. Med. 2017. Vol.17, Iss.1. Article number: 101. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0443-1>
8. Fontaine-Delaruelle C., Viart-Ferber C., Luyton C., Couraud S. Lung function in patients with diabetes mellitus // Rev. Pneumol. Clin. 2016. Vol.72, Iss.1. P.10–16. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.03.010>
9. Van Eetvelde B.L.M., Cambier D., Vanden Wyngaert K., Celie B., Calders P. The Influence of Clinically Diagnosed Neuropathy on Respiratory Muscle Strength in Type 2 Diabetes Mellitus // J. Diabetes Res. 2018. Vol.2018. Article ID 8065938. <https://doi.org/10.1155/2018/8065938>
10. Кунарбаева А.К., Иванов К.М., Петрова А.А., Красиков С.И., Мирошниченко И.В. Особенности изменения силы дыхательных мышц и процессов перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом 2 типа // Терапия. 2021. №5. С.47–50. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.47-50>
11. Сивожеlezова О.К., Иванов К.М., Мирошниченко И.В., Кунарбаева А.К. Особенности изменения силы дыхательных мышц у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы // Архивъ внутренней медицины. 2018. Т.8, №3. С.204–208. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-204-208>
12. Ершов С. П., Перельман Ю. М. Электрофизиологическая характеристика дыхательных мышц у больных хроническим бронхитом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 1999. Вып.5. С.28–35.
13. Miller K.J., Garland S.J., Ivanova T., Ohtsuki T. Motor-unit Behavior in Humans During Fatiguing Arm Movements // J. Neurophysiol. 1996. Vol.75, Iss.4. P.1629–1636. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.4.1629>
14. Солнушкин С.Д., Чихман В.Н., Сегизбаева М.О., Погодин М.А., Александров В.Г. Аппаратно-программный комплекс для регистрации и анализа электромиограммы дыхательных мышц человека // Физиология человека. 2014. Т.40, №2. С.119–122. <https://doi.org/10.7868/S0131164614010184>

15. Kabitz H.J., Sonntag F., Walker D., Schwoerer A., Walterspacher S., Kaufmann S., Beuschlein F., Seufert J., Windisch W. Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2008. Vol.51, Iss.1. P.191–197. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0856-0>

## REFERENCES

1. Leenders M., Verdijk L.B., van der Hoeven L., Adam J.J., van Kranenburg J., Nilwik R., van Loon L.J. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14(8):585–592. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.02.006>
2. D'Souza D.M., Al-Sajee D., Hawke T.J. Diabetic myopathy: impact of diabetes mellitus on skeletal muscle progenitor cells. *Front. Physiol.* 2013; 4:379. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00379>
3. James H.A., O'Neill B.T., Nair K.S. Insulin regulation of proteostasis and clinical implications. *Cell Metab.* 2017; 26(2):310–323. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.06.010>
4. Almurthi M.M., Reeves N.D., Bowling F.L., Boulton A.J., Jeziorska M., Malik R.A. Reduced lower-limb muscle strength and volume in patients with type 2 diabetes in relation to neuropathy, intramuscular fat, and vitamin D levels. *Diabetes Care* 2016; 39(3):441–447. <https://doi.org/10.2337/dc15-0995>
5. Chiu C.Y., Yang R.S., Sheu M.L., Chan D.C., Yang T.H., Tsai K.S., Chiang C.K., Liu S.H. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway. *J. Pathol.* 2016; 238(3):470–482. <https://doi.org/10.1002/path.4674>
6. Ferreira J.P., Sartor C.D., Leal A.M., Sacco I.C., Sato T.O., Ribeiro I.L., Soares A.S, Cunha J.E., Salvini T.F. The effect of peripheral neuropathy on lower limb muscle strength in diabetic individuals. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)* 2017; 43:67–73. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2017.02.003>
7. De Santi F., Zoppini G., Locatelli F., Finocchio E., Cappa V., Dauriz M., Verlato G. Type 2 diabetes is associated with an increased prevalence of respiratory symptoms as compared to the general population. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0443-1>
8. Fontaine-Delaruelle C., Viart-Ferber C., Luyton C., Couraud S. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Rev. Pneumol. Clin.* 2016; 72(1):10–16. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2015.03.010>
9. Van Eetvelde B.L.M., Cambier D., Vanden Wyngaert K., Celie B., Calders P. The Influence of Clinically Diagnosed Neuropathy on Respiratory Muscle Strength in Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Diabetes Res.* 2018; 2018:8065938. <https://doi.org/10.1155/2018/8065938>
10. Kunarbaeva A.K., Ivanov K.M., Petrova A.A., Krasikov S.I., Miroshnichenko I.V. Peculiarities of changes in respiratory muscles strength and in lipid peroxidation processes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Therapy* 2021; (5):47–50 (in Russian). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.5.47-50>
11. Sivozhelezova O.K., Ivanov K.M., Miroshnichenko I.V., Kunarbaeva A.K. Peculiarities of the change in the respiratory muscles' strength in patients with 2 type of diabetes mellitus complicated by the diabetic foot syndrome. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2018; 8(3):204–208 (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-204-208>
12. Ershov S.P., Perelman J.M. Respiratory muscle electrophysiological evaluation in patients with chronic bronchitis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 1999; (5):28–35 (in Russian).
13. Miller K.J., Garland S.J., Ivanova T., Ohtsuki T. Motor-unit behavior in humans during fatiguing arm movements. *J. Neurophysiol.* 1996; 75(4):1629–1636. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.4.1629>
14. Solnushkin S.D., Chihman V.N., Segizbaeva M.O., Aleksandrov V.G. Hardware and software for EMG recording and analysis of respiratory muscles of human. *Human Physiology* 2014; 40(2):220–223. <https://doi.org/10.7868/S0131164614010184>
15. Kabitz H.J., Sonntag F., Walker D., Schwoerer A., Walterspacher S., Kaufmann S., Beuschlein F., Seufert J., Windisch W. Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51(1):191–197. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0856-0>

### Информация об авторах:

Адель Камидуловна Кунарбаева, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [kunarbaeva.adel@yandex.ru](mailto:kunarbaeva.adel@yandex.ru)

### Author information:

Adel K. Kunarbaeva, MD, Assistant of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Orenburg State Medical University; e-mail: [kunarbaeva.adel@yandex.ru](mailto:kunarbaeva.adel@yandex.ru)

Анастасия Игоревна Мирошниченко, врач-терапевт, ООО «Клиника промышленной медицины»; e-mail: [miroshni4enko.nast@yandex.ru](mailto:miroshni4enko.nast@yandex.ru)

Anastasia I. Miroshnichenko, MD, Therapist, Clinic of Industrial Medicine; e-mail: [miroshni4enko.nast@yandex.ru](mailto:miroshni4enko.nast@yandex.ru)

**Константин Михайлович Иванов**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kmiwanov@mail.ru

**Konstantin M. Ivanov**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Orenburg State Medical University; e-mail: kmiwanov@mail.ru

**Игорь Васильевич Мирошниченко**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: miv\_2000@mail.ru

**Igor V. Miroshnichenko**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Orenburg State Medical University; e-mail: miv\_2000@mail.ru

---

*Поступила 17.11.2021  
Принята к печати 30.11.2021*

*Received November 17, 2021  
Accepted November 30, 2021*

---

УДК 616.9-0227-0531:618.333

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-87-95

## НЕКОТОРЫЕ ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ В СТРУКТУРЕ ПРИЧИН ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

О.В.Островская, Е.Б.Наговицына, М.А.Власова, С.В.Супрун, О.В.Кожарская

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. Цель.** Определение структуры и частоты выявления некоторых оппортунистических инфекций при преждевременных родах. **Материалы и методы.** Работа выполнена на базах Научно-исследовательского института охраны материнства и детства и патологоанатомического отделения Перинатального центра, г. Хабаровск. Объектом исследования стали 62 плаценты, полученные от женщин, беременность которых завершилась преждевременно, а также плаценты и пробы органов (сердце, легкие, печень, почки) от 14 умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных детей. 30 плацент от женщин, родивших доношенных живых детей, рассматривали, как группу контроля. В пробах плацентарной ткани и образцах внутренних органов умерших новорожденных методом ПЦР выявляли геном следующих микроорганизмов: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus type 4*, *Human herpesvirus type 6*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus species*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*. **Результаты.** Частота выявления возбудителей оппортунистических инфекций в плацентах, полученных от женщин с преждевременными родами (59,6%) и в секционном материале от умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных детей (78,6%) превышала аналогичный показатель группы контроля (30,0%), соответственно, в 2,0 ( $p=0,007$ ) и 2,6 ( $p=0,002$ ) раза. В материале от женщин с преждевременными родами в 47,9±7,2% случаев из всех положительных результатов установлены различные сочетания двух, трех, четырех инфекционных агентов, имеющих общие звенья патогенеза, что способствует усугублению патогенетических процессов, формированию коморбидности или мультиморбидности. Инфекционные агенты, обнаруженные при преждевременных родах, по частоте выявления суммарно как моноинфекции и в составе смешанных инфекций, располагались следующим образом: *U. urealyticum* – 34,2±5,4%; *S. agalactiae* – 17,1±4,3%; *M. hominis* – 15,8±4,1%; *S. species* (*S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*) – 13,1±3,8%; *Cytomegalovirus* – 11,8±3,7%; *Human herpesvirus 4 type* – 9,2±3,3%; *M. genitalium* – 2,6±1,8%. **Заключение.** Использование ПЦР-диагностики показало, что в плацентах, полученных от женщин, беременность которых завершилась преждевременно, а также в пробах плаценты и органов умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных обнаруживаются условно-патогенные микроорганизмы, колонизирующие генитальный тракт женщины (стрептококки, микоплазмы), или широко распространенные персистирующие и репродуцирующиеся в лимфоцитах человека герпесвирусы (*Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus 4 type*). Существенную долю среди выявленных инфекционных агентов составляют ассоциации микроорганизмов, формирующие коморбидность или мультиморбидность. Изучение условий трансформации условно-патогенного микроорганизма, входящего в состав микробиоты женщины, в патогенный штамм, определение предикторов, способных прогнозировать эти изменения, и возможности коррекции этих нарушений – все это требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** оппортунистические инфекции, преждевременные роды, ранняя неонатальная смерть, плацента, пробы органов, ПЦР.

### Контактная информация

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

### Correspondence should be addressed to

Ol'ga V. Ostrovskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: olrom41@mail.ru

### Для цитирования:

Островская О.В., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Супрун С.В., Кожарская О.В. Некоторые оппортунистические инфекции в структуре причин преждевременных родов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.87–95. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-87-95

### For citation:

Ostrovskaya O.V., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Suprun S.V., Kozharskaya O.V. Some opportunistic infections in the structure of premature birth causes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):87–95 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-87-95

## SOME OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN THE STRUCTURE OF PREMATURE BIRTH CAUSES

O.V.Ostrovskaya, E.B.Nagovitsyna, M.A.Vlasova, S.V.Suprun, O.V.Kozharskaya

*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. Aim.** To determine the structure and detection rate of some opportunistic infections in premature birth. **Materials and methods.** The study was carried out at the premises of the Research Institute of Maternity and Childhood Protection and the Pathology Department of the Khabarovsk Perinatal Center. We studied 62 placentas from women whose pregnancy ended prematurely and placentas and organ samples (heart, lungs, liver, and kidneys) from 14 premature infants who died in the early neonatal period. Thirty placentas of women who delivered full-term live babies were classified as a control group. Genomes of *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus 4 type*, *Human herpesvirus 6 type*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus species*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans* were detected by polymerase chain reaction (PCR) in samples of placental tissue and samples of internal organs of deceased newborns. **Results.** The rate of opportunistic agent detection in the placentas from women with preterm birth made 59.6% and in the sectional material from premature newborns who died in the early neonatal period (78.6%), which figures exceeded the same indicator in the control group (30.0%) respectively, by 2.0 ( $p=0.007$ ) and 2.6 ( $p=0.002$ ), respectively. In 47.9±7.2% of cases of all positive results, the material from women with preterm birth presented with various combinations of two, three, and four infectious agents, having common pathogenic links, which contributes to the aggravation of pathogenic processes, comorbidity or multimorbidity. According to the detection rates, in terms of total mono-infections and mixed infection components, pathogens detected during preterm birth were distributed as follows: *U. urealyticum* – 34,2±5,4%; *S. agalactiae* – 17,1±4,3%; *M. hominis* – 15,8±4,1%; *S. species* (*S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*) – 13,1±3,8%; *Cytomegalovirus* – 11,8±3,7%; *Human herpesvirus 4 type* – 9,2±3,3%; *M. genitalium* – 2,6±1,8%. **Conclusion.** PCR testing showed that placentas from women whose pregnancy ended prematurely and samples of placenta and organs of premature infants who died in the early neonatal period presented with opportunistic agents colonizing female genital tract (streptococci, mycoplasmas) or ubiquitous herpesviruses persistent and reproduced in human lymphocytes (*Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus 4 type*). Associations of microorganisms that cause comorbidity or multimorbidity account for a significant portion of the infectious agents detected. The context for a microbiota-integrated opportunistic agent to transform into a pathogenic strain, identification of transformation predictors, and possible tools to correct the disorders – all these require further research.

*Key words: opportunistic infections, preterm birth, early neonatal death, placenta, organ samples, PCR-test.*

Преждевременные роды являются основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире [1]. У недоношенных детей чаще встречаются хронические инфекционные болезни, врожденные дефекты развития, бронхолегочная дисплазия, отмечается высокий риск физических и психоневрологических дефектов [2].

Этиологические факторы, лежащие в основе преждевременных родов, продолжают вызывать активный исследовательский интерес [3]. Среди установленных причин – воспаление, обусловленное восходящей инфекцией из нижних отделов генитального тракта или дисбалансом влагалищной микрофлоры (дефицит лактобактерий и увеличение относительной численности условно-патогенных микроорганизмов, преимущественно факультативно-анаэробного происхождения), является наиболее изученным фактором преждевременных родов с доказанной причинно-следственной связью [4–7]. Кроме того, оппортунистические инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, уреоплазмоз, трихомоноз, цитомегаловирусная инфекция, особенно их сочетанные формы) негативно влияют на репродуктивную систему человека, вызывая тем самым невынаши-

вание беременности. Эти инфекции характеризуются склонностью к субклиническому течению, трудностью клинической диагностики, тропизмом к органам репродуктивной системы [8–10].

Какое место среди причин невынашивания беременности занимают данные оппортунистические инфекции, их удельный вес в формировании преждевременных родов – эти вопросы остаются малоизученными.

Целью работы было определение структуры и частоты выявления некоторых оппортунистических инфекций при преждевременных родах.

### Материалы и методы исследования

Работу провели на базе Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД и патологоанатомического отделения КГБУЗ «Перинатальный центр» МЗ Хабаровского края. Объектом исследования стали 62 плаценты, полученные от женщин, беременность которых завершилась преждевременно (группа А); плаценты и образцы органов (сердце, легкие, печень, почки) от 14 умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных детей (группа В). Совокупность групп А и В от женщин с



преждевременными родами составила основную группу. Образцы 30 плацент от женщин, родивших доношенных живых детей, рассматривали как группу контроля. Из исследования были исключены материалы от женщин с тяжелой акушерской патологией и от женщин, инфицированных безусловными патогенами: возбудителями гонореи, сифилиса, ВИЧ-инфекции, гепатита В и С, трихомониаза. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в исследуемых образцах выявляли геном следующих возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*), *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus type 4*, *Human herpesvirus type 6*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus species*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*.

Работу выполнили с помощью наборов реагентов производства ФБУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора, а также ООО НПФ «Литех» (Москва). Исследования осуществили с использованием анализаторов CFX96 Touch (Bio-Rad, США) и «Джин» (ООО «НПО ДНК-Технология», Москва). Анамнестические данные, исходы беременности, состояние последов изучили по протоколам патологоанатомического описания.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы Statistica for Windows 10.0. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ( $M \pm m$ ), для определения значимости различий использовался критерий Стьюдента ( $t$ ). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости ( $p$ ) менее 0,05.

Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016.

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведено сравнение данных материнского анамнеза женщин основной и контрольной групп. Возраст женщин основной группы находился в пределах от 19 до 40 лет, средний возраст –  $30,8 \pm 1,8$  лет. Впервые беременность наступила у 12 пациенток основной группы (16%), у остальных женщин этой же группы в анамнезе зарегистрированы от 2 до 8 беременностей. В группе контроля возраст женщин составил от 20 до 37 лет, средний возраст –  $31,3 \pm 3,3$  лет. Первородными были 6 пациенток группы контроля (20%), остальные женщины – повторно-беременные с частотой предыдущих беременностей от 1 до 10. У женщин

основной группы в анамнезе в  $38,2 \pm 5,5\%$  случаев зарегистрировано самопроизвольное прерывание беременности, в группе контроля этот показатель составил  $6,7 \pm 4,5\%$  ( $p=0,001$ ). Только у женщин основной группы до беременности диагностированы урогенитальные инфекции ( $11,8 \pm 3,7\%$ ). В обеих группах у пациенток установлены такие заболевания, как анемия, сахарный диабет, повышенное артериальное давление. Осложнения течения беременности чаще диагностировали в основной группе. Так, плацентарная недостаточность установлена в  $50,0 \pm 5,7\%$  случаев или в 2,1 раза чаще, чем в группе контроля –  $23,3 \pm 7,7\%$  ( $p=0,001$ ). Хроническая гипоксия плода обнаружена в основной группе в  $38,2 \pm 5,8\%$  случаев, в группе контроля в 5,7 раза реже –  $6,7 \pm 4,5\%$  ( $p=0,002$ ). Синдром задержки развития плода выявлен у  $19,7 \pm 4,5\%$  женщин основной группы, в группе контроля – в 3 раза реже  $6,7 \pm 4,5\%$  ( $p=0,080$ ).

Согласно полученным данным (табл. 1), частота выявления возбудителей оппортунистических инфекций в основной группе составила 63,1% (в том числе в группе А – 59,6% и группе В – 78,6%), и превышала аналогичный показатель в группе контроля (30,0%), соответственно, в 2,1 ( $p=0,002$ ), 2,0 ( $p=0,007$ ) и 2,6 ( $p=0,002$ ) раза. Показатели определения ДНК искомым возбудителей в группах А и Б достоверно не отличались ( $p=0,061$ ). При исследовании секционного материала умерших недоношенных детей были обнаружены одни и те же инфекционные агенты, как в образцах плацент, так и в пробах органов.

Важным является тот факт, что в основной группе частота определения моноинфекций ( $n=25$ ;  $32,9 \pm 5,3\%$ ) достоверно не отличалась от показателя выявления смешанных инфекций ( $n=23$ ;  $30,2 \pm 5,3\%$ ;  $p=0,691$ ). То есть в группах наблюдения и моноинфекции, и сочетания инфекционных агентов обнаруживали одинаково часто. Смешанные инфекции выявлены в 23 случаях из всех положительных результатов основной группы ( $47,9 \pm 7,2\%$ ). По мнению В.В.Шкарина и соавт. [11] такие инфекции, как хламидиоз, цитомегаловирусная, токсоплазмоз, микоплазменная инфекция, трихомониаз, уреоплазмоз преобладают в сочетанной форме в структуре заболеваемости урогенитального тракта женщин и мужчин, представляют вариант комплексной коморбидности, вызывают бесплодие у мужчин и женщин и невынашивание беременности. В случаях сочетания инфекций, уровень заболеваемости которых растет ежегодно, они принимают более агрессивное течение [11]. Получены сведения, указывающие на потенцирующее, усугубляющее влияние представителей условно-патогенной микрофлоры друг на друга [3]. Таким образом, в материале от женщин с преждевременными родами в  $47,9 \pm 7,2\%$  установлены различные сочетания двух, трех, четырех инфекционных агентов, имеющих общие звенья патогенеза, что способствует формированию коморбидности или мультиморбидности, в таких случаях интенсивность патогенетических процессов становится более высокой.

Из данных таблицы 1 видно, что в одних случаях, несмотря на наличие инфекционного агента в плаценте, беременность развивается физиологически и завершается рождением доношенного ребенка. В других случаях инфицированность плаценты приводит к гибели плода и новорожденного.

Исходы инфекционного процесса зависят от очень многих факторов: видовых и штаммовых свойств возбудителей, их количества, общей и местной резистентности макроорганизма, его наследственной предрасположенности [12]. Изучается роль Toll-подобных рецепторов – представителей врожденного иммунитета – в патогенезе преждевременных родов. Известен патогенетический путь отторжения плодного

яйца посредством активации Toll-рецепторов эндотоксинами бактерий, что приводит к преждевременному прерыванию беременности [13]. Во многих случаях достоверно определить причины того или иного исхода невозможно [12]. Вопрос об условиях трансформации условно-патогенных организмов, колонизирующих генитальный тракт женщины, в инфекционный процесс требует дальнейшего изучения.

Морфологические исследования плацент показали более высокую частоту обнаружения признаков плацентарной недостаточности в основной группе (64,5%) по сравнению с группой контроля (26,6%;  $p=0,0004$ ), а также более высокую частоту воспалительных процессов (табл. 2).

**Таблица 1**  
**Частота встречаемости возбудителей оппортунистических инфекций, выявленных методом ПЦР при преждевременных родах, в абс. значениях**

Основная группа (n=76)				Группа контроля (n=30)	
Группа А (n=62)		Группа В (n=14)			
Моноинфекции 18 (29,0%)	Смешанные инфекции 19 (30,6%)	Моноинфекции 7 (50,0%)	Смешанные инфекции 4 (28,6%)	Моноинфекции 6 (20,0%)	Смешанные инфекции 3 (10,0%)
<i>Ur. spp.</i> (10)	<i>S. spp.</i> + <i>CMV</i> (3)	<i>Ur. spp.</i> (3)	<i>Ur. spp.</i> + <i>M. hom.</i> + <i>S. ag.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> (3)	<i>Ur. spp.</i> + <i>HHV4</i> (2)
<i>S. spp.</i> (3)	<i>S. spp.</i> + <i>S. ag.</i> (2)	<i>S. ag.</i> (3)	<i>Ur. spp.</i> + <i>CMV</i> (1)	<i>M. hom.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>S. ag.</i> (1)
<i>M. hom.</i> (2)	<i>Ur. spp.</i> + <i>CMV</i> (2)	<i>M. hom.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>HHV4</i> (1)	<i>S. ag.</i> (1)	
<i>M. gen.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>M. hom.</i> + <i>CMV</i> + <i>HHV4</i> (2)		<i>CMV</i> + <i>M. hom.</i> (1)	<i>CMV</i> (1)	
<i>S. ag.</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>S. spp.</i> (2)				
<i>HHV4</i> (1)	<i>Ur. spp.</i> + <i>M. hom.</i> (2)				
	<i>Ur. spp.</i> + <i>HHV4</i> (1)				
	<i>Ur. spp.</i> + <i>M. hom.</i> + <i>S.</i> <i>ag.</i> (1)				
	<i>M. hom.</i> + <i>S. ag.</i> (1)				
	<i>M. hom.</i> + <i>HHV4</i> (1)				
<i>M. gen.</i> + <i>S. ag.</i> (1)					
<i>S. ag.</i> + <i>HHV4</i> (1)					
Всего инфицировано					
37 (59,7±6,2%)		11 (78,6±10,9%)		9 (30,0±8,3%)	

Примечание: *Ur. spp.* – *Ureaplasma species* (*Ureaplasma urealyticum* + *Ureaplasma parvum*); *S. spp.* – *Streptococcus species*, *M. hom.* – *Mycoplasma hominis*, *M. gen.* – *Mycoplasma genitalium*, *S. ag.* – *Streptococcus agalactiae*, *HHV4* – *Human herpesvirus type 4*, *CMV* – *Cytomegalovirus*.

Инфекционные агенты, обнаруженные при преждевременных родах, по частоте выявления суммарно как моноинфекции и в составе смешанных инфекций, располагались следующим образом: *Ureaplasma urealyticum* – 34,2±5,4%, *Streptococcus agalactiae* – 17,1±4,3%,

*Mycoplasma hominis* – 15,8±4,1%, *Streptococcus species* (*S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*) – 13,1±3,8%, *Cytomegalovirus* – 11,8±3,7%, *Human herpesvirus 4 type* – 9,2±3,3%, *Mycoplasma genitalium* – 2,6±1,8%.

Таблица 2

Воспалительные изменения в плацентах при преждевременных родах

Патологический процесс	Частота определения				Достоверность различия (p)
	Основная группа (n=76)		Группа контроля (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	
Плацентит	18	23,7	2	6,7	0,045
Хориоамнионит	24	31,6	4	13,3	0,046
Децидуит	10	13,2	4	13,3	1,000
Нарушение маточно-плацентарного кровообращения	25	32,9	4	13,3	0,037
Виллузит	7	9,2	-	-	0,891

Исследования оказались отрицательными в 36,9% случаев. Не были обнаружены ДНК следующих возбудителей: *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Human herpesvirus 6 type*, *Parvovirus B19*, *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*.

Согласно полученным данным, в материале от женщин с преждевременными родами чаще всего обнаруживали микоплазмы и стрептококки. Эти условно-патогенные микроорганизмы входят в состав микробного пейзажа генитального тракта беременной женщины, передаются в плаценту и плод восходящим путем или при прохождении плода через инфицированные родовые пути матери. Несмотря на многочисленные исследования, этиопатогенетическое значение микоплазм окончательно не установлено в связи с тем, что *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* могут входить в состав нормальной микрофлоры генитального тракта у 20-75% здоровых женщин [14]. В соответствии с Приказом МЗ РФ №572н от 1.11.12 выявление этих инфекционных агентов в количестве, превышающем пороговое значение ( $10^4$  ГЭ/образец) при отсутствии клинической симптоматики воспалительного процесса и жалоб пациентки не является аргументом для назначения лекарственной терапии. Но в крупном исследовании с вовлечением свыше 27 тыс. пациентов было показано существенное влияние уреаплазменной инфекции на репродуктивное здоровье населения [11]. Y.Suzuki et al. установили, что ближе к моменту разрыва плодных оболочек истощается количество лактобактерий во влагалище, появляется патогенная микрофлора, в том числе *Ureaplasma urealyticum*, последнее ассоциируется с возникновением хориоамнионита, перинатальной смертью, церебральным параличом, задержкой в психомоторном развитии ребенка [15]. Изучение морфометрических параметров плацент, инфицированных микоплазмами, показало достоверное уменьшение содержания сосудов в терминальных ворсинах и увеличение расстояния между кровью матери и плода, указывающие на снижение газообмена и гипоксию плода [16].

По полученным данным, *Ureaplasma urealyticum* обнаружена в  $32,2 \pm 5,9\%$  случаев в плацентах при преждевременных родах и в  $42,8 \pm 13,2\%$  ( $p=0,044$ ) случаев в секционном материале от погибших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных. *Mycoplasma hominis* – в  $14,5 \pm 4,5$  и  $21,4 \pm 10,9\%$  случаев, соответственно ( $p=0,466$ ). Выявление микоплазм в секционном материале от умерших новорожденных детей подтверждает точку зрения об участии микоплазм в патогенезе неонатальной смерти. Остается много неясных вопросов, на которые нужно ответить, прежде чем изменятся практические рекомендации по ведению женщин, инфицированных микоплазмами.

По результатам исследований разных авторов, *Mycoplasma genitalium* обнаруживается в мазках шеечного канала женщин редко – в 2-5% случаев. Считается, что основными осложнениями инфицирования *Mycoplasma genitalium* у женщин являются эндометрит, сальпингит, преждевременные роды, самопроизвольный аборт, бесплодие [14]. В настоящем исследовании *Mycoplasma genitalium* обнаружена только в 2 случаях ( $2,6 \pm 1,8\%$ ) в плацентах при преждевременных родах как моноинфекция и при сочетании со *Streptococcus agalactiae*.

По оценкам ВОЗ *Streptococcus agalactiae* является основной причиной неонатальных инфекций и мертворождения [17]. В 70-е годы в развитых странах *Streptococcus agalactiae* вытеснил грамотрицательные бактерии с первых позиций в этиологической структуре неонатальных инфекций, с тех пор ведущая роль *Streptococcus agalactiae* в структуре бактериальных перинатальных инфекций остается незыблемой, несмотря на предпринимаемые лечебные и профилактические мероприятия. *Streptococcus agalactiae* является комменсалом кишечника человека. У беременных женщин *Streptococcus agalactiae* обнаруживается в генитальных мазках в 13-25% случаев [18]. Риск инфицирования недоношенного ребенка, родившегося у инфицированной женщины, составляет 15-20% [14]. По данным таблицы 1 *Streptococcus agalactiae* обнаружен в  $11,2 \pm 4,0\%$  случаев в пла-

центах при преждевременных родах и в  $28,5 \pm 14,5\%$  ( $p=0,081$ ) случаев в секционном материале от погибших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных как моноинфекция, а также при сочетании с другими инфекционными агентами.

Выявлен генетический материал *Streptococcus species* в группе А ( $16,1 \pm 4,6\%$ ). *Streptococcus species* – группа условно-патогенных факультативно-анаэробных гемолитических и негемолитических стрептококков из семейства *Streptococcaceae*, обитающих в дыхательном, пищеварительном тракте, толстом кишечнике, влагалище человека (*S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans*). Установлено, что их фосфолипазы идентичны тканевым фосфолипазам амниального эпителия, которые являются пусковым механизмом родовой деятельности на любом сроке беременности, вызывая самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды. Бактериальные фосфолипазы этих микроорганизмов способствуют разрушению сурфактанта легочной ткани плода, что приводит к возникновению гипоксии плода, тяжелого респираторного дистресс-синдрома [14].

Кроме того, в исследуемом материале определены герпесвирусы, передающиеся от матери плоду преимущественно трансплацентарно. Наиболее опасна для плода первичная цитомегалия у матери, но в г. Хабаровске, по данным наших предыдущих исследований, серопозитивны к вирусу цитомегалии 98-100% женщин. Около 13-14% серопозитивных женщин подвержены во время беременности вторичной инфекции. Данные таблицы 1 показывают, что ДНК *Cytomegalovirus* определили в сочетании с другими инфекционными агентами в 7 случаях ( $11,3 \pm 4,0\%$ ) в плацентах группы А и в 2 случаях ( $14,2 \pm 9,3\%$ ) – в материале группы В, а в группе контроля ДНК *Cytomegalovirus* обнаружен в 1 случае ( $3,3 \pm 3,3\%$ ) как моноинфекция. Все показатели – с высокими стандартными ошибками, что не позволяет сделать заключение о достоверности суждения. Таким образом, ДНК вируса цитомегалии выявлена в единичных случаях.

*Human herpesvirus 6 type* широко распространен в человеческой популяции. В г. Хабаровске 70-80% женщин репродуктивного возраста имеют антитела класса G к *Human herpesvirus 6 type*. В плацентах от преждевременных родов и в материале от умерших новорожденных ДНК *Human herpesvirus 6 type* обнаружена в единичных случаях с высокими стандартными ошибками, преимущественно в сочетании с другими возбудителями: группа А –  $9,7 \pm 3,8\%$ , группа В –  $7,1 \pm 6,8\%$ , группа контроля –  $6,7 \pm 4,5\%$ . Согласно полученным результатам обнаруженные в единичных случаях герпесвирусы, постоянно персистирующие и размножающиеся в лимфоцитах человека, обнаруживающиеся преимущественно в составе смешанных инфекций, не играют решающей роли в развитии преждевременных родов.

Таким образом, использование ПЦР-диагностики

показало, что в плацентах, полученных от женщин, беременность которых завершилась преждевременно, а также в пробах плаценты и органов умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных обнаруживаются условно-патогенные микроорганизмы, колонизирующие генитальный тракт женщины (стрептококки, микоплазмы) или широко распространенные персистирующие и репродуцирующиеся в лимфоцитах человека герпесвирусы (*Cytomegalovirus*, *Human herpesvirus 4 type*). Существенную долю среди выявленных инфекционных агентов составляют ассоциации микроорганизмов. Изучение условий трансформации условно-патогенного микроорганизма, входящего в состав микробиоты женщины, в патогенный штамм, определение предикторов, способных прогнозировать эти изменения, и возможности коррекции этих нарушений – все это требует дальнейших исследований.

### Выводы

1. Частота выявления возбудителей оппортунистических инфекций в плацентах, полученных от женщин с преждевременными родами ( $59,6\%$ ) и в секционном материале от умерших в раннем неонатальном периоде недоношенных новорожденных детей ( $78,6\%$ ) превышает аналогичный показатель группы контроля в плацентах от доношенных беременностей ( $30,0\%$ ), соответственно, в 2,0 ( $p=0,007$ ) и 2,6 ( $p=0,002$ ) раза. Показатели определения ДНК искомым возбудителям в группах наблюдения достоверно не отличались ( $p=0,061$ ).

2. В материале от женщин с преждевременными родами в  $47,9 \pm 7,2\%$  случаев из всех положительных результатов установлены различные сочетания двух, трех, четырех инфекционных агентов, имеющих общие звенья патогенеза, что способствует формированию коморбидности или мультиморбидности.

3. По частоте выявления инфекционные агенты, обнаруженные в плацентах от преждевременных родов и в секционном материале от умерших новорожденных суммарно как моноинфекции и в составе смешанных инфекций, располагались следующим образом: *Ureaplasma urealyticum* –  $34,2 \pm 5,4\%$ , *Streptococcus agalactiae* –  $17,1 \pm 4,3\%$ , *Mycoplasma hominis* –  $15,8 \pm 4,1\%$ , *Streptococcus species* –  $13,1 \pm 3,8\%$ , *Cytomegalovirus* –  $11,8 \pm 3,7\%$ , *Human herpesvirus 4 type* –  $9,2 \pm 3,3\%$ , *Mycoplasma genitalium* –  $2,6 \pm 1,8\%$ .

### 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 проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis // *Lancet*. 2015. Vol.385, Iss.9966. P.430–440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6)
2. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., Адиева А.А., Куш А.А., Парсегова Т.С., Фомина В.Л., Коноплева Т.Н. Вирусная инфекция среди причин мертворождения по материалам аутопсий и вирусологических исследований // *Детские инфекции*. 2011. Т.10, №2. С.8–14.
3. Горина К.А., Ходжаева З.С., Муравьева В. В., Муминова К.Т., Донников А.Е., Припутневич Т.В. Роль микробиоты кишечника матери при спонтанных преждевременных родах // *Акушерство и гинекология*. 2020. №8. С.64–71. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.64-71>
4. Власова М.А., Островская О.В., Супрун С.В., Кондрашова Е.А., Ивахнишина Н.М., Наговицына Е.Б. Применение теста «Фемофлор-16» для оценки состояния биоценоза генитального тракта у женщин с преждевременными родами // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2016. №3. С.54–57.
5. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Муравьева В.В., Донников А.Е., Мишина Н.Д., Припутневич Т.В., Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек // *Акушерство и гинекология*. 2019. №12. С.66–74. <http://doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74>
6. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Дыбова В.С., Баринова В.В., Полев Д.Е., Асеев М.В., Дудурич В.В. Микробиом влагалища у беременных с преждевременных разрывом плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности // *Акушерство и гинекология*. 2021. №1. С.94–102. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.94-102>
7. Chu D.M., Seferovic M., Pace R.M., Aagaard K.M. The microbiome in preterm birth // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol*. 2018. Vol.52. P.103–113. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.03.006>
8. Орджоникидзе Н.В., Ущницкая Е.К. Диагностика внутриутробной инфекции // *Акушерство и гинекология*. 2008. №5. С.12–14.
9. Белова А.В., Никонов А.В. Генитальные микоплазмы (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M.hominis*, *M.genitalium*) в структуре инфекционных осложнений в акушерстве, гинекологии и перинатологии // *Альманах клинической медицины*. 2015. №39.С.140–150.
10. Михалев С.А., Бабиченко, Шахпазян Н.К., Вандышева Р.А., Лологаева М.С., Нурахова Е.А., Джума Я.М. Роль урогенитальных инфекций в развитии спонтанных родов // *Проблемы репродукции*. 2019. Т.25, №2. С.93–99. <https://doi.org/10.17116/repro20192502193>
11. Шкарин В.В., Саперкин Н.В., Венедиктова А.А., Каплина А.А. Влияние отдельных оппортунистических инфекций и инфекций, передаваемых половым путем на демографические процессы. Комплексная коморбидность // *Акушерство и гинекология*. 2021. №4. С.32–40. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.32-40>
12. Цинзерлинг В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы // *Архив патологии*. 2014. Т.76, №1. С.3–9.
13. Thaxton J.E., Nevers T.A., Sharma S. TRL-mediated preterm birth in response to pathogenic agents // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*. 2010. Vol.2010. Article ID: 378472. <https://doi.org/10.1155/2010/378472>
14. Диагностика инфекций в акушерско-гинекологической и неонатологической практике: учебное пособие / под ред. А.Е.Донникова и др. М.: Радуга, 2018. 124 с. ISBN 978-5-905486-24-1.
15. Suzuki Y., Horie K., Yada Y., Kono Y., Hirashima C., Usui R., Matsubara S., Ohkuchi A. Vaginal Ureaplasma species increase chorioamnionitis in very preterm infants with preterm premature rupture of the membranes at < 28 week gestation // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2018. Vol.37, Iss.12. P.2371–2380. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3385-5>
16. Островская О.В., Кожарская О.В., Супрун С.В., Мусатов Д.В., Обухова В.Г., Ивахнишина Н.М., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Лебедев О.А. Морфометрическая характеристика терминальных ворсин при инфицировании плаценты возбудителями внутриутробных инфекций // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. №4. С.29–33. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.29-33>
17. Cools P., Melin P. Group B Streptococcus and perinatal mortality // *Res. Microbiol*. 2017. Vol.168, №9-10. P.793–801. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.002>
18. Kwatra G., Cunnington M.C., Merrall E., Adrian P.V., Ip M., Klugman K.P., Tam W.H., Madhi S.A. Prevalence of maternal colonisation with group B Streptococcus: systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis*. 2016. Vol.16, Iss.9. P.1076–1084. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30055-X

## REFERENCES

1. Liu L., Oza S., Hogan D., Perin J., Rudan I., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385(9966):430–440. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6)
2. Nisevich L.K., Talalaev A.G., Kask L.N., Adieva A.A., Kushch A.A., Parsegova T.S., Fomina V.L., Konopleva T.N.

Viral infection among the causes of stillbirth according of materials of autopsy and virologic studies. *Detskie infektsii (Chilgren's infections)* 2011; 10(2):3–14 (in Russian).

3. Gorina K.A., Khodzhaeva Z.S., Muravieva V.V., Muminova K.T., Donnikov A.E., Pripitnevich T.V. The role of maternal gut microbiota in spontaneous preterm birth. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2020; (8):64–71 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.64-71>

4. Vlasova M.A., Ostrovskaya O.V., Suprun S.V., Kondrashova E.A., Ivakhnishina N.M., Nagovitsyna E.B. Evaluation of genital tract microbiocenosis in pregnant women with preterm rupture of membranes using femoflor test. *Dalnevostochniy meditsinskiy zurnal (Far East Medical Journal)* 2016; (3):54–57 (in Russian).

5. Khodzhaeva Z.S., Guseynova G.E., Muravjeva V.V., Donnikov A.E., Pripitnevich T.V. Characteristics of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2019; (12):66–74 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74>

6. Kuznetsova N.B., Bushtyreva I.O., Dybova V.S., Barinova V.V., Polev D.E., Aseev M.V., Dudurich V.V. Vaginal microbiome in pregnant women with preterm prelabor rupture of membranes at 22–28 weeks' gestation. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2021; (1):94–102 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.1.94-102>

7. Chu D.M., Seferovic M., Pace R.M., Aagaard K.M. The microbiome in preterm birth. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2018; 52:103–113. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.03.006>

8. Ordzhonikidze N.V., Ushnitskaya E.K. Diagnosis of intrauterine infection. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2008; (5):12–14 (in Russian).

9. Belova A.V., Nikonov A.V. Genital mycoplasma infections (*U. parvum*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *M. genitalium*) in the structure of infectious complication in obstetrics, gynecology and perinatology. *Almanach klinicheskoy meditsiny (Almanac of Clinical Medicine)* 2015; (39):140–150 (in Russian).

10. Mikhalev S.A., Babichenko I.I., Shakhpazyan N.K., Vandysheva R.A., Lologaeva M.S., Nurakhova E.A., Dzhuma Ya.M. Role of urogenital infection in the development of preterm delivery. *Russian Journal of Human Reproduction = Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2019; 25(2):93–99 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20192502193>

11. Shkarin V.V., Saperkin N.V., Venediktova A.A., Kaplina A.A. Impact of individual opportunistic and sexually transmitted infections on demographic processes. Complex comorbidity. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and Gynecology)* 2021; (4):32–40 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.32-40>

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

13. Thaxton J.E., Nevers T.A., Sharma S. TRL-mediated preterm birth in response to pathogenic agents. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2010;378472. <https://doi.org/10.1155/2010/378472>

14. Donnikov A.E., editor. Diagnosis of infection in obstetric and neonatal practice. Moscow: Raduga; 2018 (in Russian). ISBN 978-5-905486-24-1

15. Suzuki Y., Horie K., Yada Y., Kono Y., Hirashima C., Usui R., Matsubara S., Ohkuchi A. Vaginal *Ureaplasma* species increase chorioamnionitis in very preterm infants with preterm premature rupture of the membranes at < 28 week gestation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 37(12):2371–2380. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3385-5>

16. Ostrovskaya O.V., Kozharskaya O.V., Suprun S.V., Musatov D.V., Obuhova V.G., Ivakhnishina N.M., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Lebed'ko O.A. Morphometric characteristics of acroteric villi in case of placenta infection by pathogens of intrauterine infections. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal* 2018; (4):29–33 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.29-33>

17. Cools P., Melin P. Group B *Streptococcus* and perinatal mortality. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9-10):793–801. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.002>

18. Kwatra G., Cunningham M.C., Merrall E., Adrian P.V., Ip M., Klugman K.P., Tam W.H., Madhi S.A. Prevalence of maternal colonisation with group B *Streptococcus*: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(9):1076–1084. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30055-X

---

**Информация об авторах:**

**Ольга Васильевна Островская**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: olrom41@mail.ru

**Author information:**

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

**Елена Борисовна Наговицына**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: nebo59@yandex.ru

**Марина Александровна Власова**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 132456-9mail.ru

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

**Elena B. Nagovitsina**, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nebo59@yandex.ru

**Marina A. Vlasova**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 132456-9mail.ru

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

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

*Поступила 04.10.2021  
Принята к печати 29.10.2021*

*Received October 04, 2021  
Accepted October 29, 2021*

УДК 616-006.311.03:618.3-06]-036-08:618.5-089.888.61

DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-96-106

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНОЙ ГЕАНГИОМАТОЗОМ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ, ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ, ЛЕГКИХ, ЖЕЛУДКА, КИШЕЧНИКА, ПЕЧЕНИ, ПОЧЕК, ПОЗВОНОЧНИКА

В.В.Войцеховский<sup>1</sup>, О.В.Литвак<sup>2</sup>, В.А.Самохвалов<sup>2</sup>, О.В.Гайдарова<sup>2</sup>, Е.Д.Науменко<sup>2</sup>, Е.А.Филатова<sup>2</sup>

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

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** В работе продемонстрирован клинический случай крайне редкой патологии – гемангиоматоз с поражением кожи, подкожной клетчатки, легких, желудка, кишечника, печени, почек, позвоночника. **Результаты.** Пациентка Л., родилась в 1994 г. с множественными гемангиомами. Наследственность по сосудистым опухолям не прослеживалась. В детстве пришлось оперативным путем удалить несколько крупных гемангиом. Обратилась в Амурский областной перинатальный центр по поводу первой беременности. Был высоким риск геморрагических осложнений в связи с поражением внутренних органов, в первую очередь – легких. Поскольку имелось множественное поражение позвонков, нейроаксиальные методы обезболивания было решено не использовать. Методом анестезиологического пособия были выбраны тотальная внутривенная анестезия и искусственная вентиляция легких под контролем бронхоскопии. Гемангиоматоз с поражением внутренних органов послужил показаниями к операции кесарево сечение. Операция прошла без осложнений. Ребенок родился здоровым. **Заключение.** В большинстве случаев значительной проблемой гемангиоматоза являются косметические дефекты. Но в ряде ситуаций, например, при беременности, возникает высокий риск разрыва гемангиом и развития кровотечений. В этом случае выбор метода родоразрешения и анестезиологического пособия зависит от локализации гемангиом.

**Ключевые слова:** гемангиоматоз, поражение внутренних органов при гемангиоматозе, беременность, родоразрешение, кесарево сечение.

## CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH HEMANGIOMATOSIS INVOLVING SKIN, SUBCUTANEOUS TISSUE, LUNG, STOMACH, INTESTINAL, LIVER, KIDNEY, SPINE

V.V.Voytsekhovskiy<sup>1</sup>, O.V.Litvak<sup>2</sup>, V.A.Samokhvalov<sup>2</sup>, O.V.Gaidarova<sup>2</sup>, E.D.Naumenko<sup>2</sup>, E.A.Filatova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** The work demonstrates a clinical case of an extremely rare pathology – hemangiomas with damage to the skin, subcutaneous tissue, lungs, stomach, intestinal, liver, kidneys, and spine. **Results.** Patient L., born in 1994 with multiple hemangiomas. No heredity was observed for vascular tumors. In childhood, several large hemangiomas had to be surgically removed. She resorted to the Amur Regional Perinatal Center about her first pregnancy. There was a high risk of hemorrhagic complications due to damage to internal organs, primarily the lungs. Since there were multiple lesions of the vertebrae, it was decided not to use neuraxial methods of anesthesia. Total intravenous anesthesia and artificial

### 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: voiceh-67@mail.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: voiceh-67@mail.ru

### Для цитирования:

Войцеховский В.В., Литвак О.В., Самохвалов В.А., Гайдарова О.В., Науменко Е.Д., Филатова Е.А. Клиническое наблюдение больной гемангиоматозом с поражением кожи, подкожной клетчатки, легких, желудка, кишечника, печени, почек, позвоночника // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.96–106. DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-96-106

### For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Litvak O.V., Samokhvalov V.A., Gaidarova O.V., Naumenko E.D., Filatova E.A. Clinical observation of a patient with hemangiomas involving skin, subcutaneous tissue, lung, stomach, intestinal, liver, kidney, spine. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):96–106 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-96-106



ventilation of the lungs under the control of bronchoscopy were chosen by the method of anesthesia. Hemangiomas with lesions of internal organs was the indication for a Cesarean section. The operation took place without complications. The child was born healthy. **Conclusion.** In most cases, cosmetic defects are a significant problem of hemangiomas. However, in a number of situations, for example during pregnancy, there is a high risk of rupture of hemangiomas and the development of bleeding. In this case, the choice of the method of delivery and anesthesia depends on the location of the hemangiomas.

*Key words: hemangiomas, damage to internal organs at hemangiomas, pregnancy, delivery, Cesarean section.*

Сосудистые аномалии представляют собой гетерогенную группу врожденной патологии сосудов. Они подразделяются на сосудистые опухоли и мальформации, отличающиеся специфическим строением, патологией, особенностями клинического течения и подходами к лечению. Гемангиома является наиболее часто встречающейся сосудистой опухолью. Лимфатические, капиллярные, венозные и артериовенозные мальформации составляют большую часть пороков развития сосудов. В настоящее время для систематизации сосудистых аномалий используют классификацию Международного общества изучения сосудистых аномалий ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) [1]. Данная классификация основана на исследованиях гемодинамики, проведенных J.V.Mulliken, J.Glowacki [2]. Гемангиоматоз – системные опухолевые разрастания сосудов с наличием множества гемангиом в различных участках организма.

Гемангиома кожи у взрослых встречается, но не часто, так как большинство опухолей самостоятельно рассасываются еще в детском возрасте [3]. Если похожее новообразование появилось на коже взрослого человека, где до этого не было никаких поверхностных дефектов, то такая опухоль требует тщательной диагностики. Если в детстве гемангиома выражена слабо (в виде ссадины или небольшого пятнышка), то во взрослом возрасте под действием определенных факторов она может расти и увеличиваться [4]. Гемангиомы формируются, как правило, на коже головы, лица, шеи и реже – на туловище и конечностях. Излюбленными локациями во внутренних органах являются печень, кости, легкие [4].

Гемангиомы встречаются примерно у десяти из ста малышей, чаще у девочек, чем у мальчиков (в соотношении 3:1) и у недоношенных детей. Количество гемангиом у ребенка может варьировать от одной до нескольких сотен. Гемангиомы могут быть как изолированными кожными поражениями, так и проявлением сложных наследственных синдромов. Клинические проявления гемангиом имеют характерные особенности и являются ведущими в их диагностике. У 80% пациентов гемангиомы появляются в возрасте от 2 недель до 2 месяцев, у остальных могут быть замечены уже при рождении [3–5].

Клиническое течение гемангиом можно подразделить на три основные фазы (стадии): роста (пролиферации); стабилизации (остановки роста); спонтанной регрессии (самостоятельного рассасывания) [3–5].

Большинство гемангиом регрессируют лишь частично, оставляя после себя гипертрофию или атро-

фию мягких тканей, изменения внешнего вида кожи, остаточные подкожные и внутрикожные сосуды. В период активного роста гемангиома может изъязвляться, кровоточить, инфицироваться, прорастать в подлежащие структуры и органы, нарушать жизненно важные функции, что может привести к инвалидизации пациента [3–5].

Выделяют простые гемангиомы (располагающиеся на коже), кавернозные (располагающиеся под кожей), комбинированные (имеющие кожную и подкожную часть) и смешанные гемангиомы (сочетающиеся с другими опухолями – лимфомой, кератомой, фибромой и др.) [3–5].

Имеется многообразие клинических форм гемангиом: от маленького узлового образования (одиночные) до распространенной опухоли (множественные), занимающей несколько анатомических областей и даже резорбирующей кости черепа и лицевого скелета, нарушающей функции анатомических органов. Довольно часто гемангиомы лица могут приводить к некрозу тканей с косметическими дефектами век, носа, губ, ушей. При наличии на коже трех и более гемангиом должно быть проведено УЗИ внутренних органов с целью раннего выявления и лечения внутренних сосудистых новообразований [4, 6].

M.Waner et al. [7] описали 232 случая лицевых инфантильных гемангиом у 205 пациентов и сопоставили их с характером роста опухоли и клиническими осложнениями. Среди проанализированных гемангиом были очевидны две модели роста опухоли: очаговая (177 очагов или 76,3%) и диффузная (55 очагов или 23,7%). Фокальные гемангиомы описаны в 22 местах возникновения, все рядом с линиями мезенхимального или мезенхимально-эктодермального слияния эмбрионов. 55 диффузных гемангиом имели сегментарное тканевое распределение и, таким образом, были обозначены как лобно-носовые (15 повреждений, 27%), верхнечелюстные (19 повреждений, 35%) или нижнечелюстные (21 поражение, 38%). Язвы встречались в 3 раза чаще у пациентов с диффузными гемангиомами (21 из 41, 51%), чем у пациентов с очаговыми гемангиомами (28 из 164, 17%). Обструкция дыхательных путей была характерна для диффузных гемангиом нижней челюсти. Авторы пришли к выводу, что лицевые инфантильные гемангиомы возникают по двум различным типам поражения тканей: очаговый тип с похожим на опухоль видом и менее распространенный диффузный тип с появлением бляшек. Диффузные поражения чаще осложняются изъязвлением или обструкцией дыхательных путей и демонстрируют поразительно сегментарный

характер распределения. Фокальные гемангиомы, напротив, демонстрируют предрасположенность к участкам эмбриологического слияния [7].

J.Zaremba et al. [8] сообщили о 4 пораженных лиц в 3 поколениях, включая отца и 2 его сыновей. Один пациент умер в возрасте 28 лет вследствие наличия множественных расширенных тонкостенных сосудов в головном мозге. Гемангиомы у него так же располагались на коже левого плеча, руки и предплечья. У брата развился левосторонний гемипарез в 13 лет, он умер в 19 лет после неудачной попытки резекции спинальной ангиомы в области С6-Т1 (вызвавшей синдром Горнера и синдром Броун-Секара), у него была ангиома в левой лобно-височной области и вторая над правым носовидным отростком. У их отца в 58 лет развился левосторонний гемипарез, были эпизоды почечного и желудочно-кишечного кровотечения. Ангиомы располагались на груди и левом бедре. У дочери старшего из его сыновей (умершего в 28 лет) было 3 ангиомы в пояснично-крестцовой области и 1 на левой ладони. Поражение центральной нервной системы напоминало изменения ранее описанные в исландской семье, о которой в 1947 году сообщили Н.А.Kidd, J.N.Cummings [9], но в той семье не было кожных ангиом.

Е.С.Burke et al. [10] было опубликовано наблюдение двух неродственных младенцев с большим количеством мелких гемангиом на многих участках кожи, а также в головном мозге.

Р.Karlan et al. [11] продемонстрировали 16-месячную девочку с кожно-менингоспинальным ангиоматозом, приводящим к параплегии из-за внутриспинальной атриоventрикулярной мальформации. Гемангиомы кожи встречались в 3 поколениях семьи (без случаев передачи от мужчины к мужчине).

D.Foo et al. [12] наблюдали 33-летнего мужчину, у которого развилось спонтанное кровотечение из артериовенозной мальформации в шейном эпидуральном пространстве. В последующих наблюдениях выявлены кожные сосудистые мальформации в 3-х поколениях. У матери пробанда были удалены 4 гемангиомы (с шеи, спины, правого бедра и лица). Тете по материнской линии удалили гемангиому в области левой лодыжки в 20 лет. У одной из его младших сестер была удалена гемангиома в области правого плеча в 15 лет, а у другой из таза в 31 год. Сестра передала ген своим 2 сыновьям; у одного сына была удалена гемангиома со лба в возрасте 2 лет, а у другого – гемангиома с левой стороны головы в возрасте 3 лет. У брата пробанда была удалена гемангиома над правым ухом в возрасте 10 лет.

M.Bandler [13] сообщил о семье, в 3 поколениях которой было 3 подтвержденных и 2 возможных случая кавернозной гемангиомы, охватывающей почти весь тонкий кишечник.

J.Hurst, M.Baraitser [14] продемонстрировали 2 семьи, в одной из которых была передача от отца к сыну; у отца были кожные гемангиомы носа, руки и ту-

ловища, а у сына – артериовенозная мальформация височной доли. В другой семье пострадали в четырех поколениях 5 человек.

A.B.Reid et al. [15] описали семью, в которой 12 человек в 4 поколениях страдали диффузным кистозным ангиоматозом костей. У пострадавших не было клинических проявлений. При рентгенографии поражения имели место по всей длине длинных костей, были остеолитическими, с тонким склеротическим ободком. Кора кости поражалась редко и периостальной реакции не наблюдалось. Закрытие и ремоделирование пластинки роста не изменилось. С возрастом нарастал склероз, что приводило к полной облитерации кисты с нерегулярными реактивными трабекулами. Пятеро из пострадавших были женщинами.

I.Vargel et al. [16] сообщили о 2 кровнородственных турецких семьях, в которых 4 человека были с сосудистой мальформацией, фенотипическое выражение которой было сходным в обеих семьях: тяжелое расширение кровеносных сосудов в черепно-лицевых костях и аномалии средней линии, такие как диастаз прямых мышц живота, надпупочный шов и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. В препубертатный период порок развития ограничивался нижнечелюстной и верхнечелюстной областями; быстрое расширение началось после 12 или 13 лет. 15-летнее наблюдение за одним пациентом продемонстрировало, что сосудистая мальформация не выходила за пределы черепно-лицевой области, несмотря на тяжелое поражение почти всех костей черепа. Подробная клиническая и рентгенологическая оценка не предоставила ни доказательств вовлечения мягких тканей, ни каких-либо признаков макроскопических артериальных, венозных или комбинированных пороков развития, что указывает на то, что костные изменения являются первичным, а не вторичным эффектом из-за любой другой сосудистой аномалии в черепно-лицевой области.

A.Cetinkaya et al. [17] изучили 8 пострадавших детей из 5 неродственных кровнородственных семей с сосудистой мальформацией, в том числе 4 из 2 турецких семей, о которых первоначально в 2002 году сообщили I.Vargel et al. Все дети выглядели здоровыми при рождении, но в раннем детстве у них развился безболезненный отек нижней челюсти, который прогрессировал с возрастом. Последующее наблюдение за пострадавшими членами турецких семей показало, что увеличение лицевых костей ускорилось в период раннего полового созревания и вызвало серьезную асимметрию лица. Нижняя и верхняя челюсти были поражены у всех пациентов; другие патологические изменения располагались в носовых костях, своде черепа, клиновидной кости, скате и, реже, ключицах, ребрах и позвонках. Прорезывание зубов произошло у всех пострадавших, а удаление зубов и лицевых костей обеспечило временное облегчение симптомов и замедлило прогрессирование заболевания. У всех пациентов отмечались кровотечения из десен, требующие эндо-

васкулярной эмболизации и/или чрескожной склеротерапии, а у 5 из них была диагностирована хроническая анемия из-за повторяющихся эпизодов кровотечения. Один из них умер в возрасте 27 лет из-за спонтанного массивного кровотечения. У 5 из 6 пациентов при ангиографии наблюдалась патологическая организация сосудов и накопление капилляров на поздней стадии в пораженных костях, что указывало на медленные поражения капиллярного или венозного происхождения. Магнитно-резонансная ангиография, выполненная одному пациенту, выявила гипervasкулярное поражение костей лицевого нерва. Сдавление отделов разных органов за счет расширения сосудистых поражений привело к развитию осложнений, включая экзофтальм у 7 пациентов (у 5 из них – с частичной потерей зрения), компрессию спинного мозга с параплегией у одного пациента и повышение внутричерепного давления у 3 пациентов, связанное с грыжей головного мозга и смертью у 1 больного. Первичными внекостными изменениями были надпупочный шов, диастаз прямых мышц живота и пупочная грыжа [17].

F.Blei et al. [18] описали 6 семей, в которых детские гемангиомы были выделены как аутосомно-доминантный признак. Кроме того, в этих родственных связях были выявлены члены семьи с сосудистыми мальформациями. J.W.Walter et al. [19] при полногеномном анализе сцепления 3 неродственных семей с капиллярными гемангиомами обнаружили связь с интервалом 38 cM на хромосоме 5q31-q33 между маркерами D5S1469 и D5S211 (максимальная многоточечная оценка lod 4,773 при D5S1456). Авторы заявили, что кандидатная область содержит ген FLT4. Все 3 связанных семьи содержали, по крайней мере, 1 человека, пораженного другим типом сосудистой аномалии, но не гемангиомой. Две дополнительные семьи не показали сцепления с этой областью, что указывает на генетическую гетерогенность.

В эндотелиальных клетках гемангиомы M.Jinnin et al. [20] обнаружили, что экспрессия VEGFR1 (FLT1; 165070) была заметно снижена, а активность VEGFR2 увеличена по сравнению с контролем. В нормальных эндотелиальных клетках транскрипция FLT1 зависит от активации NFAT. Дальнейшие исследования показали, что низкая экспрессия VEGFR1 в клетках гемангиомы была вызвана сниженной активностью пути, включающего ITGB1 (135630), TEM8, VEGFR2 и NFAT. Были выявлены мутации зародышевой линии в гене TEM8 (606410.0001) и в гене VEGFR2 (191306.0002) у пациентов с детской гемангиомой. Эти мутации нарушили нормальную ассоциацию этого молекулярного комплекса. Авторы постулировали, что эти мутации повышают восприимчивость к образованию гемангиом, но, вероятно, связаны со вторичным соматическим событием, запускающим экспансию эндотелиальных клеток в очагах поражения [20].

В 1 из 15 образцов детской гемангиомы J.W.Walter et al. [21] идентифицировали мутацию в гене FLT4

(136352,0007). Этот результат и обнаружение соматической миссенс-мутации в гене VEGFR2 (191306,0001) в другом из 15 образцов позволили предположить, что изменение сигнального пути в эндотелиальных и/или перицитарных клетках может быть механизмом, участвующим в формировании гемангиомы как результат мутации в гене FLT4.

K.Pramanik et al. [22] идентифицировали явно соматическую мутацию Ser 147 p.Pro (S147P) в гене DUSP5 (603069) в одной из трех образцов детской гемангиомы и в 12 из 17 образцов лимфатических, артериовенозных и венозных мальформаций. Мутация не была обнаружена в нормальной плаценте человека, контрольных эндотелиальных клетках пупочной вены человека или ткани миндалин от неродственных людей.

Дифференциальный диагноз множественных гемангиом приходится проводить с рядом похожих заболеваний.

Сосудистые мальформации являются пороками развития сосудов кожи и, в отличие от гемангиом, никогда не пролиферируют, растут пропорционально росту ребенка, всегда видны уже при его рождении в виде розовато-красного и красно-фиолетового пятна. Сосудистые мальформации никогда не регрессируют, а с возрастом становятся более синюшными, на их поверхности появляются ангиоматозные разрастания. Если поражение выявлено при рождении, это может быть и гемангиома, и сосудистая мальформация, но пролиферировать будет лишь гемангиома [5].

Синдром Казабаха–Меррита, включающий сочетание гемангиомы с тромбоцитопенией и коагулопатией потребления. При данном синдроме у ребенка возникает сосудистая опухоль большого размера, наблюдаются мелкие геморрагии, могут быть массивные кровотечения. Диагностика синдрома основана на оценке клинических проявлений, сонографии мягких тканей, исследованиях клеточного состава и свертывающей способности крови [23, 24].

Синдромы Бина и Бандлера – редкие аутосомно-доминантные сосудистые опухоли кожи, желудка, кишечника с синюшными гемангиомами кавернозного типа, близкие по проявлениям с синдромом Казабаха–Меррита. Гемангиомы при этой патологии легко кровоточат, периодически приводят к рецидивирующим профузным желудочно-кишечным кровотечениям. Для синдрома Бандлера характерны также меланиновые пятна на коже лица и других частей тела [23].

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (Болезнь Рендю-Ослера, Рендю-Ослера-Вебера) – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся множественными телеангиэктазиями кожи и слизистых оболочек, а также геморрагическим синдромом разной локализации. В 1901 году W.Osler [25] в классическом описании разграничил три вида телеангиэктазий, выявляемых на коже и слизистых оболочках: 1) ранний, в виде небольших неправильной формы мел-

ких сосудистых образований – пятнышек; 2) промежуточный, в виде небольших сосудистых «паучков»; 3) поздний или узловатый тип, имеющий вид ярко-красных круглых или овальных возвышающихся узелков диаметром 3–7 мм [25]. Вокруг этих образований часто выявляется сеть расширенных мелких сосудов, особенно в области крыльев носа, губ, щек и век, также вокруг сосков на груди, придающих коже багрово-синюшный оттенок с резко выраженным сосудистым рисунком. У больных старше 25 лет могут отмечаться телеангиэктазии всех трех вышеперечисленных типов. Все они характеризуются тем, что бледнеют при надавливании и наполняются кровью после прекращения давления. У большинства больных телеангиэктазии раньше появляются на губах и их внутренней поверхности. Затем они могут обнаруживаться на любых участках кожи – крыльях носа и его слизистой оболочке, щеках, над бровями, на внутренней поверхности щек, языка, деснах, волосистой части головы, кончиках пальцев. Телеангиэктазии могут образовываться и кровоточить из всех слизистых оболочек [26].

Ангиосаркома – опухоль, происходящая из эндотелия и перителлия сосудов, крайне злокачественная, часто метастазирующая. К этой группе опухолей по своему гистогенезу относится и саркома Капоши. Ангиосаркома – редкое заболевание, встречается преимущественно в возрасте 40–50 лет. Представляет собой бугристую эластической консистенции опухоль, располагающуюся в глубине мягких тканей и инфильтрирующую их. На разрезе состоит из полостей, заполненных кровянистым содержимым. При микроскопическом исследовании опухоль состоит из большого числа тонкостенных кровеносных сосудов и обильного разрастания малодифференцированных полиморфных клеток. В одних случаях преобладают разрастания клеток типа эндотелия (гемангиоэндотелиома), в других – недифференцированные клетки разрастаются вокруг сосудов напоподобие муфт (перителиома, перителиальная саркома) [27].

К методам лечения гемангиом можно отнести криодеструкцию, лазеротерапию, склерозирование, гормонотерапию, хирургическое иссечение [28, 29].

В связи с большой редкостью множественного гемангиоматоза приводим клинический случай из личной практики авторов.

*Пациентка Л., 26 лет. Обратилась в Амурский областной перинатальный центр (ОПЦ) по поводу беременности. Из анамнеза известно, что родилась с множественными гемангиомами. После рождения в детской больнице г. Благовещенска был выставлен диагноз «врожденный гемангиоматоз», с которым в дальнейшем наблюдалась. В детстве 5 раз была прооперирована по поводу гемангиом кожного покрова различной локализации. Наибольших размеров достигала гемангиома в области нижней челюсти слева, диаметром до 12 см. Гемангиомы в легких были диагностированы в возрасте 15 лет, после выполнения*

*флюорографии. Состоит на диспансерном учете, ежегодно выполняет КТ легких, и брюшной полости. При гастроскопии в 2018 г. была диагностирована гемангиома слизистой желудка. Диагностированы так же гемангиомы печени, паранефральной клетчатки. Контроль УЗИ внутренних органов выполнялся 1 раз в год.*

*Семейный анамнез: наследственность неотягощена, родители и родная сестра здоровы. Перенесенные заболевания: хроническая железодефицитная анемия с 17 лет, курсами принимала препараты железа; гипотиреоз с 2016 г., принимает L-тироксин, до беременности в дозе 75 мг в сутки, во время беременности 100 мг /сутки.*

*Гемотрансфузионный анамнез: переливания крови проводились в детстве при оперативных вмешательствах по поводу гемангиом, без осложнений. Вредные привычки отрицает.*

*Гинекологический анамнез. Менструальная функция: менструация с 14 лет, установилась не сразу, с задержками до 1 месяца, по 4–5 дня, умеренные, безболезненные, регулярные с 2016 года, последняя менструация 19.12.2019. Данная беременность первая, желанная, без прегравидарной подготовки. На диспансерном учете по беременности с 7–8 недель.*

*В ОПЦ была осмотрена перинатологом и терапевтом, все УЗИ скрининги выполнены в ОПЦ, патологии плода не выявлено, краевое прикрепление пуповины со второго УЗИ скрининга. Исходный вес 48 кг.*

*Была осмотрена сосудистым хирургом при сроке 10 недель, диагноз: гемангиоматоз, рекомендован осмотр онкологом. Осмотрена на консилиуме в Амурском областном онкологическом диспансере при сроке 12 недель беременности, онкопатология исключена.*

*В 17–18 недель – угроза прерывания беременности, стационарное лечение по месту жительства. С 22 недель – анемия средней степени тяжести, внутривенно вводился венофер, в дальнейшем длительно получала мальтофер.*

*По данным обменной карты тромбоциты крови в норме, от 150 до 220 × 10<sup>9</sup>/л. Каких-либо клинических и лабораторных данных за коагулопатию не было. Кровянистых выделений из половых путей и слизистых за время беременности не было. Прибавка веса за время данной беременности составила 10 кг.*

*Данные объективного осмотра. Общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Костная система при внешнем осмотре без патологии. Кожный покров обычной окраски. В области нижней челюсти слева послеоперационный рубец после удаления гемангиомы (рис. 1), на подбородке гемангиома до 3 см в диаметре, нижняя челюсть отводится в полном объеме. По всему кожному покрову – множественные гемангиомы диаметром от 0,5 до 2–3 см, плотные, безболезненные (рис. 2). При осмотре слизистой полости рта гемангиомы не визуализируются. По наружной поверхности шеи слева пальпи-*

руется гемангиома, длиной 5 см, шириной 2 см, мягкая, безболезненная. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные.

В легких дыхание везикулярное, с жестким оттенком, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 76 в 1 мин. Язык влажный чистый. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах. Молочные железы мягкие, безболезненные. Соски чистые. Печень по краю реберной дуги. Селезенка пальпаторно не определяется и по данным УЗИ не увеличена.

Мочепускание свободное, безболезненное, дизурии нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет. Высокая степень риска кровотечения, ввиду гемангиоматоза с поражением внутренних органов, в первую очередь легких.

Наружное акушерское исследование. Матка в нормотонусе, не возбудима при пальпации. Высота дна матки 35 см. Окружность живота 94 см. Таз: D.Sp. 26 см; D.Cr. 28 см, D.Tr. 32 см, C.ext. 23 см, C.diag. больше 12 см, латеральная конъюгата 18 см, лонно-

крестцовый размер 22 см, высота лона 3 см, прямой размер выхода полости малого таза 9 см, поперечный размер выхода полости малого таза 10 см. Ромб Михаэлиса: продольный 11 см, поперечный 12 см. Индекс Соловьева 1,45 см. Околоплодные воды не подтекают. Срок беременности: по последней менструации 38 недель 6 дней, по УЗИ 39 недель.

Клинический анализ крови от 14.09.2020: гемоглобин – 117 г/л, эритроциты –  $4,7 \times 10^{12}/л$ , тромбоциты –  $191 \times 10^9/л$ , лейкоциты –  $6,79 \times 10^9/л$ , сегментоядерные – 62%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 35%, СОЭ – 34 мм/ч.

Коагулограмма от 14.09.2020: фибриноген – 3,6 г/л, ПТИ – 102%, АЧТВ – 29 сек (норма 24-34 сек), протромбиновое время – 17 сек (норма 11-17 сек), тромбиновое время – 13 сек (норма 11-15 сек). Функциональная способность тромбоцитов не нарушена. Со стороны плазменного гемостаза нормокоагуляция, активация свертывания крови.

Тромбоэластограмма от 16.09.2020: нормокоагуляция.



А



Б

Рис. 1. Больная Л., 26 лет. Рубец после удаления гемангиомы в области нижней челюсти слева (А). Гемангиомы лица и шеи (Б).

Биохимический анализ крови от 14.09.2020: АСАТ – 25,3 ед; АЛАТ – 8,8 ед; холестерин – 4,24 ммоль/л; общий белок – 70 г/л; креатинин – 73 мкмоль/л; мочевины – 4,2 ммоль/л; глюкоза – 5,23 ммоль/л; амилаза – 82 ед/л; общий билирубин – 8,5, прямой – 4,6, непрямой – 3,9 мкмоль/л.

По данным доплерометрии маточно-плацентарно-плодового кровотока от 14.09.2020г нарушений кровотока нет.

КТГ плода от 14.09.2020: начальные нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода, по Макарову 4,8 баллов, базальная частота сердечных сокращений плода в норме.

УЗИ от 14.09.2020: размеры плода соответ-

ствуют 38-39 неделям, краевое прикрепление пуповины.

КТ органов грудной клетки от 15.09.2020: множественные разнокалиберные очаговые изменения во всех долях обоих легких, некоторые из них расположены субплеврально. Гемангиомы.

ЭХОКГ от 15.09.2020. Соотношение камер сердца сохранено. Уплотнение передней створки митрального клапана и стенок аорты на уровне синусов. Регургитация на клапане легочной артерии 1 степени. Эхоплотные включения в межжелудочковой перегородке. Дополнительные трабекулы в полости левого желудочка. Систолическая функция левого желудочка сохранена. ФВ 60%.



А



Б

Рис. 2. Больная Л. 26 лет. Гемангиомы правой (А) и левой (Б) верхних конечностей.

УЗИ почек от 16.09.2020. Каликопиелозктазия справа. Гиперэхогенные образования правой почки 15,7×10,7 мм в средней трети паренхимы правой почки, в нижней трети аналогичная структура до 12 мм в диаметре. Гемангиомы.

Спирограмма от 16.09.2020: умеренное нарушение вентиляционной функции легких по смешанному типу.

УЗИ внутренних органов от 16.09.2020. Диффузные изменения паренхимы печени. В правой доле печени в проекции S4 гиперэхогенная структура до 5 мм в диаметре, на границе S5-S6 аналогичная структура 18,7×13,2 мм (гемангиомы).

Гинекологический статус. Наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу. Осмотр при помощи зеркал: слизистая влагалища чистая, гемангиом нет. Выделения бели, умеренные. Шейка матки не деформирована, эрозирована, не кровоточит. Влагалищное исследование: влагалище емкое, нерожавшей, шейка матки сформирована, плотная, расположена по оси таза, длиной по наружно-боковой поверхности до 2 см, наружный зев закрыт, предлежит головка плода, мыс не достигим, экстаозов в малом тазу нет.

Учитывая отсутствие тромбоцитопении, кровотечений, нормальный уровень тромбоцитов в течение всей жизни пациентки и беременности, отсутствие коагулопатии, синдром Казабаха-Меррита исключен.

Выставлен диагноз: Беременность 38 недель 6 дней. Гемангиоматоз с поражением кожи, подкожной клетчатки, легких, желудка, печени, почек. Железodefицитная анемия, ремиссия. Гидронефроз беременной справа. Первичный гипотиреоз, компенсация. Диффузный зоб I степени. Вагинит. Высказано предположение, что пациентка составляет группу риска по кровотечению, материнской и перинатальной смертности. Учитывая высокий риск легочного кровотечения и кровотечения из паренхиматозных органов, материнской смертности в родах, принято решение родоразрешить пациентку методом операции кесарево сечение в плановом порядке. На родоразрешение иметь запас эритроцитарной взвеси, свежезамороженной плазмы, коагила. При возникновении акушерского кровотечения оказание помощи в соответствии

с клиническим протоколом «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» [30].

Показаниями к операции кесарево сечение являлось наличие гемангиом в легких, печени, желудке, паранефральной клетчатке, в связи с чем был высокий риск легочного кровотечения и кровотечения из других органов. Объем операции – лапаротомия Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте.

Для решения вопроса о возможности проведения нейроаксиальных методов обезболивания во время родоразрешения решено было выполнить МРТ исследование поясничного отдела позвоночника. При МРТ в позвонках так же были диагностированы множественные гемангиомы.

Методом анестезиологического пособия были выбраны тотальная внутривенная анестезия и искусственная вентиляция легких под контролем бронхоскопии.

Под бронхоскопическим сопровождением проведена интубация трахеи. В асептических условиях после обработки рук хирурга и операционного поля, произведена лапаротомия по Джоэл-Кохену. В брюшной полости анатомических особенностей нет. К ране предлежала беременная матка, увеличенная соответственно сроку беременности. Нижний сегмент матки без особенностей. В области нижнего сегмента матки в поперечном направлении произведен разрез длиной 3 см, тупо разведен до 13 см. В рану предлежала головка плода. Плод был извлечен в головном предлежании, мальчик массой 3256 грамм, рост 53 см., с однократным обвитием пуповины вокруг шеи плода, оценён по шкале Апгар на 9/9 баллов. Особенностей при извлечении плода нет. Внутривенно введено 5 ЕД окситоцина. Потягиванием за пуповину отделена плацента, располагавшаяся по задней стенке матки. Плацента цела, оболочки все, без особенностей. После кюретажа полости матки и обработки ее раствором хлоргексидина расширен цервикальный канал. Рана на матке ушита непрерывным швом нитью викрил после наложения отдельных швов на углы раны. Перитонизация листками пузырьно-маточной складки. Брюшная полость осушена, придатки осмотрен, без особенно-

стей. Край печени гладкий, ровный, петли кишечника не расширены, на слизистой кишки и брыжейке множественные гемангиомы от 0,3 до 2 см в диаметре. Брюшная стенка восстановлена послойно наглухо. На апоневроз наложены отдельные шелковые швы. На кожу наложен викрил. Наложена асептическая повязка. Общая кровопотеря составила 500 мл.

Ребенок родился здоровым. Развивается соответственно возрасту.

### Заключение

В данной публикации продемонстрирован клинический случай крайне редкой патологии – гемангиоматоз с поражением кожи, подкожной клетчатки, легких, желудка, печени, почек, кишечника, позвоночника. Наследственности по сосудистым опухолям у данной пациентки не прослеживалось. В детстве пришлось оперативным путем удалить несколько крупных гемангиом. При беременности был высоким риск геморрагических осложнений. Поскольку имелось множественное поражение позвонков, нейроаксиальные методы обезболивания при родоразрешении было решено не использовать. Методом анестезиологического пособия были выбраны тотальная внутривенная

анестезия и искусственная вентиляция легких под контролем бронхоскопии. Гемангиоматоз с поражением внутренних органов послужил показаниями к операции кесарево сечение. Операция прошла без осложнений. Ребенок родился здоровым.

В большинстве случаев значительной проблемой гемангиоматоза являются косметические дефекты. Но в ряде ситуаций, например при беременности, возникает высокий риск разрыва гемангиом и развития кровотечений. В этом случае выбор метода родоразрешения и анестезиологического пособия зависит от локализации гемангиом.

### 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 проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

### ЛИТЕРАТУРА

1. ISSVA classification for vascular anomalies. Approved at the 20th ISSVA Workshop. Melbourne, April 2014. URL: <https://www.issva.org/UserFiles/file/Classifications-2014-Final.pdf>
2. Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics // Plastic and Reconstructive Surgery. 1982. Vol.69, Iss.3. P.412–420. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Hemangiomas-and-Vascular-Malformations-in-Infants-A-Mulliken-Glowacki/e188178326227096a68c76d27eb9bccf5cff7abc>
3. Окунев Н.А., Окунева А.И., Щекин О.А., Калабкин Н.А., Буданова М.А. Сосудистые новообразования мягких тканей у детей: учебное пособие. Саранск: Изд-во Мордовского ун-та, 2019. 97 с. ISBN 978-5-7103-3780-6
4. Захарова И.Н., Котлукова Н.П., Рогинский В.В., Соколов Ю.Ю., Зайцева О.В., Майкова И.Д., Идрисова Г.Р., Пшеничникова И.И. Что нужно знать педиатру о младенческих гемангиомах // Медицинский Совет. 2016. №16. С.32–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-32-37>
5. Исаков Ю.Ф., Тихонов Ю.А. Врожденные пороки периферических сосудов у детей. М.: Медицина, 1974. 231 с.
6. Кузнецов С.А., Шейко Е.А., Шашкина Л.Ю., Триандафилиди Е.И., Быкадорова О.В. Множественные гемангиомы головы у ребенка раннего возраста (нестандартное лечение). Описание клинического случая // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. №7. С.113–117.
7. Waner M., North P.E., Scherer K.A., Frieden I.J., Waner A., Mihm M.C.Jr. The nonrandom distribution of facial hemangiomas // Arch. Dermatol. 2003. Vol.139, Iss.7. P.869–875. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.869>
8. Zaremba J., Stepien M., Jelowicka M., Ostrowska D. Hereditary neurocutaneous angioma: a new genetic entity? // J. Med. Genet. 1979. Vol.16, Iss.6. P.443–447. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.6.443>
9. Kidd H.A., Cumings J.N. Cerebral angioma in an Icelandic family // Lancet. 1947. Vol.1, Iss.6457. P.747–748. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(47\)91494-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(47)91494-3)
10. Burck E.C., Winkelmann R.K., Strickland M.K. Disseminated hemangiomas: the newborn with central nervous system involvement // Am. J. Dis. Child. 1964. Vol.108. P.418–424.
11. Kaplan P., Hollenberg R.D., Fraser F.C. A spinal arteriovenous malformation with hereditary cutaneous hemangiomas // Am. J. Dis. Child. 1976. Vol.130, Iss.12. P.1329–1331. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1976.02120130035007>
12. Foo D., Chang Y.C., Rossier A.B. Spontaneous cervical epidural hemorrhage, anterior cord syndrome, and familial vascular malformation // Neurology. 1980. Vol.30, Iss.11. P.1253–1254. <https://doi.org/10.1212/wnl.30.11.1253-b>
13. Bandler M. Hemangiomas of the small intestine associated with mucocutaneous pigmentation // Gastroenterology. 1960. Vol.38. P.641–645.
14. Hurst J., Baraitser M. Hereditary neurocutaneous angiomatous malformations: autosomal dominant inheritance in

- two families // *Clin. Genet.* 1988. Vol.33, Iss.1. P.44–48. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1988.tb04263.x>
15. Reid A.B., Reid I.L., Johnson G., Hamonic M., Major P. Familial diffuse cystic angiomas of bone // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989. Vol.238. P.211–218.
16. Vargel I., Cil B.E., Er N., Ruacan S., Akarsu A.N., Erk Y. Hereditary intraosseous vascular malformation of the craniofacial region: an apparently novel disorder // *Am. J. Med. Genet.* 2002. Vol.109, Iss.1. P.22–35. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10282>
17. Cetinkaya A., Xiong J. R., Vargel I., Kosemehmetoglu K., Canter H.I., Gerdan O.F., Longo N., Alzahrani A., Camps M.P. Taskiran E.Z., Laupheimer S., Botto L.D., Paramalingam E., Gormez Z., Uz E., Yuksel B., Ruacan Ş., Sağıroğlu M.Ş., Takahashi T., Reversade B., Akarsu N.A. Loss-of-function mutations in ELMO2 cause intraosseous vascular malformation by impeding RAC1 signaling // *Am. J. Hum. Genet.* 2016. Vol.99, Iss.2. P.299–317. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.008>
18. Blei F., Walter J., Orlow S.J., Marchuk D.A. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait // *Arch. Derm.* 1998. Vol.134, Iss.6. P.718–722. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.6.718>
19. Walter J.W., Blei F., Anderson J.L., Orlow S.J., Speer M.C., Marchuk D.A. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma // *Am. J. Med. Genet.* 1999. Vol.82, Iss.1. P.77–83. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990101\)82:1<77::aid-ajmg15>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990101)82:1<77::aid-ajmg15>3.0.co;2-a)
20. Jinnin M., Medici D., Park L., Limaye N., Liu Y., Boscolo E., Bischoff J., Vikkula M., Boye E., Olsen B.R. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma // *Nat. Med.* 2008. Vol.14, Iss.11. P.1236–1246. <https://doi.org/10.1038/nm.1877>
21. Walter J.W., North P.E., Waner M., Mizeracki A., Blei F., Walker J.W.T., Reinisch J.F., Marchuk D.A. Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma // *Genes Chromosomes Cancer.* 2002. Vol.33, Iss.3. P.295–303. <https://doi.org/10.1002/gcc.10028>
22. Pramanik K., Chun C.Z., Garnaas M.K., Samant G.V., Li K., Horswill M.A., North P.E., Ramchandran R. Dusp-5 and Snrk-1 coordinately function during vascular development and disease // *Blood.* 2009. Vol.113, Iss.5. P.1184–1191. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-162180>
23. Баркаган З.С. Геморрагические ангиопатии и гематомезенхимальные дисплазии // *Руководство по гематологии / под ред. А.И.Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т.3. С.118–120.*
24. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск: Одеон, 2014. 254 с. ISBN 978-5-8044-0059-2
25. Osler W.B. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes // *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1901. Vol.12. P.333–337.
26. Войцеховский В.В., Брегадзе Е.Ю., Долина Е.А. Особенности диагностики болезни Рендю-Ослера с поражением тонкого кишечника // *Амурский медицинский журнал.* 2021. №1(31). 2021. С.79–84. <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-79-84>
27. Болотин М.В. Гигантская ангиосаркома основания черепа у ребенка 6 месяцев: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение // *Опухоли головы и шеи.* 2011. №1. С.66–69.
28. *Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф.Исакова, А.Ф.Дронова. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 1053 с. ISBN 978-5-9704-0679-3*
29. Современные концепции лечения артериовенозных ангиодисплазий (мальформаций). Согласительный документ. Методические рекомендации. М., 2015. 28 с. URL: <http://angiologia.ru/specialist/cathedra/recommendations/2015/001.pdf>
30. Шифман Е.М., Куликов А.В., Роненсон А.М., Абазова И.С., Адамян Л.В., Андреева М.Д., Артымук Н.В., Баев О.Р., Баринов С.В., Белокриницкая Т.Е., Блауман С.И., Братищев И.В., Бухтин А.А., Варганов В.Я., Волков А.Б., Гороховский В.С., Долгушина Н.В., Дробинская А.Н., Кинжалова С.В., Китиашвили И.З., Коган И.Ю., Королев А.Ю., Краснополянский В.И., Кукарская И.И., Курцер М.А., Маршалов Д.В., Матковский А.А., Овезов А.М., Пенжоян Г.А., Пестрикова Т.Ю., Петрухин В.А., Приходько А.М., Протопопова Н.В., Проценко Д.Н., Пырегов А.В., Распопин Ю.С., Рогачевский О.В., Рязанова О.В., Савельева Г.М., Семенов Ю.А., Ситкин С.И., Фаткуллин И.Ф., Федорова Т.А., Филиппов О.С., Швечкова М.В., Шмаков Р.Г., Щеголев А.В., Заболотских И.Б. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации // *Вестник интенсивной терапии им. А.И.Салтанова.* 2019. №3. С.9–33. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-9-33>

## REFERENCES

1. ISSVA classification for vascular anomalies. Approved at the 20th ISSVA Workshop. Melbourne, April 2014. Available at: <https://www.issva.org/UserFiles/file/Classifications-2014-Final.pdf>.
2. Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1982; 69(3):412–420. Available at: <https://www.seman>



ticscholar.org/paper/Hemangiomas-and-Vascular-Malformations-in-Infants-A-Mulliken-Glowacki/e188178326227096a68c76d27eb9bccf5cff7abc

3. Okunev N.A., Okuneva A.I., Shchekin O.A., Kalabkin N.A., Budanova M.A. Vascular neoplasms of soft tissues in children: textbook. Saransk; 2019 (in Russian). ISBN 978-5-7103-3780-6

4. Zakharova I.N., Kotlukova N.P., Roginsky V.V., Sokolov J.J., Zaitseva O.V., Maykova I.D., Idrisova G.R., Pshenichnikova I.I. What pediatricians should know about infantile hemangiomas. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2016; (16):32–37 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-32-37>.

5. Isakov Yu.F., Tikhonov Yu.A. Congenital defects of peripheral vessels in children. Moscow: Meditsina; 1974 (in Russian).

6. Kuznetsov S.A., Sheyko E.A., Shashkina L.Yu., Triandafilidi E.I., Bykadorova O.V. Multiple hemangiomas of the head in an child an early age (non-standard treatment). Description of a clinical case. *Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research* 2018; (7):113–117 (in Russian).

7. Waner M., North P.E., Scherer K.A., Frieden I.J., Waner A., Mihm M.C.Jr. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(7):869–875. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.869>

8. Zaremba J., Stepien M., Jelowicka M., Ostrowska D. Hereditary neurocutaneous angioma: a new genetic entity? *J. Med. Genet.* 1979; 16(6):443–447. <https://doi.org/10.1136/jmg.16.6.443>

9. Kidd H.A., Cumings J.N. Cerebral angiomas in an Icelandic family. *Lancet* 1947; 1(6457):747–748. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(47\)91494-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(47)91494-3)

10. Burke E.C., Winkelmann R.K., Strickland M.K. Disseminated hemangiomatosis: the newborn with central nervous system involvement. *Am. J. Dis. Child.* 1964; 108:418–424.

11. Kaplan P., Hollenberg R.D., Fraser F.C. A spinal arteriovenous malformation with hereditary cutaneous hemangiomas. *Am. J. Dis. Child.* 1976; 130(2):1329–1331. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1976.02120130035007>

12. Foo D., Chang, Y.C., Rossier A. B. Spontaneous cervical epidural hemorrhage, anterior cord syndrome, and familial vascular malformation. *Neurology* 1980; 30(11):1253–1254. <https://doi.org/10.1212/wnl.30.11.1253-b>

13. Bandler, M. Hemangiomas of the small intestine associated with mucocutaneous pigmentation. *Gastroenterology* 1960; 38:641–645.

14. Hurst J., Baraitser M. Hereditary neurocutaneous angiomatous malformations: autosomal dominant inheritance in two families. *Clin. Genet.* 1988; 33(1):44–48. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1988.tb04263.x>

15. Reid A.B., Reid I.L., Johnson G., Hamonic M., Major P. Familial diffuse cystic angiomatosis of bone. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1989; 238:211–218.

16. Vargel I., Cil B.E., Er N., Ruacan S., Akarsu A.N., Erk Y. Hereditary intraosseous vascular malformation of the craniofacial region: an apparently novel disorder. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 109(1):22–35. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10282>

17. Cetinkaya A., Xiong J. R., Vargel I., Kosemehmetoglu K., Canter H.I., Gerdan O.F., Longo N., Alzahrani A., Camps M.P. Taskiran E.Z., Laupheimer S., Botto L.D., Paramalingam E., Gormez Z., Uz E., Yuksel B., Ruacan Ş., Sağıroğlu M.Ş., Takahashi T., Reversade B., Akarsu N.A. Loss-of-function mutations in ELMO2 cause intraosseous vascular malformation by impeding RAC1 signaling. *Am. J. Hum. Genet.* 2016; 99(2):299–317. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.008>

18. Blei F., Walter J., Orlow S.J., Marchuk D. A. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch. Derm.* 1998; 134(6):718–722. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.6.718>

19. Walter J.W., Blei F., Anderson J.L., Orlow S.J., Speer M.C., Marchuk D.A. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 82(1):77–83. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990101\)82:1<77::aid-ajmg15>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990101)82:1<77::aid-ajmg15>3.0.co;2-a)

20. Jinnin M., Medici D., Park L., Limaye N., Liu Y., Boscolo E., Bischoff J., Vikkula M., Boye E., Olsen B.R. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat. Med.* 2008; 14(11):1236–1246. <https://doi.org/10.1038/nm.1877>

21. Walter J.W., North P.E., Waner M., Mizeracki A., Blei F., Walker J.W.T., Reinisch J.F., Marchuk D.A. Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33(3):295–303. <https://doi.org/10.1002/gcc.10028>

22. Pramanik K., Chun C.Z., Garnaas M.K., Samant G.V., Li K., Horswill M.A., North P.E., Ramchandran R. Dusp-5 and Snrk-1 coordinately function during vascular development and disease. *Blood* 2009; 113(5):1184–1191. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-162180>

23. Barkagan Z.S. Hemorrhagic angiopathies and hematomesenchymal dysplasia. In: Vorobyov A.I., editor. Handbook of Hematology. Vol.3. Moscow: Newdiamed; 2005:118–120 (in Russian).

24. Voitsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Tseluiko S.S., Zabolotskikh T.V. Hemorrhagic syndrome in clinical practice. Blagoveshchensk: Odeon; 2014 (in Russian). ISBN 978-5-8044-0059-2

25. Osler W.B. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1901; 12:333–337.

26. Voitsekhovskiy V.V., Bregadze E.Yu., Dolina E.A. Features of diagnostics of Rendu-Osler disease with the small bowel lesion. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2021; (1):79–84 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-79-84>

27. Bolotin M.V. Giant angiosarcoma of the skull base in a 6-month-old baby: a review of literature and the author's clinical observation. *Opuholi golovy i šei = Head and Neck Tumors (HNT)* 2011; (1):66–69 (in Russian).

28. Isakova Yu.F., Dronova A.F., editors. Pediatric surgery: national guidelines. Moscow: Geotar-Media; 2009 (in Russian). ISBN 978-5-9704-0679-3

29. Modern concepts of treatment of arteriovenous angiodysplasia (malformations). Consent document. Methodological recommendations. Moscow; 2015 (in Russian). Available at: <http://angiologia.ru/specialist/cathedra/recommendations/2015/001.pdf>

30. Shifman E.M., Kulikov A.V., Ronenson A.M., Abazova I.S., Adamyan L.V., Andreeva M.D., Artymuk N.V., Baev O.R., Barinov S.V., Belokrinitskaya T.E., Blauman S.I., Bratishchev I.V., Bukhtin A.A., Vartanov V.Y., Volkov A.B., Gorokhovskiy V.S., Dolgushina N.V., Drobinskaya A.N., Kinzhalova S.V., Kitiashvili I.Z., Kogan I.Yu., Korolev A.Yu., Krasnopolskii V.I., Kukarskaya I.I., Kurcer M.A., Marshalov D.V., Matkovskiy A.A., Ovezov A.M., Penzhoyan G.A., Pestrikova T.Yu., Petruhin V.A., Prihodko A.M., Protopopova N.V., Protsenko D.N., Pyregov A.V., Raspopin Yu.S., Rogachevskiy O.V., Ryazanova O.V., Savelyeva G.M., Semenov Yu.A., Sitkin S.I., Fatkullin I.F., Fedorova T.A., Filippov O.S., Shvechkova M.V., Shmakov R.G., Shchegolev A.V., Zabolotskikh I.B. Prevention, the algorithm of reference, anesthesia and intensive care for postpartum hemorrhage. Guidelines. *Annals of Critical Care* 2019; (3):9–33 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-3-9-33>

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

**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: [voiceh-67@mail.ru](mailto:voiceh-67@mail.ru)

**Valeriy V. Voytsekhovskiy**, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: [voiceh-67@mail.ru](mailto:voiceh-67@mail.ru)

**Ольга Витальевна Литвак**, врач акушер-гинеколог, Амурский областной перинатальный центр, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: [o-malk@mail.ru](mailto:o-malk@mail.ru)

**Olga V. Litvak**, MD, Obstetrician-gynecologist of Amur Regional Perinatal Center, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: [o-malk@mail.ru](mailto:o-malk@mail.ru)

**Владимир Александрович Самохвалов**, канд. мед. наук, врач-генетик, руководитель Центра планирования семьи, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: [samgenam@rambler.ru](mailto:samgenam@rambler.ru)

**Vladimir A. Samokhvalov**, MD, PhD (Med.), Geneticist, Head of the Family Planning Center, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: [samgenam@rambler.ru](mailto:samgenam@rambler.ru)

**Ольга Владимировна Гайдарова**, врач акушер-гинеколог, Амурский областной перинатальный центр, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: [AOKB@amurzdav.ru](mailto:AOKB@amurzdav.ru)

**Olga V. Gaidarova**, MD, Obstetrician-gynecologist of Amur Regional Perinatal Center, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: [AOKB@amurzdav.ru](mailto:AOKB@amurzdav.ru)

**Евгений Дмитриевич Науменко**, зав. отделением анестезиологии и реанимации акушерского стационара, Амурский областной перинатальный центр, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: [AOKB@amurzdav.ru](mailto:AOKB@amurzdav.ru)

**Evgeniy D. Naumenko**, MD, Head of Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Obstetric Hospital, Amur Regional Perinatal Center, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: [AOKB@amurzdav.ru](mailto:AOKB@amurzdav.ru)

**Екатерина Александровна Филатова**, канд. мед. наук, врач-гематолог, гематологическое отделение, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: [ekaterina.gladun.86@mail.ru](mailto:ekaterina.gladun.86@mail.ru)

**Ekaterina A. Filatova**, MD, PhD (Med.), Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: [ekaterina.gladun.86@mail.ru](mailto:ekaterina.gladun.86@mail.ru)

---

Поступила 10.08.2021  
Принята к печати 06.09.2021

Received August 10, 2021  
Accepted September 06, 2021

УДК 578.233.22/.24:578.834.1«COVID-19»]616-092:612.017.11

DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-107-115

## РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19

И.А.Синякин<sup>1</sup>, И.А.Андриевская<sup>2</sup>, Н.А.Ишутина<sup>2</sup>, Т.А.Баталова<sup>1</sup>, Н.Р.Григорьев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В данном обзоре обобщена имеющаяся информация о роли Toll-подобных рецепторов (TLRs) в патогенезе новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Точный патогенез COVID-19 и роль каждого компонента врожденного и адаптивного иммунитета до сих пор не известны. **Цель.** Обсуждение возможной роли TLRs в иммунном ответе при COVID-19 инфекции. **Результаты.** Анализ литературы в базе данных PubMed показал, что в механизме проникновения SARS-CoV-2 и лизисе альвеолоцитов II типа лежит связывание спайкового S-гликопротеина или капсидного белка М вируса с рецептор-связывающим доменом ACE2 на поверхности эпителиальных клеток. Миграция и инфильтрация воспалительных клеток приводит к сверхактивации TLR4 на поверхности альвеолоцитов и бронхиального эпителия, смещая процесс к MyD88-зависимой острой воспалительной сигнализации и гиперсекреции провоспалительных цитокинов, вызывающих «цитокиновый шторм» и развитие тяжелых осложнений COVID-19 инфекции, в частности, острого респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности, патологии внутренних органов, а, в некоторых случаях, смерти пациента. **Заключение.** Возможно, предположить, что TLRs оказывают воздействие на иммунный ответ при инфекции COVID-19. Как антагонисты, так и агонисты TLRs, в зависимости от их типа, могут быть исследованы для определения терапевтического и негативного воздействия при COVID-19 инфекции. Следует проводить дальнейшее исследование по изучению TLRs и путей активации цитокиновой экспрессии, поскольку они указывают на прямую связь со смертностью и восприимчивостью к вирусу. Биоинформатические исследования также могут помочь лучше понять взаимодействие TLRs с белками и РНК возбудителя SARS-CoV-2.

*Ключевые слова:* иммунитет, патогенез COVID-19 инфекция, Toll-подобные рецепторы.

## ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN COVID-19 PATHOGENESIS

I.A.Sinyakin<sup>1</sup>, I.A.Andrievskaya<sup>2</sup>, N.A.Ishutina<sup>2</sup>, T.A.Batalova<sup>1</sup>, N.R.Grigor'ev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** This review summarizes the available information on the role of Toll-like receptors (TLRs) in the pathogenesis of the novel coronavirus infection COVID-19 induced by SARS-CoV-2. The exact pathogenesis of COVID-19 and the role of each component of innate and adaptive immunity are still unknown. **Aim.** Discussion of the possible role of TLRs in the immune response in COVID-19 infection. **Results.** Analysis of the literature in the PubMed database showed that the mechanism of penetration of SARS-CoV-2 and lysis of type II alveolocytes is the binding of the spike S-glycoprotein or capsid protein M of the virus to the receptor-binding domain of ACE2 on the surface of epithelial cells. Migration and infiltration of inflammatory cells leads to overactivation of TLR4 on the surface of alveolocytes and bronchial epithelium, shifting the process to MyD88-dependent acute inflammatory signaling and hypersecretion of pro-

### Контактная информация

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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

### Для цитирования:

Синякин И.А., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Баталова Т.А., Григорьев Н.Р. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.107–115. DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-107-115

### For citation:

Sinyakin I.A., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Batalova T.A., Grigor'ev N.R. Role of Toll-like receptors in COVID-19 pathogenesis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):107–115 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-107-115

inflammatory cytokines that cause a “cytokine storm” and the development of severe complications of COVID-19 infection, in particular, acute respiratory infections, respiratory distress syndrome, pathology of internal organs, and, in some cases, the death of the patient. **Conclusion.** It is possible to suggest that TLRs have an impact on the immune response in COVID-19 infection. Both antagonists and agonists of TLRs, depending on their type, can be examined to determine the therapeutic and negative effects of COVID-19 infection. Further research is needed to investigate TLRs and pathways for activating cytokine expression, as they indicate a direct relationship with mortality and virus susceptibility. Bioinformatic research can also help to better understand the interaction of TLRs with proteins and RNA of the SARS-CoV-2.

*Key words: immunity, pathogenesis of COVID-19 infection, Toll-like receptors.*

Тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS), вызванный коронавирусом SARS-CoV, впервые был зарегистрирован в ноябре 2002 года в южном Китае, заболевание характеризовалось вирусной пневмонией с атипичным течением, быстро прогрессирующей до дыхательной недостаточности. В конце 2019 года в Китае (Ухане) в образцах жидкости, взятой из лёгких пациентов с пневмонией впервые был обнаружен вирус «нового типа» – SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19 (COronaVirus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 года). В начале 2020 года заболевание приобрело характер пандемии [1].

Toll-подобные рецепторы (TLRs) принадлежат к семейству рецепторов врожденного иммунного ответа, который играет важную роль в регуляции цитокиновой экспрессии, опосредованной активации адаптивного иммунитета [2, 3].

Известно, что врожденный иммунитет защищает организм от патогенов различной природы (бактерии, вирусы, грибки, простейшие). Новые исследования мезенхимальных стволовых клеток показали, что они могут способствовать противовоспалительному ответу в пораженных тканях за счет увеличения противовоспалительных цитокинов и макрофагов M2 (фенотип) у пациентов с COVID-19, особенно при тяжелой форме заболевания [4]. Пути активации TLRs, как компонента врожденного иммунитета, могут быть вовлечены в патогенез COVID-19, поскольку ряд исследований показал, что TLRs играют важную роль в проникновении SARS-CoV-2 в клетку [2].

Аутопсийное исследование легочной ткани при инфекции SARS-CoV-2 показало, что основными изменениями являются: диффузное альвеолярное повреждение; альвеолярный отек с выделением белкового экссудата и, как следствие, утолщение стенок альвеол; выраженная десквамация альвеолоцитов и образование гиалиновых мембран, свидетельствующих о признаках острого респираторного дистресс-синдрома [5]. Также исследователи обнаружили многоядерные синцитиальные (моноклеарные) клетки с характерными крупными ядрами, амфотильной зернистостью в цитоплазме. Они были локализованы во внутриальвеолярном пространстве, указывая на цитопатическое действие вируса; также наблюдалась картина воспалительной инфильтрации лимфоцитами в легочной ткани [6].

CD8+T-клетки содержат большое количество цито-

токсических гранул, главным образом перфорина и гранулизина, которые вызывают тяжелое иммунное повреждение клеток у пациентов с COVID-19 [6]. Разрушенные клетки альвеолярного эпителия, усиленная секреция мокроты и экссудативная фаза воспаления значительно угнетают вентиляционную функцию легких, приводя к гипоксемии, гипотензии и, в тяжелых случаях, к шоку [5].

COVID-19 считается системным заболеванием, поражающим не только дыхательную систему, но и сердце, печень, почки. Тяжесть и летальность при COVID-19 зависят от площади очага повреждения сердечной мышцы и кровеносных сосудов. Потребность миокарда в кислороде увеличивается во время инфекционного процесса, а повышение скорости метаболизма приводит к увеличению нагрузки на миокард, что в дальнейшем вызывает дисбаланс между пред- и постнагрузкой. В дополнение к респираторному дистресс-синдрому присоединяется метаболический ацидоз, нарушение водно-электролитного обмена и активация нейрогуморальных систем, что может привести к асистолии или вызвать развитие злокачественных аритмий [7].

Острое повреждение почек также является серьезной проблемой, наблюдаемой у пациентов с COVID-19. В одном из исследований авторы указали на то, что у пациентов, умерших от COVID-19, наблюдалось генерализованное острое повреждение проксимальных канальцев, а также наличие частиц коронавируса в подоцитах и эпителиоцитах почечных канальцев [8]. Кроме того, следует обращать внимание на гипотензию, повреждение и сужение микрососудов, снижение почечной перфузии, факторов гемостаза у пациентов с подтвержденным диагнозом [9].

SARS-CoV-2 проявляет нейротропные свойства [10] и вызывает ряд неврологических заболеваний, включая синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера, полиневриты и эпилепсию [11, 12]. Так, Al Saiegh et al. [13] сообщали об ишемическом и геморрагическом поражении головного мозга у пациентов с COVID-19, которые часто ассоциируются с нейровоспалением и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, сопровождаются головной болью и потерей сознания, что позволяет предположить разрушение структур гематоэнцефалического барьера SARS-CoV-2.

Иммунный ответ против SARS-CoV-2, как и против других вирусов, начинается с активации ряда рецепто-

ров распознавания образов (PRRs). Во время поверхностного связывания, эндосомального транспорта, цитозольного разуплотнения, РНК-полимеризации и трансляции в клетке-хозяине, вирусные липиды, белки и РНК распознаются различными патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs) в клеточной мембране, эндосомах и цитоплазме. Это распознавание продолжается на протяжении всего жизненного цикла вируса в клетке-хозяине. В отличие от других вирусов, которые проникают в клетку хозяина по эндоцитарному либо неэндоцитарному пути, SARS-CoV-2 осуществляет преимущественное слияние с мембраной эндосомы через путь взаимодействия клатрин/кальвеолин [14].

Известно, что существует 13 типов Toll-подобных рецепторов, найденных у млекопитающих, которые могут связывать различные лиганды и продуцироваться в организме разными типами клеток. У человека существует 10 Toll-подобных рецепторов (TLR1-TLR10). Установлено, что TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10 локализируются в клеточной мембране, а TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 – в эндосомах [4]. TLRs экспрессируются на различных иммунных клетках, таких как дендритные клетки, макрофаги, натуральные киллеры, Т- и В-клетки [15].

Функцией TLR3 является распознавание двухцепочечной РНК (dsРНК). TLR4 распознает липополисахарид (LPS) грамотрицательных бактерий; TLR7/8 распознают одноцепочечную РНК (ssРНК); TLR9 распознает метилированные CpG ДНК-мотивы [4].

Основными путями трансдукции сигналов TLRs являются: MyD88 (цитозольный адаптерный белок) и TIR-домен – TRIF (Toll-рецепторассоциированный активатор интерферона), также известный как TICAM1. Белки TRAF (фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли) и IRAK (киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1) вызывают в дальнейшем активацию ядерного фактора каппа kB (NF-kB) и регуляторного фактора интерферона (IRF), что, в свою очередь, приводит к продукции IFN I типа и провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL-12. Кроме того, TLRs опосредованно играют роль в адаптивной иммунной системе, контролируя экспрессию костимулирующих молекул [16].

Многие вирусы активируют врожденную иммунную систему с помощью TLRs, что способствует элиминации вирусов. Но также это может привести к системному гипервоспалению и разрушению тканей. Например, тяжесть течения COVID-19 связана с выработкой IL-6 у пациентов, которая может быть продуцирована индукцией путей активации TLRs. Активация TLRs возбудителем SARS-CoV-2 приводит к инициации инфламмосомы и выработке IL-1 $\beta$ , который стимулирует выброс IL-6. Гиперактивация инфламмосомы коррелирует с тяжестью течения болезни и летальным исходом у пациентов с COVID-19 [15].

Кроме того, активация янус-киназы (JAK/STAT), индуцируемая TLRs, может привести к синдрому активации макрофагов. TLRs также способствуют активации адаптивной иммунной системы через усиление регуляции МНС (главного комплекса гистосовместимости) на дендритных клетках [16]. Таким образом, TLR играют двойную роль при вирусных инфекциях [4, 17–20].

SARS-CoV-2 имеет ssРНК+, как и другие корона-вирусы. Гликопротеин Spike S на оболочке SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2). Далее вирус проникает внутрь клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза [15].

Результаты исследований показали, что большинство пациентов страдают лимфопенией и имеют повышенный уровень в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6 и рецептор интерлейкина-2 (IL-2R). Следует также отметить, что более высокие сывороточные уровни TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и IL-8, нейтроцитоз, а также снижение количества лимфоцитов связаны с тяжестью заболевания [15]. Кроме того, у мышей, нокаутированных по гену IL6, в эксперименте наблюдалось меньшее повреждение легких при вирусных легочных инфекциях [15]. Основываясь на исследованиях других коронавирусов, при COVID-19 TLRs могут выполнять ключевую роль.

P.Conti et al. предположили, что активация TLRs при инфекции COVID-19 может привести к продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и IL-6 [21]. Помимо этого, иммунные нарушения, повышающие летальность у пациентов с COVID-19, обусловлены взаимодействием TLRs с вирусными частицами [22]. В исследовании A.L.Totura et al. [23] показано, что TRIF- и MyD88-управляемые пути, индуцированные TLRs, обеспечивают наиболее эффективную противовирусную защиту против атипичной пневмонии и летальности от нее, что проявляется при ингибировании сигнальных путей TLRs.

Другие исследования SARS-CoV-2 выявили роль TLR4 в гипервоспалении у пациентов с COVID-19, поскольку их запуск приводит к нетозу и активации инфламмосомы, как упоминалось ранее в исследованиях [24–26]. Агонисты TLR могут быть использованы в качестве профилактических препаратов при атипичной пневмонии, вызванной возбудителем SARS-CoV-2.

В исследовании P.C.Proud et al. [27] выявлено, что профилактическое введение агониста TLR2/6 снижает передачу SARS-CoV-2 и обеспечивает защиту от COVID-19. Стимуляция TLR2 приводит к активации врожденного иммунного ответа, подавлению избыточного воспаления и повреждения тканей, а также укреплению целостности местных барьеров эпителия [27].

TLR7/8 локализируются в мембране эндосом. Их основной функцией является распознавание ssРНК, синтетических олигорибонуклеотидов (имидазохинолин,

имиквимод и R-848). Поэтому данные рецепторы могут быть вовлечены в распознавание генома SARS-CoV-2 [28]. Связывание поверхностного гликопротеина S на оболочке вируса с ACE2 может служить сигналом для активации TLR7. TLR7 экспрессируется на моноцитах-макрофагах и дендритных клетках, и его активация приводит к продукции IL-1, IL-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, MIP-1A, TNF- $\alpha$  и IFN I типа [29]. Кроме того, наблюдается гендерная зависимость в восприимчивости к коронавирусной инфекции, поскольку ген TLR7/8 находится на X-хромосоме. Более высокая экспрессия TLR7 может привести к лучшему прогнозу при вирусных инфекциях ssPHK, индуцируя более усиленный иммунный ответ [15].

В исследованиях *in silico*, изучающих эффектив-

ность TLR-связывания S-белка, было продемонстрировано взаимодействие TLR с клеточной поверхностью S-белка, состоящей из водородных связей и гидрофобных взаимодействий [30]. TLR4 проявлял самое высокое сродство к S1 фрагменту белка S, генерируя значение энергии связи -120,2 [30]. Данный эффект может быть связан с взаимодействием TLR4 с олигоманнозными и гликанными структурами, расположенными на поверхности S-белка. В этом же исследовании было обнаружено, что внеклеточные домены поверхностных TLRs состыковываются со спайковым белком с образованием единого комплекса (рис.). Интересным фактом является то, что более тонкие антигенные пики, обнаруженные на графике антигенности для спайкового белка, были в основном обнаружены в области TLR-связывания [30].

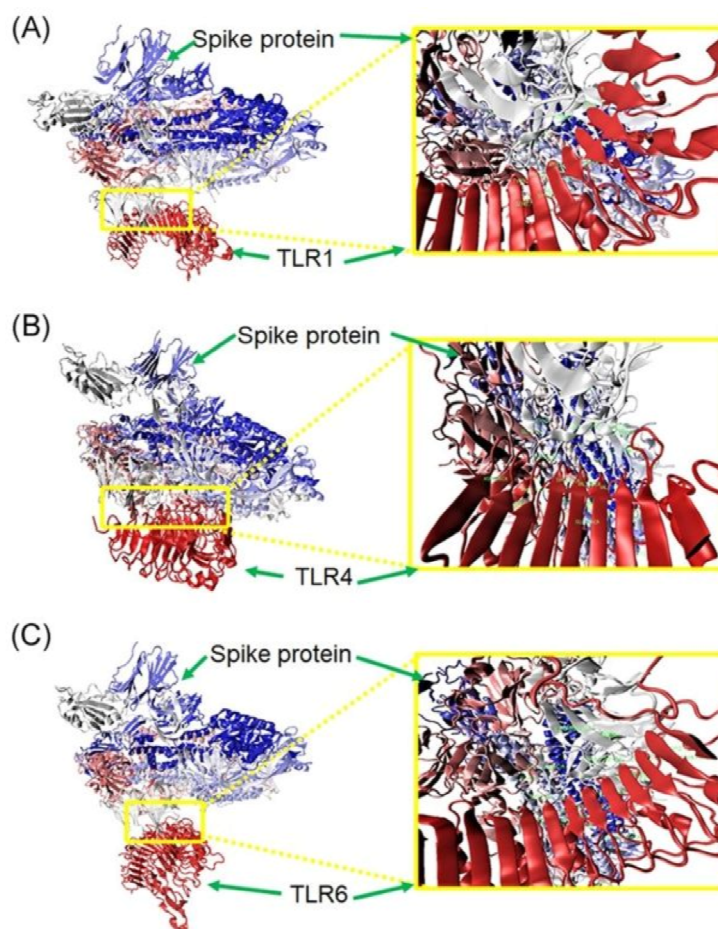


Рис. Молекулярный докинг, показывающий взаимодействие белка S с TLR1 (A), TLR4 (B) и TLR6 (C); TLR – Toll-подобный рецептор [30].

Распознавание S белка TLR4 также может инициировать рецепторзависимую интернализацию, приводя к инфекции SARS-CoV-2 в клетках, у которых отсутствует экспрессия ACE2. Мы предполагаем, что S-белок SARS-CoV-2 является PAMPs, запускающим сигналом TLR4, путем идентификации и взаимодействия с поверхностными гликанными и маннозными углеводными мотивами на S1. Это может быть ответственно за повышенную экспрессию TLR4 и воспали-

ние у пациентов с COVID-19.

Изучив мировую литературу, посвященную вопросам роли TLRs в патогенезе COVID-19, нами были сделаны следующие выводы. Мы предполагаем, что SARS-CoV-2 сначала инфицирует альвеолоциты II типа в легких, которые отвечают за выработку легочного сурфактанта. Далее он попадает в клетки через спайковый гликопротеин S, связывающийся с рецептором ACE2. Инфицированные альвеолярные клетки II

типа разрушаются и лизируются. Данный процесс связан с нарушением работы генов SCNN1A, SCNN1B и SCNN1C, которые кодируют различные субъединицы натриевого канала и гены ATP1A1, ATP1B1- Na-K-AT-Фазы. Вследствие этого происходит нарушение резорбции альвеолярной жидкости [31]. Одним из ранних изменений поверхностно-активных веществ сурфактантного комплекса является переход минорных анионных фосфолипидов, например, фосфатидилглицерина в фосфатидилинозитол [32]. Это приводит к резкому снижению продукции легочных сурфактантов в альвеолах, повышению поверхностного натяжения, а также обнажению участков внеклеточного связывания TLR4 на альвеолярных и бронхиальных эпителиальных клетках. Высокое поверхностное натяжение пленки тканевой жидкости вызывает расширение альвеол и затрудняет дыхание.

Затем вирус связывает TLR4 с другими альвеолярными и бронхиальными эпителиальными клетками через спайковый S белок или капсидный белок М, используя их для: увеличения экспрессии ACE2 через интерфероны и ISGs (интерферон-стимулированный ген); прямого проникновения в клетку с помощью TLR4; стимуляции aberrantной сигнализации TLR4 MyD88-зависимого провоспалительного пути, а не TRIF/TRAM-зависимого интерферонового пути или активации сигнализации PI3K (фосфоинозитид-3-киназа) в инфицированных клетках для предотвращения апоптоза и дальнейшего размножения вируса. Также была доказана роль Е-белка SARS-CoV-2 в индуцированном TLR2-зависимом воспалении легких [33]. Дальнейшая миграция и инфильтрация воспалительных клеток приводит к усилению экспрессии TLR4 на этих клетках легких, что приводит к сверхактивации TLR4 на воспалительных клетках, смещая весь процесс к MyD88-зависимой острой воспалительной сигнализации, еще больше усугубляя ситуацию. Связывая TLR4, SARS-CoV-2 запускает гипертрофический ответ, диффузное альвеолярное повреждение, выходит в кровоток и нарушает работу миокарда через ACE2 и/или TLR4 (развивается токсический миокардит), а также другие органы, такие как почки и желудочно-кишечный тракт, где экспрессируется TLR4. Кроме того,

HMGB1 (High-Mobility Group Protein B1, или амфотерин) и другие молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением, высвобождаемые из некротических либо лизированных клеток, а также липополисахариды условно-патогенных грамотрицательных бактерий, поступающие в легкие, могут еще больше активировать TLR4, усиливая и без того тяжелое воспаление. Сигнализация LPS-TLR4 также активирует инфламмасому NLRP3, приводя к дальнейшему высвобождению IL-1 $\beta$  [34].

Таким образом, возможно, предположить, что TLRs оказывают как положительное, так и отрицательное воздействие при инфекции COVID-19. Использование имеющихся данных о SARS-CoV и MERS может быть полезно для лучшего понимания точной роли каждого компонента врожденного и адаптивного иммунитета к коронавирусной инфекции. Хотя только TLR7/8 распознает ssРНК (генетический материал COVID-19), другие TLR, такие как TLR3, TLR4 и TLR6, также могут быть вовлечены в инфекцию COVID-19. Как антагонисты, так и агонисты TLR, в зависимости от типа TLR, должны быть исследованы для определения терапевтического и негативного воздействия при инфекции COVID-19. Следует изучать не только TLR, но и родственные пути активации цитокиновой экспрессии, поскольку они указывают на прямую связь со смертностью и восприимчивостью к вирусу в других семействах коронавирусов. Подавление чрезмерной активации инфламмасы и нейтрофильных ловушек также может рассматриваться в качестве терапевтической цели. Биоинформатические исследования (*in silico*) также могут помочь лучше понять взаимодействие TLR с белками и РНК возбудителя SARS-CoV-2.

#### **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 проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Hanaei S., Rezaei N. COVID-19: Developing from an Outbreak to A Pandemic // Arch. Med. Res. 2020. Vol.51, №6. P.582–584. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.021>
2. Birra D., Benucci M., Landolfi L., Merchionda A., Loi G., Amato P., Licata G., Quartuccio L., Triggiani M., Moscato P. COVID 19: a clue from innate immunity // Immunol. Res. 2020. Vol.68, №3. P.161–168. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09137-5>
3. Debnath M., Banerjee M., Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes // FASEB J. 2020. Vol.34, №7. P.8787–8795. <https://doi.org/10.1096/fj.202001115R>
4. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity // J. Mol. Biol. 2014. Vol.426, №6. P.1246–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.024>
5. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer // J. Thorac. Oncol. 2020. Vol.15, №5. P.700–704. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>

6. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., & Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *The Lancet Respir. Med.* 2020. Vol.8, №4. P.420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
7. Geng Y.J., Wei Z.Y., Qian H.Y., Huang J., Lodato R., Castriotta R.J. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019 // *Cardiovasc. Pathol.* 2020. Vol.47. Article number: 107228. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107228>
8. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int.* 2020. Vol.98, №1. P.219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
9. Battle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S., South A.M., Welling P.A., Swaminathan S. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020, Vol.31, №7. P.1380–1383. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>
10. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Mañas R., de Aragón-Gómez F., Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 // *Neurology.* 2020. Vol.95, №5. P.601–605. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>
11. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? // *Lancet Neurol.* 2020. Vol.19, №5. P.383–384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
12. Al Saiegh F., Ghosh R., Leibold A., Avery M.B., Schmidt R.F., Theofanis T., Mouchtouris N., Philipp L., Peiper S.C., Wang Z.X., Rincon F., Tjoumakaris S.I., Jabbour P., Rosenwasser R.H., Gooch M.R. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2020. Vol.91, №8. P.846–848. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323522>
13. He X., Qian Y., Li Z., Fan E.K., Li Y., Wu L., Billiar T.R., Wilson M.A., Shi X., Fan J. TLR4-Upregulated IL-1 $\beta$  and IL-1RI Promote Alveolar Macrophage Pyroptosis and Lung Inflammation through an Autocrine Mechanism // *Sci. Rep.* 2016. Vol.6. Article number: 31663. <https://doi.org/10.1038/srep31663>
14. Mason R.J. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19 // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020. Vol.319, №1. P.115–120. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00126.2020>
15. de Rivero Vaccari J.C., Dietrich W.D., Keane R.W., de Rivero Vaccari J.P. The Inflammasome in Times of COVID-19 // *Front. Immunol.* 2020. Vol.8, №11. Article number: 583373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583373>
16. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19 // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93, №5. P.2735–2739. <https://doi.org/10.1002/jmv.26826>
17. Lotfi M., Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences // *J. Med. Virol.* 2020. Vol.92, №10. P.1864–1874. <https://doi.org/10.1002/jmv.26123>
18. Alnefaie A., Albogami S. Current approaches used in treating COVID-19 from a molecular mechanisms and immune response perspective // *Saudi Pharm. J.* 2020. Vol.28, №11. P.1333–1352. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.024>
19. Saghadzadeh A., Rezaei N. Implications of Toll-like receptors in Ebola infection // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2017. Vol.21, №4. P.415–425. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1299128>
20. Florindo H.F., Kleiner R., Vaskovich-Koubi D., Acúrcio R.C., Carreira B., Yeini E., Tiram G., Liubomirski Y., Satchi-Fainaro R. Immune-mediated approaches against COVID-19 // *Nat. Nanotechnol.* 2020. Vol.15, №8. P.630–645. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0732-3>
21. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020. Vol.34, №2. P.327–331 <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
22. Patra R., Chandra Das N., Mukherjee S. Targeting human TLRs to combat COVID-19: A solution? // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93, №2. P.615–617. <https://doi.org/10.1002/jmv.26387>
23. Totura A.L., Whitmore A., Agnihothram S., Schäfer A., Katze M.G., Heise M.T., Baric R.S. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection // *mBio.* 2015. Vol.26, №6. e00638-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00638-15>
24. Cicco S., Cicco G., Racanelli V., Vacca A. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID-19 Treatment // *Mediators Inflamm.* 2020. Vol.2020. Article ID 7527953. <https://doi.org/10.1155/2020/7527953>
25. Khadke S., Ahmed N., Ahmed N., Ratts R., Raju S., Gallogly M., de Lima M., Sohail M.R. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents // *Virology.* 2020. Vol.17, №1. Article number: 154. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01415-w>
26. Sohn K.M., Lee S.G., Kim H.J., Cheon S., Jeong H., Lee J., Kim I.S., Silwal P., Kim Y.J., Paik S., Chung C., Park C., Kim Y.S., Jo E.K. COVID-19 Patients Upregulate Toll-like Receptor 4-mediated Inflammatory Signaling That Mimics Bacterial Sepsis // *J. Korean Med. Sci.* 2020. Vol.35, №38. Article number: e343. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e343>



27. Proud P.C., Tsitoura D., Watson R.J., Chua B.Y., Aram M.J., Bewley K.R., Cavell B.E., Cobb R., Dowall S., Fotheringham S.A., Ho C.M.K., Lucas V., Ngabo D., Rayner E., Ryan K.A., Slack G.S., Thomas S., Wand N.I., Yeates P., Demaison C., Zeng W., Holmes I., Jackson D.C., Bartlett N.W., Mercuri F., Carroll M.W. Prophylactic intranasal administration of a TLR2/6 agonist reduces upper respiratory tract viral shedding in a SARS-CoV-2 challenge ferret model // *EBioMedicine*. 2021. Vol.63. Article number: 103153. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103153>
28. de Groot N.G., Bontrop R.E. COVID-19 pandemic: is a gender-defined dosage effect responsible for the high mortality rate among males? // *Immunogenetics*. 2020. Vol.72, №5. P.275–277. <https://doi.org/10.1007/s00251-020-01165-7>
29. Yazdanpanah F., Hamblin M.R., Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? // *Life Sci*. 2020. Vol.256. Article number: 117900. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900>
30. Choudhury A., Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs // *J. Med. Virol*. 2020. Vol.92, №10. P.2105–2113. <https://doi.org/10.1002/jmv.25987>
31. Autilio C., Echaide M., Cruz A., García-Mouton C., Hidalgo A., Da Silva E., De Luca D., Sørli J.B., Pérez-Gil J. Molecular and biophysical mechanisms behind the enhancement of lung surfactant function during controlled therapeutic hypothermia // *Sci. Rep*. 2021. Vol.11, №1. Article number: 728. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79025-3>
32. Słońska A., Cymerys J., Bańbura M.W. Mechanisms of endocytosis utilized by viruses during infection // *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. 2016. Vol.70, №1. P.572–580. <https://doi.org/10.5604/17322693.1203721>
33. Wu Y., Xu X., Chen Z. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav. Immun*. 2020. Vol.87, №1. P.18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
34. Zheng M., Karki R., Williams E.P. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines // *Nat. Immunol*. 2021. Vol.22, №7. P.829–838. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00937-x>

#### REFERENCES

1. Hanaei S., Rezaei N. COVID-19: Developing from an Outbreak to A Pandemic. *Arch. Med. Res*. 2020; 51(6):582–584. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.021>
2. Birra D., Benucci M., Landolfi L., Merchionda A., Loi G., Amato P., Licata G., Quartuccio L., Triggiani M., Moscato P. COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunol. Res*. 2020; 68(3):161–168. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09137-5>
3. Debnath M., Banerjee M., Berk M. Genetic gateways to COVID-19 infection: Implications for risk, severity, and outcomes. *FASEB J*. 2020; 34(7):8787–8795. <https://doi.org/10.1096/fj.202001115R>
4. Lester S.N., Li K. Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Mol. Biol*. 2014; 426(6):1246–1264. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.11.024>
5. Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol*. 2020; 15(5):700–704. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>
6. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu Li., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8(4):420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
7. Geng Y.J., Wei Z.Y., Qian H.Y., Huang J., Lodato R., Castriotta R.J. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc. Pathol*. 2020; 47:107228. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107228>
8. Su H., Yang M., Wan C., Yi L.X., Tang F., Zhu H.Y., Yi F., Yang H.C., Fogo A.B., Nie X., Zhang C. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020; 98(1):219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
9. Batlle D., Soler M.J., Sparks M.A., Hiremath S., South A.M., Welling P.A., Swaminathan S. COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2020; 31(7):1380–1383. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>
10. Gutiérrez-Ortiz C., Méndez-Guerrero A., Rodrigo-Rey S., San Pedro-Murillo E., Bermejo-Guerrero L., Gordo-Mañas R., de Aragón-Gómez F., Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020; 95(5):e601–e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>
11. Zhao H., Shen D., Zhou H., Liu J., Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020; 19(5):383–384. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
12. Al Saiegh F., Ghosh R., Leibold A., Avery M.B., Schmidt R.F., Theofanis T., Mouchtouris N., Philipp L., Peiper S.C., Wang Z.X., Rincon F., Tjoumakaris S.I., Jabbour P., Rosenwasser R.H., Gooch M.R. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2020; 91(8):846–848. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323522>
13. He X., Qian Y., Li Z., Fan E.K., Li Y., Wu L., Billiar T.R., Wilson M.A., Shi X., Fan J. TLR4-Upregulated IL-1β

and IL-1RI Promote Alveolar Macrophage Pyroptosis and Lung Inflammation through an Autocrine Mechanism. *Sci. Rep.* 2016; 16(6):31663. <https://doi.org/10.1038/srep31663>

14. Mason R.J. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 319(1):L115–L120. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00126.2020>

15. de Rivero Vaccari J.C., Dietrich W.D., Keane R.W., de Rivero Vaccari J.P. The Inflammasome in Times of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 8(11):583373. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583373>

16. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021; 93(5):2735–2739. <https://doi.org/10.1002/jmv.26826>

17. Lotfi M., Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. *J. Med. Virol.* 2020; 92(10):1864–1874. <https://doi.org/10.1002/jmv.26123>

18. Alnefaie A., Albogami S. Current approaches used in treating COVID-19 from a molecular mechanisms and immune response perspective. *Saudi Pharm. J.* 2020; 28(11):1333–1352. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.08.024>

19. Saghazadeh A., Rezaei N. Implications of Toll-like receptors in Ebola infection. *Expert Opin. Ther. Targets* 2017; 21(4):415–425. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1299128>

20. Florindo H.F., Kleiner R., Vaskovich-Koubi D., Acúrcio R.C., Carreira B., Yeini E., Tiram G., Liubomirski Y., Satchi-Fainaro R. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat. Nanotechnol.* 2020; 15(8):630–645. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0732-3>

21. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Frydas I., Kritas S.K. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020; 34(2):327–331. <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>

22. Patra R., Chandra Das N., Mukherjee S. Targeting human TLRs to combat COVID-19: A solution? *J. Med. Virol.* 2021; 93(2):615–617. <https://doi.org/10.1002/jmv.26387>

23. Totura A.L., Whitmore A., Agnihothram S., Schäfer A., Katze M.G., Heise M.T., Baric R.S. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *mBio* 2015; 6(3): e00638-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00638-15>

24. Cicco S., Cicco G., Racanelli V., Vacca A. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs): Two Potential Targets for COVID-19 Treatment. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020:7527953. <https://doi.org/10.1155/2020/7527953>

25. Khadke S., Ahmed N., Ahmed N., Ratts R., Raju S., Gallogly M., de Lima M., Sohail M.R. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virol. J.* 2020; 17(1):154. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01415-w>

26. Sohn K.M., Lee S.G., Kim H.J., Cheon S., Jeong H., Lee J., Kim I.S., Silwal P., Kim Y.J., Paik S., Chung C., Park C., Kim Y.S., Jo E.K. COVID-19 Patients Upregulate Toll-like Receptor 4-mediated Inflammatory Signaling That Mimics Bacterial Sepsis. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35(38):e343. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e343>

27. Proud P.C., Tsitoura D., Watson R.J., Chua B.Y., Aram M.J., Bewley K.R., Cavell B.E., Cobb R., Dowall S., Fotheringham S.A., Ho C.M.K., Lucas V., Ngabo D., Rayner E., Ryan K.A., Slack G.S., Thomas S., Wand N.I., Yeates P., Demaison C., Zeng W., Holmes I., Jackson D.C., Bartlett N.W., Mercuri F., Carroll M.W. Prophylactic intranasal administration of a TLR2/6 agonist reduces upper respiratory tract viral shedding in a SARS-CoV-2 challenge ferret model. *EBioMedicine* 2021; 63:103153. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103153>

28. de Groot N.G., Bontrop R.E. COVID-19 pandemic: is a gender-defined dosage effect responsible for the high mortality rate among males? *Immunogenetics* 2020; 72(5):275–277. <https://doi.org/10.1007/s00251-020-01165-7>

29. Yazdanpanah F., Hamblin M.R., Rezaei N. The immune system and COVID-19: Friend or foe? *Life Sci.* 2020; 256:117900. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117900>

30. Choudhury A., Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J. Med. Virol.* 2020; 92(10):2105–2113. <https://doi.org/10.1002/jmv.25987>

31. Autilio C., Echaide M., Cruz A., García-Mouton C., Hidalgo A., Da Silva E., De Luca D., Sørli J.B., Pérez-Gil J. Molecular and biophysical mechanisms behind the enhancement of lung surfactant function during controlled therapeutic hypothermia. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):728. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79025-3>

32. Słońska A., Cymerys J., Bańbura M.W. Mechanisms of endocytosis utilized by viruses during infection. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)* 2016; 70(0):572–580. <https://doi.org/10.5604/17322693.1203721>

33. Wu Y., Xu X., Chen Z. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>

34. Zheng M., Karki R., Williams E.P., Yang D., Fitzpatrick E., Vogel P., Jonsson C.B., Kanneganti T.D. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat. Immunol.* 2021; 22(7):829–838. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-00937-x>

**Информация об авторах:**

**Иван Алексеевич Синякин**, студент 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: sinakinivan8@gmail.com

**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

**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

**Татьяна Анатольевна Баталова**, д-р биол. наук, доцент, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: batalova\_ta@mail.ru

**Николай Романович Григорьев**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: nikagrig@yandex.ru

**Author information:**

**Ivan A. Sinyakin**, 3<sup>rd</sup> year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: sinakinivan8@gmail.com

**Irina A. Andrievskaya**, PhD, DSc (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

**Natalia A. Ishutina**, PhD, DSc (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

**Tatiana A. Batalova**, PhD, DSc (Biol.), Associate Professor, Head of Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy; e-mail: batalova\_ta@mail.ru

**Nikolay R. Grigor'ev**, PhD, DSc (Med.), Professor, Professor of Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy; e-mail: nikagrig@yandex.ru

Поступила 12.07.2021  
Принята к печати 28.07.2021

Received July 12, 2021  
Accepted July 28, 2021

УДК 616.42:616-053.2/-71:578.834.1"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-116-128

## ДЕЙСТВИЕ COVID-19 НА РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЭНДОКРИНОПАТИЙ У ДЕТЕЙ

М.А.Лазарева<sup>1</sup>, Г.П.Евсеева<sup>1</sup>, С.В.Супрун<sup>1</sup>, Е.В.Ракицкая<sup>2</sup>, О.А.Лебедько<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского 35

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Вспышка коронавирусной инфекции (COVID-19) объявлена чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения. В настоящее время появляется все больше информации о том, как COVID-19 влияет на людей, в том числе детей и подростков. SARS-CoV-2 – новый вирус, и пока недостаточно данных о том, какие эндокринопатии он может вызывать у детей, и как влияет на пациентов с эндокринной патологией в анамнезе. **Цель.** Обзор литературы, содержащей данные зарубежных исследований о влиянии коронавирусной инфекции на развитие и прогрессирование эндокринопатий у детей и подростков. **Материалы и методы.** Осуществлен анализ публикаций, содержащих данные исследований случаев заболевания COVID-19 у детей. **Результаты.** В настоящее время в зарубежных исследованиях указывается провоцирующее действие COVID-19 на развитие и прогрессирование эндокринопатий у детей и подростков. **Заключение.** Будущие исследования должны включать комплексную оценку эндокринной системы во время острой фазы и фазы восстановления после перенесенной COVID-19, так как из-за отсутствия долгосрочных наблюдений пока нельзя исключать влияние этого вируса на развитие эндокринопатий у детей.

*Ключевые слова:* COVID-19, дети, подростки, эндокринопатии.

## EFFECT OF COVID-19 ON DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF ENDOCRINOPATHIES IN CHILDREN

M.A.Lazareva<sup>1</sup>, G.P.Evseeva<sup>1</sup>, S.V.Suprun<sup>1</sup>, E.V.Rakitskaya<sup>2</sup>, O.A.Lebed'ko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University, 35 Murav'eva-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** An outbreak of coronavirus (COVID-19) declared an emergency of international public health importance. More information is now available on how COVID-19 affects people, including children and adolescents. SARS-CoV-2 is a new virus, and so far, there is insufficient data on what endocrinopathies it can cause in children, and how it affects patients with a history of endocrine pathology. **Aim.** Review containing data from foreign studies on the effects of coronavirus infection on the development and progression of child and adolescent endocrinopathies. **Materials and methods.** An analysis of publications containing data from studies of COVID-19 cases in children was carried out. **Results.** Currently, foreign studies indicate the provoking effect of COVID-19 on the development and progression of endocrinopathies in children and adolescents. **Conclusion.** Future studies should include a comprehensive assessment of the endocrine system during the acute phase and recovery phase after undergoing COVID-19, as there is no long-term

### Контактная информация

Мария Александровна Лазарева, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, 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: m.lo85@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Maria A. Lazareva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, 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: m.lo85@mail.ru

### Для цитирования:

Лазарева М.А., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Ракицкая Е.В., Лебедько О.А. Действие COVID-19 на развитие и прогрессирование эндокринопатий у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.116–128. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-116-128

### For citation:

Lazareva M.A., Evseeva G.P., Suprun S.V., Rakitskaya E.V., Lebed'ko O.A. Effect of COVID-19 on development and progression of endocrinopathies in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):116–128 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-116-128

follow-up until the significant impact of this virus on the development of endocrinopathies in children can be ruled out.

*Key words: COVID-19, children, adolescents, endocrinopathies.*

### **Распространенность и клиника коронавирусной инфекции у детей и подростков**

Коронавирусы – большое семейство оболочечных одноцепочечных зоонозных РНК-вирусов. Новый коронавирус, впервые выявленный в декабре 2019 года (SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2) в настоящее время вызывает серьезную вспышку заболевания (COVID-19 – COroNaVIrus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 года). У людей SARS-CoV-2 в основном вызывает респираторные и желудочно-кишечные симптомы. Предварительные данные свидетельствуют о том, что дети с такой же вероятностью, как и взрослые, заражаются SARS-CoV-2, но с меньшей вероятностью у них могут развиться серьезные симптомы заболевания. Однако значение детей в передаче вируса остается неясным. Дети с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2 могут быть источником распространения COVID-19 среди родителей и контактирующих с ними детьми [1, 2].

На сегодняшний день дети с COVID-19 составляют 1-5% диагностированных случаев со средним возрастом 6,7 лет (от 1 дня до 15 лет) и лучшим прогнозом [3]. Проведенный в США анализ 149760 лабораторно подтвержденных случаев заболевания COVID-19 в период с 12 февраля по 2 апреля 2020 года выявил, что дети в возрасте до 18 лет составили 1,7%, их средний возраст – 11 лет (диапазон 0-17 лет). Почти треть зарегистрированных педиатрических случаев (32%) приходилась на детей в возрасте 15-17 лет, чуть меньше болели дети в возрасте 10-14 лет (27%) [5]. Таким образом, подростки составили значительную часть детей, перенесших COVID-19, по сравнению с детьми младшего возраста. Вероятно, растущий и развивающийся организм уязвим для инфекций, в том числе SARS-CoV-2. Более чем у 90% детей инфекция протекает клинически бессимптомно или характеризуется легкой и средней степенью заболевания, в то время как в 5,2% случаев описана тяжелая форма и в 0,6% случаев – критическое заболевание [4]. Наиболее частыми симптомами инфекции SARS-CoV-2 среди детей и подростков являются кашель и лихорадка, боль в горле, чихание, миалгия, хрипы, усталость, ринорея, заложенность носа, диарея и рвота; гипоксия и одышка являются редкими симптомами. В исследовании, проведенном китайскими учеными с участием детей младше 16 лет с инфекцией SARS-CoV-2, у 28,7% отмечено тахипноэ. Отдельные изменения лабораторных показателей, такие как лейкоцитоз, лейкопения, лимфопения и небольшое повышение белков острой фазы наиболее часто встречались у детей с SARS-CoV-2 [5]. До настоящего момента не вполне понятно, какие остаточные явления ожидают пациентов, перенесших в той или иной форме данный воспалительный процесс: а именно, как

скажется на состоянии щитовидной железы, надпочечников и гипофиза и сама инфекция, и те методы лечения, которые предпринимались для спасения этих больных. Скорее всего, можно ожидать остаточные функциональные и морфологические повреждения эндокринной системы [6, 7].

### **Особенности влияния COVID-19 на развитие эндокринопатий у детей и подростков**

Распространенность и структура эндокринной патологии детского и подросткового возраста значительно отличаются от таковых у взрослых. Доля больных с патологией эндокринной системы постоянно увеличивается во всех экономически развитых странах мира. Ведущее место в структуре всех эндокринных заболеваний занимает сахарный диабет, второе место принадлежит заболеваниям щитовидной железы, третье место занимают дети, имеющие избыточный вес или ожирение [8]. Последние данные свидетельствуют о возможном инфицировании эндокринной системы у пациентов с COVID-19. SARS-CoV-2 может поражать клетки эндокринной системы, так как он атакует особый белок, расположенный на оболочке клеток – РНК рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Он присутствует как в клетках альвеол, так и в структурах эндокринных желез. В настоящее время известно, что АПФ2 человека является рецептором и «точкой входа» в клетку некоторых коронавирусов. Он экспрессируется в большинстве тканей. Патологоанатомические исследования показали, что вирус может проникать почти в каждую эндокринную железу, включая поджелудочную железу, гипофиз, щитовидную железу, паращитовидные железы, надпочечники и яичко [9]. Дисфункция может быть преходящей или окончательной. Механизмы, лежащие в основе связанных с COVID-19 эндокринных аномалий, включают воспаление, повреждение сосудов, некроз, дегенерацию, соответствующие иммунные и аутоиммунные процессы. Однако патофизиологическая характеристика и клиническая значимость этого повреждения и влияние связанной с ним эндокринной дисфункции на прогноз до сих пор до конца не изучены [10, 11].

В связи с резким ростом числа случаев заболевания COVID-19 во всем мире, педиатрическим эндокринологам важно знать о взаимодействии SARS-CoV-2 с эндокринной системой. Хотя дети и взрослые имеют общие факторы риска, влияющие на риск осложнений инфекции SARS-CoV-2, становится ясно, что результаты исследований для взрослых не могут быть полностью экстраполированы на педиатрическую популяцию [12].

### **COVID-19 и течение сахарного диабета у детей и подростков**

Данные о COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом в настоящее время ограничены. Наблюдения указывают на повышенную восприимчивость больных сахарным диабетом 1 типа к инфекционным заболеваниям [13]. Так, L.Korbel et al. [14] сообщают, что у 77% подростков с сахарным диабетом 1 типа и 23% подростков с сахарным диабетом 2 типа респираторные вирусы являются наиболее распространенным видом инфекций, ответственных за неотложную помощь, госпитализацию, увеличение экономических последствий и затрат на здравоохранение.

Сахарный диабет действительно является одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний, наблюдаемых у пациентов с инфекцией COVID-19. Среди взрослых пациентов с COVID-19 сахарный диабет занимает второе место среди наиболее распространенных сопутствующих заболеваний (9,7%) [15]. Гипергликемия, присутствующая при диабете, способствует иммунной дисфункции несколькими путями. Наиболее важными основными механизмами являются снижение продукции интерлейкинов в ответ на инфекцию, снижение хемотаксиса и фагоцитарной активности, а также может увеличивать вирулентность различных патогенов за счет усиления репликации бактерий и облегчения их прикрепления к эпителиальным клеткам [16–18]. Более того, некоторые вирусные инфекции были рассмотрены как возможные триггеры аутоиммунного процесса, ведущего к клинически явному сахарному диабету 1 типа, также инфекционные заболевания могут ускорить клиническое начало у детей из группы риска [19, 20]. В зарубежных исследованиях подчеркивается важность быстрой диагностики инфекционных заболеваний в лечении и профилактике осложнений, в том числе кетоацидоза, для эффективного ведения болезни [21]. Кроме того, инсулинорезистентность приводит к снижению фосфоинозитидил-3-киназы, нарушая вазопротекторные и противовоспалительные эффекты оксида азота [22]. SARS-CoV-2 может приводить к разрыву бета-клеток через взаимодействие с АПФ-2, что еще больше усугубляет этот процесс [23].

Трудно определить, какие случаи нового заболевания сахарным диабетом связаны с прямым вирусным поражением, а какие – с нарушением регуляции иммунитета, вызванным COVID-19. Даже если общепринятое мнение связывает диабет с более высокой заболеваемостью и смертностью из-за инфекций, до сих пор неизвестно, является ли он фактором риска для прогноза COVID-19. Метаанализ случаев, проведенный в Китае, показал, что люди, живущие с сахарным диабетом подвергаются более высокому риску заражения COVID-19, имеют более тяжелое течение заболевания и риск поступления в отделение интенсивной терапии у них был в два раза выше, а смертность от COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом составила 7,6% против 0,9% у пациентов без сопутствующих заболеваний [19].

С другой стороны, поскольку у больных сахарным диабетом любое инфекционное заболевание ухудшает степень метаболического контроля с негативным влиянием на выздоровление, то и инфекция COVID-19 может породить порочный круг, который будет снижать вероятность благоприятного прогноза. В исследовании с участием пациентов с SARS было обнаружено, что даже при легкой форме COVID-19 у больных был высокий уровень гликемии натощак [24].

Полученные данные о взаимоотношениях диабета и коронавируса пока не позволяют нам дать полный ответ о влиянии этой инфекции на углеводный метаболизм. Наши знания о распространенности COVID-19 и течении заболевания у людей с диабетом будут развиваться по мере проведения более детального анализа. На данный момент разумно предположить, что люди с диабетом подвергаются повышенному риску развития инфекции SARS-CoV-2.

#### COVID-19 и патологии щитовидной железы у детей и подростков

Данных о влиянии SARS-CoV-2 на функцию щитовидной железы немного. Исследование 29 случаев вскрытия умерших от COVID-19 средней и тяжелой степени выявило геном SARS-CoV-2 в 36% образцах щитовидной железы, при этом уровни вирусного генома в щитовидной железе были одними из самых высоких [25]. На сегодняшний день известно, что у пациентов, у которых до заболевания COVID-19 не было диагностировано какой-либо эндокринной патологии, вирусные поражения щитовидной железы рассматриваются чаще всего в контексте триггера подострого тиреоидита, «молчащего тиреоидита», иммуногенного тиреотоксикоза или гипотиреоза [26, 27].

Исследователи считают, что вирус может непосредственно инфицировать клетки щитовидной железы. Поиск потенциально возможного повреждения ткани щитовидной железы, вызванного SARS, в образцах, полученных при аутопсии 5 больных в сравнении с 10 пациентами без патологии щитовидной железы, умершими от других причин показал, что фолликулярный эпителий поврежден большим количеством апоптотных клеток, отслаивающихся в фолликул. Фолликулярная архитектура была изменена, что приводило к искажению, расширению и коллапсу. В результате были повреждены как парафолликулярные, так и фолликулярные клетки. Это может объяснить низкий уровень трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови у пациентов с ОРВИ [28].

Другим механизмом повреждения щитовидной железы может явиться избыточная продукция цитокинов, которая включает разрушительный процесс с необратимыми повреждениями железы. Было обнаружено, что «цитокиновые бури», часто встречающиеся у пациентов с COVID-19, особенно в тяжелых случаях, характеризующихся неконтролируемым и чрезмерным высвобождением медиаторов воспаления, приводят к

системному воспалению и даже полиорганной дисфункции. Повышение уровня воспалительных цитокинов может привести к подавлению активности тиреотропного гормона (ТТГ) и 5'-дейодиназы [29].

В некоторых случаях выявлено снижение концентрации свободного трийодтиронина (Т3), коррелирующее с повышением ИЛ-6, нормальным или умеренно сниженным уровнем свободного тироксина (Т4) и нормальным или сниженным ТТГ. Эти аномалии описываются как «синдром низкого уровня Т3» или «синдром эутиреоидного заболевания» (аномалии параметров функции щитовидной железы, сообщаемые при состояниях, не связанных с щитовидной железой). Эутиреоидный синдром был достоверно связан с тяжестью заболевания и повышенными маркерами воспаления у пациентов с COVID-19 (отношение рисков = 2,52). Эти аномалии функции щитовидной железы, как правило, являются преходящими и не требуют специфического лечения. [30, 31].

Тем не менее, некоторые авторы предполагают, что связанный с COVID-19 подострый тиреоидит может быть во многих случаях фактически недооценен. Представлено проведенное в Италии исследование 287 пациентов в отделении интенсивной терапии с подтвержденным диагнозом вирусной инфекции, частота тиреотоксикоза и гипотиреоза у которых составила 20,2 и 5,2%, соответственно [32].

М.М. Allam et al. [33] продемонстрировали три случая, указывающих на то, что COVID-19 усиливает тиреотоксическое состояние, усугубляет гипотиреоз, увеличивает объем щитовидной железы, а у людей с эутиреозом может вызвать своего рода тиреоидит, характеризующийся гипертиреозом различной продолжительности (до нескольких месяцев), который затем приводит к гипотиреозу, и, в конечном итоге – эутиреозу.

А. Brancatella et al. [34] описан случай подострого тиреоидита, связанного с инфицированием SARS-CoV-2. У девушки-подростка течение COVID-19 было в легкой форме, анализ мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2 был положительным. В следующие несколько дней у подростка отмечались легкие симптомы со стороны верхних дыхательных путей (ринорея и кашель), лечение не получала, полное выздоровление наступило через 4 дня. Два контрольных мазка на SARS-CoV-2 оказались отрицательными. Через две недели у пациентки повысилась температура тела до 37,5°C, при осмотре выявлено несколько учащенное сердцебиение и болезненное увеличение щитовидной железы при пальпации. Гормональный статус крови выявил повышение уровня свободного Т4 и свободного Т3, ТТГ не определялся (0,00Ме/мл), уровень тиреоглобулина был низкий, антитела к рецептору ТТГ были отрицательными. В анализе крови концентрация маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и количество лейкоцитов были повышены. По УЗИ щитовидной железы отмечались множественные диффузные гипоехогенные участки.

Месяцем ранее функция и УЗИ щитовидной железы были нормальными. Пациентке был установлен диагноз «подострый тиреоидит», назначена терапия преднизолоном в дозе 25 мг/сут. На фоне проводимого лечения боль в области щитовидной железы и лихорадка прошли в течение 2 дней, остальные симптомы – в течение 1 недели. Функция щитовидной железы и уровень маркеров воспаления нормализовались за 40 дней [34].

Кроме того, на основании проведенного Т.И. Hariyanto, А. Kurniawan [35] мета-анализа, выявлена связь заболевания щитовидной железы и тяжести COVID-19-инфекции. Авторы объясняют это тем, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции врожденного иммунного ответа и избыток или дефицит тиреоидных гормонов, наблюдаемый при заболеваниях щитовидной железы, приведет к нарушению регуляции врожденного иммунного ответа, который вносит наибольший вклад в патогенез COVID-19, поскольку является передовой линией защитной системы организма для борьбы с SARS-CoV-2. Помимо этого у пациентов с заболеваниями щитовидной железы наблюдалось повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNFα и ИЛ-6, что коррелировало с развитием тяжелых исходов. Поэтому пациентам с заболеваниями щитовидной железы следует рекомендовать принять дополнительные меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риск заражения вирусом. Врачи должны заниматься тщательным мониторингом заболеваний щитовидной железы у пациентов с подозрением на COVID-19 для своевременного выявления признаков прогрессирования заболевания. Наконец, наличие заболеваний щитовидной железы следует рассматривать как важный фактор в будущих моделях стратификации риска для COVID-19 [35].

Следовательно, необходимо учитывать разнообразие клинических симптомов, связанных с COVID-19, в том числе со стороны щитовидной железы. Это может стать новым стандартом в оценке течения заболевания – прогностическим фактором, в том числе и при последующем наблюдении. Основываясь на патофизиологии инфекции SARS-CoV-2, предлагается проводить рутинную оценку функции щитовидной железы у пациентов в острой фазе COVID-19, требующих высокого уровня интенсивной терапии, поскольку у них часто присутствует тиреотоксикоз вследствие подострого тиреоидита, связанного с SARS-CoV-2, а также в период реконвалесценции с целью диагностики и адаптации заместительной терапии левотироксином у пациентов с первичным или центральным гипотиреозом. Учитывая продолжающуюся пандемию COVID-19, необходимы будущие проспективные исследования для повышения эпидемиологических и клинических знаний, и оптимизации лечения заболеваний щитовидной железы у пациентов с COVID-19.

### COVID-19 и ожирение у детей и подростков

В последние годы, когда выясняется роль жировой ткани как отдельного эндокринного органа, ожирение рассматривается как независимый фактор риска повышенной восприимчивости к инфекциям и более высокой смертности у взрослых пациентов с COVID-19. Однако описано много случаев неблагоприятного влияния ожирения на течение заболевания у детей и подростков. [36]. В исследовании P.Zachariah et al. [37] установлено, что наиболее распространенной сопутствующей патологией наблюдавшихся педиатрических пациентов с COVID-19 было ожирение (22%), а 16% имели избыточный вес, что чаще встречалось у детей с тяжелым течением заболевания и являлось наиболее значимым фактором, связанным с искусственной вентиляцией легких у детей от двух лет и старше.

Итальянские ученые так же сообщают, что пациенты с избыточным весом и ожирением, поступившие в клинику по поводу пневмонии, связанной с SARS-CoV-2, несмотря на свой более молодой возраст нуждались в более частой искусственной вентиляции легких и лечении в отделениях интенсивной терапии, чем пациенты с нормальным весом [38].

С иммунологических позиций ожирение характеризуется как хроническое субклиническое воспалительное морбидное состояние, которое может влиять на иммунные реакции через прямые, косвенные и эпигенетические механизмы. Гипертрофированные адипоциты при ожирении производят избыточное количество цитокинов, таких как IL-6, IL-8, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1/CCL2), лептина, ингибитора активатора плазминогена-1, что приводит к увеличению рекрутирования макрофагов, особенно поляризованных макрофагов M1. В свою очередь, эти клетки, продуцируют большое количество провоспалительных молекул, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$  и MCP-1, эффект которых усиливается также действием повышенных циркулирующих уровней свободных жирных кислот. Кумулятивным эффектом этих действий является состояние хронического воспаления и гиперцитокинемии, что приводит к нарушению врожденного иммунитета и создает благоприятную почву для гиперовоспалительного ответа в тяжелых случаях COVID-19. Адаптивный иммунитет также отрицательно влияет на ожирение, причем несколько исследований показывают снижение наивных CD4<sup>+</sup> T-клеток, а также дисбаланс CD4<sup>+</sup> T-хелперов в сторону провоспалительных подмножеств Th17 и Th22. Дисбаланс иммунной системы, характерный для ожирения, может способствовать ухудшению клинического исхода тяжелых состояний течения COVID-19, во время которого развиваются интенсивные системные воспалительные реакции (цитокиновый шторм). Оценка метаболизма ребенка с ожирением на клеточном, тканевом, органном и физиологическом уровнях является одним из основных подходов к терапии COVID-19 на

различных этапах течения болезни [39–41]. Помимо этого, ожирение связано со снижением легочной функции, включая снижение резервного объема выдоха и комплаентности дыхательной системы, что может привести к более высокому риску осложнений COVID-19. Пациенты с повышенным индексом массы тела требуют особого внимания, как наиболее подверженные риску тяжелых исходов коронавирусной инфекции [42].

Недавно разработанный термин «ковибезия» (“*co-vibesity*”) был введен для обозначения увеличения показателей ожирения из-за ограничений, введенных во время пандемии. Проведение карантинных мероприятий во время текущей пандемии привело к повышению гиподинамии и уровню стресса и, в свою очередь, оказывает негативное влияние на изменение пищевого поведения населения за счет увеличения потребления сахара, жиров и соли. У детей и подростков потребление жареной пищи и сладостей увеличилось до 20,7%, способствуя повышению массы тела [43, 44]. Аналогичные данные из Китая демонстрируют увеличение индекса массы тела среди различных групп молодежи (старшие классы, студенты и аспиранты) [45].

Понимание взаимоотношающего влияния ожирения и COVID-19 определяет необходимость превентивных мер, направленных на уменьшение рисков и неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции. Внимание должно быть сосредоточено на решении социальных детерминант здоровья, связанных с ожирением, таких как бедность, низкий уровень образования, физическая среда (например, перенаселенные районы, где плохое питание, сидячий образ жизни и ожирение часто сосуществуют), маркетинг непитательных пищевых продуктов и доступ к информации и медицинским услугам по поводу COVID-19 для уязвимых групп.

### Влияние коронавирусной инфекции на репродуктивное здоровье

Результаты проведенного обзора современной литературы показали, что пандемия COVID-19, изменение привычного уклада жизни, необходимость самоизоляции, изменение доходов являлись значимым стрессовым фактором и оказали существенное влияние на репродуктивное и сексуальное здоровье в различных странах мира. Имеющиеся в настоящее время данные ограничены и являются достаточно противоречивыми в отношении характера влияния на отдельные позиции сексуальной функции [46].

После выявления в яичках высокого уровня генома SARS-CoV-2 у умерших от COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести пациентов, была выражена озабоченность по поводу того, что коронавирус может влиять на мужские репродуктивные функции, атакуя рецепторы АПФ2, которые есть как в клетках альвеол, так и в структурах гамет [47]. SARS-CoV-2 был обнаружен также в сперме, что свидетельствует о специфическом вирусном тропизме для мужского



репродуктивного тракта, хотя биологическая основа этого явления неясна. [25]. На боли в яичке (орхит) жаловались 19% пациентов [48]. Мужчины, перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, нередко предъявляли жалобы на снижение полового влечения, ослабление эрекции и нарушение семяизвержения [49].

Исследование уровней фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и тестостерона в сыворотке крови пациентов с COVID-19 выявило их снижение по сравнению с показателями до заболевания, однако уровень гормонов восстанавливался в процессе терапии. По мнению исследователей, COVID-19 и его лечение не оказывали специфического ухудшающего влияния на мужское сексуальное здоровье в краткосрочном периоде, а снижение уровней гормонов соответствовало острому стрессу пациента из-за COVID-19. Точно так же, по-видимому, изменение морфологии сперматозоидов было связано с острой лихорадкой [50].

Тем не менее, L.Ma et al. [51], сравнивая уровни половых гормонов у 119 мужчин репродуктивного возраста с инфекцией SARS-CoV-2 и у 273 мужчин контрольной группы, сопоставимых по возрасту, выявили более высокий уровень сывороточного лютеинизирующего гормона и более низкое соотношение тестостерона и лютеинизирующего гормона у пациентов с COVID-19, которое влияло на количество лейкоцитов и уровень С-реактивного белка. Авторы отмечают, что необходимы дальнейшие исследования для выяснения причин и лежащих в их основе механизмов выявленной аномальной секреции половых гормонов у пациентов с COVID-19, и при последующем наблюдении следует уделять внимание оценке репродуктивной функции.

Однако в других исследованиях было продемонстрировано полное отсутствие SARS-CoV-2 в сперме и яичках инфицированных мужчин, и авторы предположили, что причиной их повреждения стали избыточная продукция цитокинов, оксидативный стресс, воспаление, тромбоз микрососудов и ишемия паренхимы [52–54].

Y.Ruan et al. [55] не выявили прямого уrogenитального влияния коронавируса у выздоровевших мужчин, перенесших COVID-19. Уровни фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, тестостерона и эстрадиола были в пределах нормы. Общее качество спермы у них было в пределах референсных значений, установленных ВОЗ. В то же время концентрация сперматозоидов, общее количество сперматозоидов и общая подвижность, по сравнению со здоровыми лицами были значительно снижены. Кроме того, пациенты с более длительным периодом восстановления показали худшие данные по качеству спермы.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять долгосрочное влияние SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию мужчин. В связи с этим следует уделять особое внимание пациентам, обращающимся

по поводу репродуктивных нарушений после перенесенной коронавирусной инфекции [56].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о сходной восприимчивости к SARS-CoV-2 у мужчин и женщин, однако тяжесть заболевания COVID-19 и смертность выше у мужчин [57]. Причин предполагают несколько. SARS-CoV-2 использует АПФ2 и трансмембранный белок TMPRSS2 для проникновения в клетки. Рецепторов АПФ2 гораздо больше в мужской репродуктивной системе, чем в женской. Низкая экспрессия АПФ2 была выявлена в маточных трубах (реснитчатые и эндотелиальные клетки), яичниках, влагалище, шейке матки и эндометрии [58]. Недавно было показано, что андрогены регулируют транскрипцию этих двух факторов входа хозяина SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки легких, что частично объясняет клиническое наблюдение более высокой заболеваемости и смертности от COVID-19 у мужчин. Половые различия и регуляция ИАПФ-2 в различных органах могут способствовать различным клиническим проявлениям у мужчин и женщин.

В целом мужчины и женщины различаются по своему иммунному ответу на инфекцию – пациенты мужского пола имеют более высокие уровни цитокинов. Пациенты женского пола имеют значительно более устойчивую активацию Т-клеток. Плохой Т-клеточный ответ связан с худшим исходом заболевания у мужчин, но не у женщин [59].

Исследование, направленное на выявление любого влияния вирусной инфекции на функцию яичников у 177 пациенток с подтвержденным COVID-19 в 25% случаев выявило изменения менструального объема, а в 28% – изменения менструального цикла, главным образом – уменьшение объема (20%) и удлинение цикла (19%). Средние концентрации половых гормонов и Антимюллерова гормона у женщин детородного возраста с COVID-19 не отличались от таковых у лиц контрольной группы, сопоставимой по возрасту. Изменения менструального цикла у этих пациенток могут быть следствием проходящих изменений половых гормонов, вызванных подавлением функции яичников, которые быстро возобновляются после выздоровления [60].

В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что основные репродуктивные органы, участвующие в женской фертильности и беременности, не подвержены прямой инфекции SARS-CoV2, однако известно, что системная инфекция SARS-CoV2 влияет на сосудистую сеть, а также увеличивает риск тромбоза, и эти аномалии могут быть значительно более пагубными факторами для фертильности и беременности, чем прямое заражение репродуктивных органов.

Для оценки продолжительности этих эффектов необходимо наблюдение и оценка репродуктивной функции пациентов после выздоровления. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на изучении основных механизмов возможного влияния

COVID-19 на репродуктивное здоровье.

### Заклучение

Таким образом, необходимо учитывать, что рецепторы клеток, с которыми связывается SARS-CoV2, помимо легких экспрессируются в нескольких органах и тканях, при этом возникает риск формирования полиорганной недостаточности. В настоящее время в зарубежных исследованиях указывается провоцирующее действие COVID-19 на развитие и прогрессирование эндокринопатий, этот факт необходимо учитывать во время лечения детей и подростков. Будущие исследования должны включать комплексную оценку эндокринной системы, в том числе оценку функции яичек и яичников у подростков во время острой фазы и фазы

восстановления после перенесенного COVID-19, так как вследствие отсутствия долгосрочного наблюдения пока нельзя исключать значительное влияние вируса SARS-CoV2 на развитие эндокринопатий у детей.

### 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 проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mehta N.S., Mytton O.T., Mullins E.W.S., Fowler T.A., Falconer C.L., Murphy O.B., Langenberg C., Jayatunga W.J.P., Eddy D.H., Nguyen-Van-Tam J.S., SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review // Clin. Infect. Dis. 2020. Vol.71, №9. P.2469–2479. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556>
2. Shen K., Yang Y., Wang T., Zhao D., Jiang Y., Jin R., Zheng Y., Xu B., Xie Z., Lin L., Shang Y., Lu X., Shu S., Bai Y., Deng J., Lu M., Ye L., Wang X., Wang Y., Gao L. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement // World J. Pediatr. 2020. Vol.16, №3. P.223–231. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
3. Goldman R.D. Coronavirus disease 2019 in children: Surprising findings in the midst of a global pandemic // Can. Fam. Physician. 2020. Vol.66, №5. P.332–334.
4. Bialek S., Gierke R., Hughes M., McNamara L.A., Pilishvili T., Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children-United States, February 12–April 2, 2020 // Morb. Mortal. Wkly Rep. 2020. Vol.69, №14. P.422–426. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
5. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China // Pediatrics. 2020. Vol.145, №6. Article number: e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
6. Cui X., Zhao Z., Zhang T., Guo W., Guo W., Zheng J., Zhang J., Dong C., Na R., Zheng L., Li W., Liu Z., Ma J., Wang J., He S., Xu Y., Si P., Shen Y., Cai C. A systematic review and meta-analysis of children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // J. Med. Virol. 2021. Vol.93, №2. P.1057–1069. <https://doi.org/10.1002/jmv.26398>
7. Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Галаянт О.И., Козлов В.К., Лебедев О.А. COVID-19 в педиатрической популяции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.100–114. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-100-114>
8. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сенюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию – COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2020. Vol.16, №1. P.21–27. <https://doi.org/10.14341/ket12461>
9. Abdel-Moneim A., Hosni A. Insights into the possible impact of COVID-19 on the endocrine system // Arch. Physiol. Biochem. 2021. P.1–9. <https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1890131>
10. Parolin M., Parisotto M., Zanchetta F., Sartorato P., De Menis E. Coronaviruses and Endocrine System: A Systematic Review on Evidence and Shadows // Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets. 2021. Vol.21, №7. P.1242–1251. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200905123332>
11. Lisco G., De Tullio A., Stragapede A., Solimando A.G., Albanese F., Capobianco M., Giagulli V.A., Guastamacchia E., De Pergola G., Vacca A., Racanelli V., Triggiani V. COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme // J. Clin. Med. 2021. Vol.10, №13. Article number: 2920. <https://doi.org/10.3390/jcm10132920>
12. Miller R., Ashraf A.P., Gourgari E., Gupta A., Kamboj M.K., Kohn B., Lahoti A., Mak D., Mehta S., Mitchell D., Patel N., Raman V., Reynolds D.G., Yu C., Krishnan S. SARS-CoV-2 infection and paediatric endocrine disorders: Risks and management considerations // Endocrinol. Diabetes Metab. 2021. Vol.4, №3. Article number: e00262. <https://doi.org/10.1002/edm.2.262>
13. Chávez-Reyes J., Escárcega-González C.E., Chavira-Suárez E., León-Buitimea A., Vázquez-León P., Morones-Ramírez J.R., Villalón C.M., Quintanar-Stephano A., Marichal-Cancino B.A. Susceptibility for Some Infectious Diseases in Patients With Diabetes: The Key Role of Glycemia // Front. Public Health. 2021. Vol.9. Article number: 559595.

<https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.559595>

14. Korbel L., Easterling R.S., Punja N., Spencer J.D. The burden of common infections in children and adolescents with diabetes mellitus: a Pediatric Health Information System study // *Pediatr. Diabetes*. 2018. Vol.19. P.512–519. <https://doi.org/10.1111/pedi.12594>

15. Wicaksana A.L., Hertanti N.S., Ferdiana A., Pramono R.B. Diabetes management and specific considerations for patients with diabetes during coronavirus diseases pandemic: A scoping review // *Diabetes Metab. Syndr*. 2020. Vol.14, №5. P.1109–1120. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.070> 1871-4021

16. Fadaei R., Bagheri N., Heidarian E., Nouri A., Hesari Z., Moradi N., Ahmadi A., Ahmadi R. Serum levels of IL-32 in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with TNF- $\alpha$  and IL-6 // *Cytokine*. 2020. Vol.125. Article number: 154832. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154832>

17. Ma R.C.W., Holt R.I.G. COVID-19 and diabetes // *Diabet. Med*. 2020. Vol.37, №5. P. 723–725. <https://doi.org/10.1111/dme.14300>

18. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misr A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations // *Diabetes Metab. Syndr*. 2020. Vol.14, №4. P.303–310. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>

19. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2020. Vol.168, №3. Article number: e3319. <https://doi.org/10.1002/dmnr.3319>

20. Cherubini V., Gohil A., Addala A., Zanfardino A., Iafusco D., Hannon T. Unintended consequences of COVID-19: Remember general pediatrics // *J. Pediatr*. 2020. Vol.223, №8. P.197–198. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.004>

21. Loh C., Weihe P., Kuplin N., Placzek K., Weihrauch-Blüher S. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic // *Metabolism*. 2021. Vol.122. Article number: 154842. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154842>

22. Maffei A., Lembo G., Carnevale D. PI3Kinases in Diabetes Mellitus and Its Related Complications // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. Vol.19, №12. Article number: 4098. <https://doi.org/10.3390/ijms19124098>

23. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors Leading to High Morbidity and Mortality of COVID-19 in Patients with Type 2 Diabetes // *J. Diabetes*. 2020. Vol.12, №12. P.895–908. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>

24. Beshbishy A.M., Oti V.B., Hussein D.E., Rehan I.F., Adeyemi O.S., Rivero-Perez N., Zaragoza-Bastida A., Shah M.A., Abouelezz K., Hetta H.F., Cruz-Martins N., El-Saber Batiha G. Factors Behind the Higher COVID-19 Risk in Diabetes: A Critical Review // *Front. Public Health*. 2021. Vol.9. Article number: 591982. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.591982>

25. Poma A.M., Bonuccelli D., Giannini R., Macerola E., Vignali P., Ugolini C., Torregrossa L., Proietti A., Pistello M., Basolo A., Santini F., Toniolo A., Basolo F. COVID-19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues // *J. Endocrinol. Invest*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01628-y>

26. Mattar S., Koh S., Rama Chandran S., Cherng B. Subacute thyroiditis associated with COVID-19 // *BMJ Case Rep*. 2020. Vol.13, №8. Article number: e237336. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237336>

27. Scappaticcio L., Pitoia F., Esposito K., Piccardo A., Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update // *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2020. P.1–13. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>

28. Weia L., Sun S., Xu M., Zhang J., Xu Y., Zhua H., Peh S., Korteweg C., McNutt M. A., Gu J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome // *Hum Pathol*. 2007. Vol.38, №1. P.95–102. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011>

29. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2020. Vol.81, №5. P.507–510. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.09.001>

30. Zou R., Wu C., Zhang S., Wang G., Zhang Q., Yu B., Wu Y., Dong H., Wu G., Wu S., Zhong Y. Euthyroid sick syndrome in patients with Covid-19 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol.11. Article number: 566439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.566439>

31. Malik J., Malik A., Javaid M., Zahid T., Ishaq U., Shoaib M. Thyroid function analysis in COVID-19: A retrospective study from a single center // *PLoS ONE*. 2021. Vol.16, №3. Article number: e0249421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249421>

32. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., Mirani M., Lavezzi E., Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study // *Eur. J. Endocrinol*. 2020. Vol.183. P.381–387. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>

33. Allam M.M., El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., Abdelhamid M.A. Thyroid disease and covid-19 infection: Case series // *Clin. Case Rep*. 2021. Vol.9, №6. Article number: e04225. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4225>

34. Brancatella A., Ricci D., Viola N., Sgrò D., Santini F., Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020. Vol.105, №7. P.2367–2370. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>

35. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // *Diabetes Metab. Syndr*. 2020. Vol.14, №5. P.1429–1430. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.044>

36. Nogueira-de-Almeida C.A., Del Ciampo L.A., Ferraz I.S., Del Ciampo I.R., Contini A.A., Ued F. V. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review // *J. Pediatr. (Rio J)*. 2020. Vol.96, №5. P.546–558. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.07.004>

org/10.1016/j.jpmed.2020.07.001

37. Zachariah P., Johnson C.L., Halabi K.C., Ahn D., Sen A.I., Fischer A., Banker S.L., Giordano M., Manice C.S., Diamond R., Sewell T.B., Schweickert A.J., Babineau J.R., Carter C., Fenster D.B., Orange J.S., McCann T.A., Kernie S.G., Saiman L. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York // *JAMA Pediatr.* 2020. Article number: e202430. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430>

38. Busetto L., Bettini S., Fabris R., Serra R., Dal Pra C., Maffei P., Rossato M., Fioretto P., Vettor R. Obesity and COVID-19: an Italian snapshot // *Obesity (Silver Spring)*. 2020. Vol.28, №9. P.1600–1605. <https://doi.org/10.1002/oby.22918>

39. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F., Balampanis K., Kountouri A., Raptis A. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol.319, №1. P. e105–e109. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020>

40. Petrakis D., Margină D., Tsarouhas K., Tekos F., Stan M., Nikitovic D., Kouretas D., Spandidos D. A., Tsatsakis A. Obesity a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review) // *Mol. Med. Rep.* 2020. Vol.22, №1. P.9–19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>

41. Демидова Т.Ю., Волкова Е.И., Грицкевич Е.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Уроки текущей пандемии // *Ожирение и метаболизм*. 2020. Т.17, №4. С.375–384. <https://doi.org/10.14341/omet12663>

42. Brambilla I., Tosca M.A., De Filippo M., Licari A., Piccotti E., Marseglia G.L., Ciprandi G. Special Issues for Coronavirus Disease 2019 in Children and Adolescents // *Obesity (Silver Spring)*. 2020. Vol.28, №8. Article number: 1369. <https://doi.org/10.1002/oby.22878>

43. Tester J.M., Rosas L.G., Leung C.W. Food Insecurity and Pediatric Obesity: A Double Whammy in the Era of COVID-19 // *Curr. Obes. Rep.* 2020. Vol.9, №4. P.442–450. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00413-x>

44. Ruiz-Roso M.B., de Carvalho Padilha P., Mantilla-Escalante D.C., Ulloa N., Brun P., Acevedo-Correa D., Arantes Ferreira Peres W., Martorell M., Aires M.T., de Oliveira Cardoso L., Carrasco-Marín F., Paternina-Sierra K., Rodriguez-Meza J.E., Montero P.M., Bernabè G., Pauletto A., Taci X., Visioli F., Dávalos A. Covid-19 Confinement and Changes of Adolescent's Dietary Trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil // *Nutrients*. 2020. Vol.12, №6. Article number: 1807. <https://doi.org/10.3390/nu12061807>

45. Yang S., Guo B., Ao L., Yang C., Zhang L., Zhou J., Jia P. Obesity and activity patterns before and during COVID-19 lockdown among youths in China // *Clin. Obes.* 2020. Vol.10, №6. Article number: e12416. <https://doi.org/10.1111/cob.12416>

46. Артымук Н.В., Сурина М.Н., Аталян А.В., Аль-Джефут М. Влияние новой коронавирусной инфекции на сексуальную функцию женщин. Обзор литературы // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020. Т.5, №4. С.126–132. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-126-132>

47. Yang M., Chen S., Huang B., Zhong J., Su H., Chen Y., Cao Q., Ma L., He J., Li X-F., Li X., Zhou J., Fan J., Luo D., Chang X., Arkun K., Zhou M., Nie X. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications // *Eur. Urol. Focus*. 2020. Vol.6, №5. P.1124–1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>

48. Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Li H., Patel D.P., Spivak A.M., Alukal J.P., Zhang X., Xiong C., Li P.S., Hotaling J.M. No Evidence of SARS-CoV-2 in Semen of Males Recovering from COVID-19 // *Fertil. Steril.* 2020. Vol.113, №6. P.1135–1139. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>

49. Abbas A.M., Fathy S.K., Khamees A.A., Salem A.S., Ahmed L. A focused review on the genital and sexual affection of COVID-19 patients // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020. Vol.49, №8. Article number: 101848. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101848>

50. Temiz M.Z., Dincer M.M., Hacibey I., Yazar R.O., Celik C., Kucuk S.H., Alkurt G., Doganay L., Yuruk E., Muslumanoglu A.Y. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study // *Andrologia*. 2021. Vol.53. Article number: e13912. <https://doi.org/10.1111/and.13912>

51. Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Ye G., Mao Y., Xiong Y., Sun H., Zheng F., Chen Z., Qin J., Lyu J., Zhang Y., Zhang M. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients // *J. Med. Virol.* 2020. Vol.93, №1. P.456–462. <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>

52. Song C., Wang Y., Li W. Hu B. Chen G., Xia P., Wang W., Li C., Diao F., Hu Z., Yang X., Yao B., Liu Y. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients // *Biol. Reprod.* 2020. Vol.103, №1. P.4–6. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa050>

53. Flaifel A., Guzzetta M., Occidental M., Najari B.B., Melamed J., Thomas K.M., Deng F.M. Testicular Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2021. Vol.145, №1. P.8–9. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0487-LE>

54. Fratta Pasini A.M., Stranieri C., Cominacini L., Mozzini C. Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory

Therapie to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications // Antioxidants (Basel). 2021. Vol.10, №2. Article number: 272. <https://doi.org/10.3390/antiox10020272>

55. Ruan Y., Hu B., Liu Z., Liu K., Jiang H., Li H., Li R., Luan Y., Liu X., Yu G., Xu S., Yuan X., Wang S., Yang W., Ye Z., Liu J., Wang T. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation // *Andrology*. 2021. Vol.9. P.99–106. <https://doi.org/10.1111/andr.12939>

56. Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Шатылко Т.В., Гамидов Р.С. Влияние COVID-19 на фертильность. Какие предпосылки и риски возникнут в новой реальности? // *Consilium Medicum*. 2020. Т.22, №6. С.73–77. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.6.200355>

57. Jin J.M., Bai P., He W., Wu F., Wu F., Liu X., Han D., Liu S., Yang J. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality // *Front. Public Health*. 2020. Vol.8. Article number: 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>

58. Goad J., Rudolph J., Rajkovic A. Female reproductive tract has low concentration of SARS-CoV2 receptors // *PLoS ONE*. 2020. Vol.15, №12. Article number: e0243959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243959>

59. Puig-Domingo M., Marazuela M., Yildiz B.O., Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology // *Endocrine*. 2021. Vol.72. P.301–316. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02734-w>

60. Li K., Chen G., Hou H., Liao Q., Chen J., Bai H., Lee S., Wang C., Li H., Cheng L., Ai J. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age // *Reprod. Biomed. Online*. 2021. Vol.42, №1. P.260–267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>

## REFERENCES

1. Mehta N.S., Mytton O.T., Mullins E.W.S., Fowler T.A., Falconer C.L., Murphy O.B., Langenberg C., Jayatunga W.J.P., Eddy D.H., Nguyen-Van-Tam J.S., SARS-CoV-2 (COVID-19): What do we know about children? A systematic review. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(9):2469–2479. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556>

2. Shen K., Yang Y., Wang T., Zhao D., Jiang Y., Jin R., Zheng Y., Xu B., Xie Z., Lin L., Shang Y., Lu X., Shu S., Bai Y., Deng J., Lu M., Ye L., Wang X., Wang Y., Gao L. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J. Pediatr.* 2020; 16(3):223–231. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>

3. Goldman R.D. Coronavirus disease 2019 in children: Surprising findings in the midst of a global pandemic. *Can. Fam. Physician* 2020; 66(5):332–334.

4. Bialek S., Gierke R., Hughes M., McNamara L.A., Pilishvili T., Skoff T. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69(14):422–426. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>

5. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; 145(6):e20200702 <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>

6. Cui X., Zhao Z., Zhang T., Guo W., Guo W., Zheng J., Zhang J., Dong C., Na R., Zheng L., Li W., Liu Z., Ma J., Wang J., He S., Xu Y., Si P., Shen Y., Cai C. A systematic review and meta-analysis of children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J. Med. Virol.* 2021; 93(2):1057–1069. <https://doi.org/10.1002/jmv.26398>

7. Evseeva G.P., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Galyant O.I., Kozlov V.K., Lebed'ko O.A. COVID19 in pediatric population. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):100–114 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-100-114>

8. Troshina E.A., Melnichenko G.A., Senyushkina E.S., Mokrysheva N.G. Adaptation of the hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease – COVID-19 in the conditions of the development of COVID-19-pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and Experimental Thyroidology* 2020; 16(1):21–27 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/ket12461>

9. Abdel-Moneim A., Hosni A. Insights into the possible impact of COVID-19 on the endocrine system. *Arch. Physiol. Biochem.* 2021; 1-9. <https://doi.org/10.1080/13813455.2021.1890131>.

10. Parolin M., Parisotto M., Zanchetta F., Sartorato P., De Menis E. Coronaviruses and Endocrine System: A Systematic Review on Evidence and Shadows. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2021; 21(7):1242–1251. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200905123332>

11. Lisco G., De Tullio A., Stragapede A., Solimando A.G., Albanese F., Capobianco M., Giagulli V.A., Guastamacchia E., De Pergola G., Vacca A., Racanelli V., Triggiani V. COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. *J. Clin. Med.* 2021; 10(13):2920. <https://doi.org/10.3390/jcm10132920>

12. Miller R., Ashraf A.P., Gourgari E., Gupta A., Kamboj M.K., Kohn B., Lahoti A., Mak D., Mehta S., Mitchell D., Patel N., Raman V., Reynolds D.G., Yu C., Krishnan S. SARS-CoV-2 infection and paediatric endocrine disorders: Risks and management considerations. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2021; 4(3):e00262. <https://doi.org/10.1002/edm2.262>

13. Chávez-Reyes J., Escárcega-González C.E., Chavira-Suárez E., León-Buitimea A., Vázquez-León P., Morones-Ramírez J.R., Villalón C.M., Quintanar-Stephano A., Marichal-Cancino B.A. Susceptibility for Some Infectious Diseases in Patients With Diabetes: The Key Role of Glycemia. *Front. Public Health* 2021; 9:559595. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.559595>
14. Korbel L., Easterling R.S., Punja N., Spencer J.D. The burden of common infections in children and adolescents with diabetes mellitus: a Pediatric Health Information System study. *Pediatr. Diabetes* 2018; 19:512–519. <https://doi.org/10.1111/pedi.12594>
15. Wicaksana A.L., Hertanti N.S., Ferdiana A., Pramono R.B. Diabetes management and specific considerations for patients with diabetes during coronavirus diseases pandemic: A scoping review. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14(5):1109–1120. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.070> 1871-4021
16. Fadaei R., Bagheri N., Heidarian E., Nouri A., Hesari Z., Moradi N., Ahmadi A., Ahmadi R. Serum levels of IL-32 in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with TNF- $\alpha$  and IL-6. *Cytokine* 2020; 125:154832. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154832>
17. Ma R.C.W., Holt R.I.G. COVID-19 and diabetes. *Diabet. Med.* 2020; 37(5):723–725. <https://doi.org/10.1111/dme.14300>
18. Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misr A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14(4):303–310. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.004>
19. Guo W., Li M., Dong Y., Zhou H., Zhang Z., Tian C. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020; 168(3):e3319. <https://doi.org/10.1002/dmnr.3319>
20. Cherubini V., Gohil A., Addala A., Zanfardino A., Iafusco D., Hannon T. Unintended consequences of COVID-19: Remember general pediatrics. *J. Pediatr.* 2020; 223(8): 197–198. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.004>
21. Loh C., Weihe P., Kuplin N., Placzek K., Weihrauch-Blüher S. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism* 2021; 122:154842. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154842>
22. Maffei A., Lembo G., Carnevale D. PI3Kinases in Diabetes Mellitus and Its Related Complications. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(12):4098. <https://doi.org/10.3390/ijms19124098>
23. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors Leading to High Morbidity and Mortality of COVID-19 in Patients with Type 2 Diabetes. *J. Diabetes* 2020; 12(12):895–908. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>
24. Beshbishy A.M., Oti V.B., Hussein D.E., Rehan I.F., Adeyemi O.S., Rivero-Perez N., Zaragoza-Bastida A., Shah M.A., Abouelezz K., Hetta H.F., Cruz-Martins N., El-Saber Batiha G. Factors Behind the Higher COVID-19 Risk in Diabetes: A Critical Review. *Front. Public Health.* 2021; 9:591982. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.591982>
25. Poma A.M., Bonuccelli D., Giannini R., Macerola E., Vignali P., Ugolini C., Torregrossa L., Proietti A., Pistello M., Basolo A., Santini F., Toniolo A., Basolo F. COVID 19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues. *J. Endocrinol. Invest.* 2021; 1-6. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01628-y>
26. Mattar S., Koh S., Rama Chandran S., Cherng B. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(8):e237336. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237336>
27. Scappaticcio L., Pitoia F., Esposito K., Piccardo A., Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020; 1–13. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>
28. Weia L., Sun S., Xu M., Zhang J., Xu Y., Zhua H., Peh S., Korteweg C., McNutt M. A., Gu J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum. Pathol.* 2007; 38(1):95–102. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011>
29. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2020; 81(5):507–510. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.09.001>
30. Zou R., Wu C., Zhang S., Wang G., Zhang Q., Yu B., Wu Y., Dong H., Wu G., Wu S., Zhong Y. Euthyroid sick syndrome in patients with Covid-19. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2020; 11:566439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.566439>
31. Malik J., Malik A., Javaid M., Zahid T., Ishaq U., Shoaib M. Thyroid function analysis in COVID-19: A retrospective study from a single center. *PLoS ONE* 2021; 16(3):e0249421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249421>
32. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., Mirani M., Lavezzi E., Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183:381–387. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>
33. Allam M.M., El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., Abdelhamid M.A. Thyroid disease and covid-19 infection: Case series. *Clin. Case Rep.* 2021; 9(6):e04225. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4225>
34. Brancatella A., Ricci D., Viola N., Sgrò D., Santini F., Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(7):2367–2370. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>
35. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14(5):1429–1430. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.044>
36. Nogueira-de-Almeida C.A., Del Ciampo L.A., Ferraz I.S., Del Ciampo I.R., Contini A.A., Ued F. V. COVID-19

and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2020; 96(5):546–558. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.07.001>

37. Zachariah P., Johnson C.L., Halabi K.C., Ahn D., Sen A.I., Fischer A., Banker S.L., Giordano M., Manice C.S., Diamond R., Sewell T.B., Schweickert A.J., Babineau J.R., Carter C., Fenster D.B., Orange J.S., McCann T.A., Kernie S.G., Saiman L. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020; e202430. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430>

38. Busetto L., Bettini S., Fabris R., Serra R., Dal Pra C., Maffei P., Rossato M., Fioretto P., Vettor R. Obesity and COVID-19: an Italian snapshot. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(9):1600–1605. <https://doi.org/10.1002/oby.22918>

39. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F., Balampanis K., Kountouri A., Raptis A. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020; 319(1):e105–e109. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00198.2020>

40. Petrakis D., Margină D., Tsarouhas K., Tekos F., Stan M., Nikitovic D., Kouretas D., Spandidos D. A., Tsatsakis A. Obesity a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol. Med. Rep.* 2020; 22(1):9–19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>

41. Demidova T.Yu., Volkova E.I., Gritskovich E.Yu. Peculiarities of the COVID-19 course and consequences in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Obesity and metabolism* 2020; 17(4):375–384 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet12663>

42. Brambilla I., Tosca M.A., De Filippo M., Licari A., Piccotti E., Marseglia G.L., Ciprandi G. Special Issues for Coronavirus Disease 2019 in Children and Adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(8):1369. <https://doi.org/10.1002/oby.22878>

43. Tester J.M., Rosas L.G., Leung C.W. Food Insecurity and Pediatric Obesity: A Double Whammy in the Era of COVID-19. *Curr. Obes. Rep.* 2020; 9(4):442–450. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00413-x>

44. Ruiz-Roso M.B., de Carvalho Padilha P., Mantilla-Escalante D.C., Ulloa N., Brun P., Acevedo-Correa D., Arantes Ferreira Peres W., Martorell M., Aires M.T., de Oliveira Cardoso L., Carrasco-Marín F., Paternina-Sierra K., Rodriguez-Meza J.E., Montero P.M., Bernabè G., Pauletto A., Taci X., Visioli F., Dávalos A. Covid-19 Confinement and Changes of Adolescent's Dietary Trends in Italy, Spain, Chile, Colombia and Brazil. *Nutrients* 2020; 12(6):1807. <https://doi.org/10.3390/nu12061807>

45. Yang S., Guo B., Ao L., Yang C., Zhang L., Zhou J., Jia P. Obesity and activity patterns before and during COVID-19 lockdown among youths in China. *Clin. Obes.* 2020; 10(6):e12416. <https://doi.org/10.1111/cob.12416>

46. Artymuk N.V., Surina M.N., Atalyan A.V., al-Jefout M. COVID-19 and sexual function of women: a review. *Fundamental and Clinical Medicine* 2020; 5(4):126-132 (in Russian). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-126-132>

47. Yang M., Chen S., Huang B., Zhong J., Su H., Chen Y., Cao Q., Ma L., He J., Li X-F., Li X., Zhou J., Fan J., Luo D., Chang X., Arkun K., Zhou M., Nie X. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur. Urol. Focus* 2020; 6(5):1124–1129. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>

48. Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Li H., Patel D.P., Spivak A.M., Alukal J.P., Zhang X., Xiong C., Li P.S., Hotaling J.M. No Evidence of SARS-CoV-2 in Semen of Males Recovering from COVID-19. *Fertil. Steril.* 2020; 113(6):1135–1139. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>

49. Abbas A.M., Fathy S.K., Khamees A.A., Salem A.S., Ahmed L. A focused review on the genital and sexual affection of COVID-19 patients. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020; 49(8):101848. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101848>

50. Temiz M.Z., Dincer M.M., Hacibey I., Yazar R.O., Celik C., Kucuk S.H., Alkurt G., Doganay L., Yuruk E., Muslumanoglu A.Y. Investigation of SARS-CoV-2 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia* 2021; 53:e13912. <https://doi.org/10.1111/and.13912>

51. Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Ye G., Mao Y., Xiong Y., Sun H., Zheng F., Chen Z., Qin J., Lyu J., Zhang Y., Zhang M. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 93(1):456–462. <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>

52. Song C., Wang Y., Li W., Hu B., Chen G., Xia P., Wang W., Li C., Diao F., Hu Z., Yang X., Yao B., Liu Y. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol. Reprod.* 2020; 103(1):4–6. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa050>

53. Flaifel A., Guzzetta M., Occidental M., Najari B.B., Melamed J., Thomas K.M., Deng F.M. Testicular Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2021; 145(1):8–9. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0487-LE>

54. Fratta Pasini A.M., Stranieri C., Cominacini L., Mozzini C. Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapie to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(2):272. <https://doi.org/10.3390/antiox10020272>

55. Ruan Y., Hu B., Liu Z., Liu K., Jiang H., Li H., Li R., Luan Y., Liu X., Yu G., Xu S., Yuan X., Wang S., Yang W.,

Ye Z., Liu J., Wang T. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrology* 2021; 9:99–106. <https://doi.org/10.1111/andr.12939>

56. Popova A.I., Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Shatylo T.V., Gamidov R.S. Impact of COVID-19 on fertility. What prerequisites and risks will arise in the new reality? *Consilium Medicum* 2020; 22(6):73–77 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.6.200355>

57. Jin J.M., Bai P., He W., Wu F., Wu F., Liu X., Han D., Liu S., Yang J. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front. Public Health* 2020; 8:152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>

58. Goad J., Rudolph J., Rajkovic A. Female reproductive tract has low concentration of SARS-CoV2 receptors. *PLoS ONE* 2020; 15(12): e0243959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243959>

59. Puig-Domingo M., Marazuela M., Yildiz B.O., Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* 2021; 72:301–316. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02734-w>

60. Li K., Chen G., Hou H., Liao Q., Chen J., Bai H., Lee S., Wang C., Li H., Cheng L., Ai J. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod. Biomed. Online* 2021; 42(1):260–267. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.09.020>

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

**Мария Александровна Лазарева**, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: m.lo85@mail.ru

**Maria A. Lazareva**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: m.lo85@mail.ru

**Галина Петровна Евсева**, 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: evceewa@yandex.ru

**Galina P. Evseeva**, MD, PhD, DSc (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: evceewa@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

**Stefania V. Suprun**, MD, PhD, DSc (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

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

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

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

**Olga A. Lebed'ko**, MD, PhD, DSc (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 19.08.2021  
Принята к печати 23.09.2021

Received August 19, 2021  
Accepted September 23, 2021



УДК 616.127-002-036-07-08:578.834.1., COVID-19”

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-129-145

## ПОВРЕЖДЕНИЕ МИОКАРДА ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ю.В.Вахненко, А.В.Коротких, Е.А.Багдасарян

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Повреждение миокарда, характерное для новой коронавирусной инфекции, является подтвержденным фактором риска ее тяжелого течения и высокой летальности. Существуют биомаркеры этого состояния, коррелирующие с неблагоприятным прогнозом для больного. Однако сведения о проблеме миокардиального повреждения в доступной литературе не вполне систематизированы. Это касается патогенеза, дифференциальной диагностики его причин, маршрутизации больных с острым коронарным синдромом. Все перечисленное очень важно для выбора правильной тактики обследования пациентов и лечения, которые часто ограничены временем. **Цель.** Обобщение имеющихся данных отечественных и зарубежных исследователей о проблеме повреждения миокарда и его основных причинах (остром коронарном синдроме, миокардите, стрессовой кардиомиопатии) при COVID-19. **Материалы и методы.** В обзоре использованы данные из статей, опубликованных за последние два года в PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. **Результаты.** Авторы попытались сформировать обобщенное современное представление о причинах и структуре сердечно-сосудистой патологии и факторах риска ее дестабилизации у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, о маркерах повышенного риска ковид-ассоциированных заболеваний сердца и сосудов, тактике обследования и лечения этой категории больных, маршрутизации лиц с острым коронарным синдромом и его дифференциальной диагностике с некоронарогенными заболеваниями сердца. Рассмотрены вопросы организации и доступности медицинской помощи в условиях пандемии, социальные аспекты проблем мировой кардиологии в сложившейся ситуации. **Заключение.** Больные с сердечно-сосудистой патологией имеют более серьезный прогноз относительно степени тяжести и исхода COVID-19, что объясняется особенностями патогенеза заболевания. Группу наиболее высокого риска летальных событий составляют лица с признаками повреждения миокарда, причинами которого являются вышеперечисленные состояния. Их дифференциальная диагностика представляет сложную клиническую задачу, для решения которой необходим системный анализ динамики клинических синдромов и данных дополнительных методов диагностики от рутинных до самых современных (высокотехнологичных) и, безусловно, глубокие знания настоящей проблемы. От правильного определения причины повреждения миокарда и выбора верного маршрута пациента по лечебной сети зависит эффективность лечения, а, значит, и прогноз его жизни.

*Ключевые слова:* COVID-19, сердечно-сосудистая система, заболеваемость, смертность, повреждение миокарда, миоперикардит, кардиомиопатия, биомаркеры повреждения, сердечная недостаточность.

## MYOCARDIAL DAMAGE IN NEW CORONAVIRUS INFECTION (REVIEW)

Yu.V.Vakhnenko, A.V.Korotkikh, E.A.Bagdasaryan

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

**SUMMARY. Introduction.** Myocardial damage characteristic of novel coronavirus infection is a confirmed risk factor for its severe course and high mortality. There are biomarkers of this condition correlating with an unfavorable prognosis for the patient. However, the information on the problem of myocardial damage in the available literature is not fully systematic. It concerns pathogenesis, differential diagnosis of its causes, routing of patients with acute coronary syndrome.

### Контактная информация

Юлия Викторовна Вахненко, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: gen-45@rambler.ru

### Correspondence should be addressed to

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

### Для цитирования:

Вахненко Ю.В., Коротких А.В., Багдасарян Е.А. Повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.129–145. DOI:10.36604/1998-5029-2021-82-129-145

### For citation:

Vakhnenko Yu.V., Korotkikh A.V., Bagdasaryan E.A. Myocardial damage in new coronavirus infection (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):129–145. (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-129-145

All the above is very important for choosing the right tactics of examination and treatment of patients, who are often limited in time. **Aim.** To summarize the data available at the time of writing from domestic and foreign researchers on the problem of myocardial damage and its main causes (acute coronary syndrome, myocarditis, stress cardiomyopathy) in COVID-19. **Materials and methods.** This review summarizes the data from articles published over the past two years found in PubMed, Google Scholar and eLIBRARY. **Results.** The authors tried to form a generalized modern understanding of the causes and structure of cardiovascular pathology and risk factors of its destabilization in patients infected with SARS-CoV-2, the markers of increased risk of COVID-infected heart and vascular diseases, the tactics of examination and treatment of this category of patients, routing individuals with acute coronary syndrome and its differential diagnosis with non-coronary heart diseases. The questions of organization and availability of the medical care in the conditions of the pandemic and social aspects of the world cardiology problems in the current situation have been studied. **Conclusion.** Patients with cardiovascular disease have a more severe prognosis of the severity and outcome of COVID-19, which is explained by its pathogenesis. The group at highest risk of lethal events is composed of individuals with signs of myocardial damage, the causes of which are the above mentioned conditions. Their differential diagnosis is a difficult clinical task, which requires a systematic analysis of the dynamics of clinical syndromes and data of additional diagnostic methods from routine to the most modern (high-tech) and, of course, deep knowledge of the present problem. The correct determination of the cause of myocardial damage and the choice of the right patient's route through the treatment network determines the effectiveness of treatment and, therefore, the prognosis of the patient's life.

*Key words:* COVID-19, cardiovascular system, morbidity, mortality, myocardial damage, myopericarditis, cardiomyopathy, damage biomarkers, heart failure.

### Введение

Говоря о поражении сердечно-сосудистой системы при COVID-19, в настоящее время имеют в виду несколько аспектов этой проблемы: серьезную подверженность инфекции кардиологических пациентов (особенно мужчин пожилого возраста, лиц, страдающих сахарным диабетом и ожирением) и дестабилизацию сердечно-сосудистых заболеваний на фоне COVID-19; высокую вероятность развития новых, COVID-ассоциированных, поражений сердца и сосудов как у «сердечников», так и у лиц с неотягощенным кардиологическим анамнезом – острого повреждения миокарда, сердечной недостаточности, аритмии, кардиомиопатии, тромбоземболии, которые определяют как «острый COVID-19-кардиоваскулярный синдром» (Acute Covid Cardiovascular Syndrome – ACovCS); возможную кардиотоксичность препаратов, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции. Больные с «доковидной» патологией сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью составляют отдельную группу риска в плане высокой летальности, тяжести течения заболевания, развития серьезных осложнений, длительности и серьезности реабилитации [1].

### «Сердечные проблемы» COVID-19

Выделен «сердечный фенотип» COVID-19, когда кардиальные симптомы являются его первичным проявлением (частота встречаемости 5,5%) в отличие от смешанного, «легочно-сердечного фенотипа», когда эти симптомы являются вторичными по отношению к легочному повреждению (частота встречаемости 10-25%). Проявления сердечно-сосудистых заболеваний встречаются в любой период госпитализации пациента, но, как правило, их риск возрастает с 15-го дня

от начала лихорадки или других симптомов вирусной инфекции. Развитие сердечно-сосудистых осложнений нередко происходит и после стабилизации и/или улучшения респираторного статуса больного. Поиск объяснений variability кардиологической составляющей новой коронавирусной инфекции постоянно продолжается [2].

Перечень сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с подтвержденным и вероятным COVID-19 включает острые и рецидивирующие инфаркты миокарда, в том числе, в результате тромбоза стентов с острой недостаточностью кровообращения, которая развивается у 36,4% больных с высоким значением тропонина I, а также острые тромботические события, преобладающие у мужчин старших возрастных групп. У лиц с кардиальной патологией выше койко-день и летальность, больше потребность в вентиляционной поддержке, чем у лиц без кардиологического анамнеза и вовлечения в системный воспалительный процесс сердца и сосудов [3]. По данным китайских коллег летальность от COVID-19 у больных с патологией сердечно-сосудистой системы составляет 10,5%, из которых на гипертоников приходится 32%, а среди остальных кардиологических больных умирает 18,3% [4]. Это может быть обусловлено изначальным снижением функционального резерва их сердечно-сосудистой системы, которое усугубляется на фоне COVID-19, приводя к развитию кардиомиопатии, инфаркта миокарда 1 или 2 типа, сердечной недостаточности и смерти. По данным ретроспективного анализа (n=1590), полученным в 575 госпиталях Китая, у 16,9% больных COVID-19 встречалась артериальная гипертензия и у 53,7% другие сердечно-сосудистые заболевания [5]. Анализ базы данных 5700 больных COVID-19 из 12 госпиталей Нью-Йорка показал наличие артериальной гипертензии у 56,6%, а ишемической болезни сердца – у 11,1% пациентов [6]. В итальянской когорте больных COVID-19 (n=22512) ишемическая

болезнь сердца диагностирована у 30%, фибрилляция предсердий – у 24,5% пациентов [7].

Одно из исследований умерших от COVID-19 показало, что у них было два разных временных момента смерти. Одни умирали примерно через 14 дней от начала заболевания, другие – в среднем через 22 дня. Основной причиной летальности в первой группе была дыхательная недостаточность, а во второй – повреждение миокарда и сердечно-сосудистый коллапс, характерный, в том числе, для миокардита с яркими кардиальными симптомами, быстро прогрессирующей полиорганной недостаточностью и кардиогенным шоком (особенно фульминантного миокардита) [8].

При патологоанатомическом исследовании умерших от новой коронавирусной инфекции обнаруживают гипертрофию миокарда (97,2%), кардиомегалию (59,7%), дилатацию желудочков сердца (49,1%), атеросклеротическое поражение коронарных артерий с сужением их просвета (25,7%), лимфоцитарную инфильтрацию стромы миокарда (11,7%), очаги кардиосклероза (8,4%) и фокальный некроз кардиомиоцитов (2,8% наблюдений) [9]. Самым частым сочетанием, повышающим риск неблагоприятного исхода, по данным аутопсий являются «коронавирусная инфекция – атеросклеротическая болезнь сердца» и «коронавирусная инфекция – сахарный диабет», а среди самых частых осложнений, наряду с бактериальной пневмонией, называют мембранозную гломерулопатию, миокардит, тромбоэмболию легочной артерии, инфаркт миокарда 2 типа, ишемический инфаркт, инсульт и тромбоз крупных артерий [10]. В тканях сердца более 60% умерших обнаруживается РНК вируса SARS-CoV-2, при этом у значительного числа уровень «кардиальной» вирусной нагрузки на момент смерти является клинически значимым [11]. Изменения в миокарде при COVID-19 носят неспецифический характер. Доминируют острые нарушения преимущественно в сосудах микроциркуляторного русла с развитием эндотелиальной дисфункции, которая в совокупности с прогрессирующей дыхательной и гемической гипоксией способна приводить к мозаичным повреждениям мышечных клеток различной степени выраженности и электрической нестабильности сердца. В строме миокарда обнаруживаются укрупненные клетки, которые, возможно, являются тканевыми макрофагами с проявлениями вирусной трансформации. Из-за усиленного тромбообразования в капиллярах, приводящего к тканевой гипоксии, происходит гиперплазия эндотелиальных клеток и усиливается ангиогенез. На поздних стадиях заболевания наблюдается искаженная васкуляризация, появляются удлинненные капилляры с разным калибром, глубокой перестройкой ангиоархитектоники и значительным снижением функции. При этом изменения в разных органах во многом стереотипны – в патологический процесс вовлекаются сосуды разного калибра, развивается коагулопатия [12].

На основании накопленного опыта и данных ауто-

псий исследователи выделяют клинические и морфологические «маски» COVID-19: сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную, диабетическую, тромбоэмболическую (при тромбоэмболии легочной артерии), септическую (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), микроангиопатическую (с системной микроангиопатией) и кожную [13]. При этом «сердечная маска» заболевания находится первой в списке Минздрава РФ.

Итак, если обобщить все варианты патологии сердечно-сосудистой системы при COVID-19, получится следующий перечень: 1) утяжеление течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, нарушений ритма); 2) развитие острого инфаркта миокарда вследствие тромбоза измененных или неизмененных коронарных артерий; 3) развитие кардиогенного шока, острой сердечной недостаточности у пациентов без предшествующих заболеваний сердца; 4) внезапная сердечная смерть; 5) синдром Такацубо; 6) венозные и артериальные тромбозы; 7) миоперикардит, эндокардит; 8) аритмии, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), особенности эхокардиографии, не всегда проявляющиеся клинически; 9) повышение уровня кардиоспецифических маркеров (тропонина, NT-proBNP) крови у 8% больных [14].

#### **Факторы риска и триггеры сердечно-сосудистой патологии в условиях пандемии**

Одним из объяснений неблагоприятной ситуации в мировой и отечественной кардиологии в период пандемии является ограничение социальной активности, которое актуализирует факторы риска и одновременно триггеры сердечно-сосудистых заболеваний, выявленные на основании социологических опросов. Среди них: гиподинамия, которую отметили 38% респондентов, в то время как 13% сообщили об увеличении физической активности; прирост массы тела у 40% опрошенных; некоторое увеличение потребления алкоголя (3%); рост интенсивности и частоты курения в 1,5 раза; тревожно-депрессивные расстройства в форме незначительного стресса у 53%, умеренного стресса у 40% и выраженного стресса у 6,5% респондентов [15].

Росту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во время волн инфекции, особенно первой из них, во всем мире способствовали проблемы с доступностью медицинской помощи вследствие перераспределения ресурсов здравоохранения для лечения больных COVID-19. Кроме того, немаловажное значение имело несвоевременное обращение граждан в лечебные учреждения из-за боязни заразиться [16]. В первую волну пандемии уменьшился и амбулаторный поток пациентов на диагностические кардиологические исследования в абсолютном большинстве клиник России (80%). Это особенно касалось больших городов, в том числе, Москвы и Санкт-Петербурга. Объем кардиологических диагностических процедур в меди-

цинских учреждениях нашей страны с марта 2019 по март 2020 года снизился на 9,5%, а с марта 2019 по апрель 2020 года – на 56,5% (в Европе эти показатели составили 45 и 69%, соответственно). Данная ситуация не способствовала улучшению кардиологической помощи населению и стабильности кардиологических показателей, так как функциональные и лучевые методы обследования нередко играют ведущую роль в правильной диагностике и выборе оптимальной тактики лечения, а перенос или отказ от их выполнения серьезно влияют на долгосрочный прогноз жизни пациентов и ее качество [17]. Так, уменьшение количества выполненных операций коронарного шунтирования из-за того, что они были отложены на поздние сроки, в Израиле в 2020 году привело к тому, что вмешательства выполнялись уже у более тяжелых больных, что привело к росту послеоперационной летальности [18]. В Англии и Уэльсе прирост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в период пандемии по причине «недополученной» медицинской помощи оказался достоверно выше, чем прямой негативный эффект инфекции [19]. В рассматриваемый промежуток времени сроки от появления симптомов инфаркта до выполнения коронароангиографии возросли на 39,2%, а сроки от первого медицинского контакта с больным до коронарной реваскуляризации – на 31,5% [20].

Что касается приверженности лечению пациентов с хроническими заболеваниями в последние полтора года, то сведения о ней достаточно противоречивы. Так, С.Ю.Марцевич и соавт. отмечают снижение приверженности приему сердечно-сосудистых препаратов в интересующий нас период по причине затруднения регулярного контакта с врачом и, следовательно, достаточной мотивации к постоянному выполнению его рекомендаций [21]. Немецкие врачи на основании проведенного телефонного опроса большого контингента больных, наоборот, сделали вывод о повышении приверженности к сердечно-сосудистой и антидиабетической терапии во время новой коронавирусной инфекции, подтверждая свое заключение результатами анализа количества выписанных рецептов на кардиологические и антидиабетические препараты в первом квартале 2020 года, которое возросло на 18-30% по сравнению с аналогичным периодом 2019 года. Кроме того, отмечено, что абсолютное большинство этих рецептов было реализовано в аптечной сети [23].

### COVID-19 и повреждение миокарда

Несмотря на то, что с начала пандемии прошло более полутора лет, точные причины острого повреждения миокарда до сих пор до конца не изучены, но большинство авторов среди них называют острый коронарный синдром (как и при ближневосточном респираторном синдроме (MERS-CoV), острый миоперикардит и стрессовую кардиомиопатию. Основными факторами патогенеза миокардиального повреж-

дения при COVID-19, помимо стенозирующего атеросклероза коронарных артерий, считают: прямое поражающее действие SARS-CoV-2 на кардиомиоциты через АПФ-2-рецепторы, которое подтверждается выявленными при аутопсии в кардиомиоцитах РНК вируса, белка-нуклеокапсида и spike-белка, а так же двух последних элементов в эндотелии микрососудов; изменение микроциркуляторного русла вследствие прямого вирусного повреждения эндотелия коронарных артерий, ангиоспазма, гипоперфузии, повышенной проницаемости, микротромбозов по причине гиперкоагуляции; системный воспалительный ответ (цитокиновый шторм и неконтролируемое воспаление, вследствие которого, в том числе, возможна дестабилизация и разрыв атеросклеротической бляшки с развитием острого инфаркта миокарда I типа); стресс-индуцированный выброс в кровь катехоламинов в ответ на вирусную нагрузку, приводящий к вазоспазму, нарушению перфузии миокарда, жизнеугрожающим аритмиям и внезапной сердечной смерти; влияние кардиотоксичных препаратов, применяемых для лечения COVID-19; дисбаланс электролитов; сепсис, приводящий к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [24]. В качестве отдельного фактора патогенеза миокардиального повреждения можно рассматривать действие вируса на гемоглобин внутри разрушенных им эритроцитов. Вирус вытесняет из гема ион железа с переменной валентностью, участвующего в образовании и метаболизме активных форм кислорода. Железо вызывает окислительное повреждение тканей, а гемоглобин теряет способность связывать кислород. Развивается гемическая и прогрессирует дыхательная гипоксия вследствие химического пневмонита, возникшего в результате оседания в альвеолах окисленного железа из разрушенных эритроцитов [25]. В условиях инфицирования увеличивается скорость метаболических процессов и значительно возрастает потребность миокарда в кислороде, а возможность его доставки при хронической коронарной патологии ограничена. Это является еще одним предрасполагающим фактором повреждения сердечной мышцы.

Есть два определения повреждения миокарда, ассоциированного с COVID-19 – развернутое и сокращенное. Согласно первому, повреждение диагностируется при содержании тропонина (сTn) в крови, превышающем 99-й перцентиль верхней границы референсных значений; при появлении новых изменений ЭКГ – суправентрикулярной тахикардии, желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий, фибрилляции желудочков, блокады ножек пучка Гиса, элевации/депрессии сегмента ST, уплощении/инверсии зубца T, удлинении интервала QT; появлении новых эхокардиографических (ЭхоКГ) изменений – снижения фракции выброса левого желудочка <50%, нарушений общей или сегментарной сократимости, перикардиального выпота, легочной гипертензии. В сокращенном опре-

делении, повреждение миокарда характеризуется повышением уровня сTn в крови более 99-го перцентиля верхней границы референсных значений, независимо от изменений ЭКГ и ЭхоКГ [26]. Однако очевидно, что для грамотной дифференциальной диагностики причин миокардиального повреждения даже значительное повышение уровня сTn надо интерпретировать только в контексте клинической картины и данных других дополнительных методов обследования.

Указанные в обоих определениях высокие цифры сTn имеют место у 19,7-27,8% госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19. Как правило, эти люди гораздо чаще нуждаются в инвазивной искусственной вентиляции легких, чем больные без повреждения сердечной мышцы (22% против 4,2%), имеют достоверно большую частоту сердечной недостаточности (52% против 12%) и внутрибольничной смертности (51,2-59,6% против 4,5-8,9%) [27]. T.Guo et al. на основании обследования 187 пациентов диагностировали повреждение миокарда, подтвержденное повышением уровня тропонина Т (TnT), у 27,8% из них. Удельный вес лиц с повышенным уровнем TnT среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями был гораздо выше по сравнению с не имевшими сердечной патологии в анамнезе (54,5 и 13,2%, соответственно). Кроме того, в первой группе чаще, чем во второй, регистрировались осложнения коронавирусной инфекции – ОРДС (57,7 и 11,9%, соответственно) и злокачественные аритмии (11,5 и 5,2%, соответственно). Среди пациентов с повышенным уровнем TnT чаще наблюдались летальные исходы (59,6 и 8,9% соответственно) [27].

B.Siripanthong et al. [28] считают, что прогноз у больных с основным сердечно-сосудистым заболеванием, но без повреждения миокарда относительно благоприятен, а многие пациенты с COVID-19 и повышенным уровнем сTnI не имеют явных кардиальных симптомов, что не характерно для инфаркта миокарда I типа. В этом случае повышение биомаркера в крови объясняют системной воспалительной реакцией, спазмом коронарных сосудов и коагулопатией с повышением потребности сердца в кислороде, которая может спровоцировать ишемию и даже инфаркт миокарда 2 типа. Тогда рекомендуется серийное исследование биомаркеров повреждения миокарда, динамическая регистрация ЭКГ и ЭхоКГ. При наличии показаний и отсутствии противопоказаний выполняется коронароангиография, которая разрешает имеющиеся сомнения. Такова распространенность признаков повреждения миокарда и их взаимосвязь с особенностями течения новой коронавирусной инфекции. Знание этих корреляций заставляет профессионалов с большей настороженностью относиться к подобным категориям больных и проводить более активную терапию.

Поскольку повреждение миокарда при интересующей нас патологии может быть как следствием острого

коронарного синдрома (ОКС), так и миокардита, и стрессовой кардиомиопатии, необходима качественная дифференциальная диагностика этих заболеваний, которая на фоне COVID-19 достаточно сложна, так как при каждом из них повышаются маркеры повреждения, а изменения на ЭКГ и ЭхоКГ нельзя назвать специфическими. Выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием в условиях инфекционного госпиталя возможно далеко не всегда. Полезную информацию в этом случае предоставляет мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием коронарных артерий, однако и ее проведение могут ограничить низкая сатурация кислорода и нарушения гемодинамики у пациентов с COVID-19. В этой ситуации только внимательный системный анализ анамнеза, динамики клинической картины заболевания и всех перечисленных методов дополнительного обследования будет способствовать правильной диагностике. Несмотря на все трудности, выяснение причины повреждения миокарда имеет принципиальное значение, так как если оно является следствием ОКС, предполагается ранняя инвазивная стратегия и неотложная коррекция базовой терапии.

С целью уточнения участия иммунной системы в поражении сердца при этом инфекционном заболевании О.В.Благова и соавт. [29] изучили антикардиальные антитела. Оказалось, что титры двух и более видов антикардиальных антител у 73,5% больных повышены в 3 и более раз при большинстве ковид-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний. Антитела к антигенам кардиомиоцитов прямо коррелируют с распространенностью пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ), выраженностью одышки, потребностью в кислородотерапии и искусственной вентиляции легких, наличием боли в грудной клетке, снижением вольтажа комплексов QRS, максимальным уровнем С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Антитела к гладкой мускулатуре прямо коррелируют с наличием фибрилляции предсердий, уровни антинуклеарного фактора и антител к кардиомиоцитам – с выпотом в перикарде. Уровни всех перечисленных антител коррелируют с летальностью, что обладает прогностической значимостью, которая при новой коронавирусной инфекции в сочетании с патологией сердца составляет 17,9%.

### **Новая коронавирусная инфекция и миоперикардит**

Одной из частых причин повреждения миокарда и одним из серьезных осложнений новой коронавирусной инфекции (4,8-12,5% случаев) является миокардит. Описаны случаи миокардита, в том числе, его молниеносная форма, у больных с положительной ПЦР на SARS-CoV-2 без пневмонии [30].

О развитии подтвержденных морфологически лимфоцитарных миокардитов при COVID-19 одними из первых заявили Е.А.Коган и соавт. [31], затем SARS-

CoV-2-позитивный миокардит описали в клинике Шарите, где впервые методом ПЦР в прижизненных биоптатах правого желудочка обнаружена РНК вируса у 5 из 104 больных, которым биопсия выполнялась в связи с сердечной недостаточностью неясного генеза [32]. Доказана возможность развития РНК-позитивного миокардита у больных с отрицательными мазками из зева [32]. Немецкие ученые в качестве наиболее вероятной локализации SARS-CoV-2 называют не кардиомиоциты, а интерстициальные клетки и макрофаги, проникающие в миокард [33]. В другом исследовании с культурой кардиомиоцитов, полученных из плюрипотентных стволовых клеток, показано, что SARS-CoV-2 *in vitro* напрямую проникает и реплицируется именно в кардиомиоцитах, приводя к их апоптозу и потере электрической активности уже через 72 ч после заражения [34]. Особенности миокардита при COVID-19 называют, во-первых, его сочетание с эндотелиитом и коронаритом, которые вносят ишемический компонент в механизм повреждения миокарда, и, во-вторых, сочетание лимфоцитарного миокардита с лимфоцитарным эндокардитом и перикардитом [35]. Обнаруженная высокая экспрессия TLR4 в клетках воспалительного инфильтрата, в эндотелии сосудов и кардиомиоцитах свидетельствует об участии в повреждении миокарда иммунных реакций, в том числе по типу «цитокинового шторма» [35]. Имеются сообщения о клинических случаях COVID-19, когда не пневмония, а именно поражение миокарда определяло клиническую картину и тяжесть состояния пациента [36].

Одной из характерных особенностей миокардита при COVID-19 у определенной когорты больных является раннее и тяжелое поражение правого желудочка, испытывающего перегрузку вследствие легочной гипертензии из-за обширной пневмонии или вследствие тромбоэмболии легочных артерий, которая увеличивает нагрузку на эту камеру сердца и приводит к повреждению кардиомиоцитов. В исследовании E.Argulian et al. [37] обнаружено, что дилатация правого желудочка, выявленная при эхокардиографии, связана с высоким риском госпитальной смерти больных COVID-19.

Существенную роль в диагностике миокардита играют биохимические маркеры воспаления (СРБ, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов, лимфоцитов, интерлейкинов 2, 6, 8, 10, ферритина, прокальцитонина); маркеры повреждения миокарда (ТнТ/И, креатинфосфокиназа (КФК) и МВ-фракция креатинфосфокиназы, миоглобин, NT-proBNP как маркер миокардиального стресса и одновременно показатель выраженности сердечной недостаточности); маркеры нарушения коагуляции (фибриноген, протромбиновое время, тромбоциты, D-димер) и антикардиальные антитела. На сегодняшний день доказано, что оптимальным биомаркером миокардиального повреждения является сTnI, концентрация которого в

крови выживших и умерших, у лиц с менее и более тяжелым течением заболевания достоверно различается даже при отсутствии у них факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Подтверждена роль в прогнозировании тяжести течения и исходов COVID-19 КФК-МВ и NT-proBNP, но ценность сTnI значительно больше. Предполагают, что внедрение определения этого тропонина в качестве рутинной процедуры при поступлении в стационар может иметь серьезное значение для прогнозирования и профилактики смертности у пациентов с тяжелым COVID-19 [38]. Тем не менее, повышенный уровень тропонина при поступлении определяется только у 12,5% пациентов. У 37,5% из них его количество в крови увеличивается уже во время госпитализации и особенно возрастает за неделю до летального исхода. Описаны истории болезни, когда единственным способом дифференциальной диагностики миоперикардита с выраженным болевым синдромом и ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ (ОКСпST) оказывалась исключительно коронароангиография. Вместе с тем, клинические наблюдения показали, что у 39,3% пациентов коронарные артерии интактны [39, 40]. Эти противоречия коварной COVID-19 еще предстоит разрешить врачам и ученым.

Предикторами неблагоприятных исходов COVID с коморбидностью в виде сердечно-сосудистых заболеваний называют лимфопению (у 35-75% пациентов), лейкоцитоз, повышенные значения нейтрофилов, СОЭ (85%), СРБ (75-93%), ЛДГ (27-92%), D-димера (36-43% случаев), протромбинового времени, прокальцитонина, креатинина, билирубина, АСТ, АЛТ, а так же низкие цифры сывороточного альбумина (50-98%) и гемоглобина (41-50% случаев), но специфичность этих изменений гораздо ниже, чем вышеперечисленных показателей [41].

Большое значение для диагностики миокардита имеют ЭКГ (снижение вольтажа, изменения сегмента ST без реципрокных признаков, инвертированные зубцы Т, новые блокады, желудочковые нарушения ритма и даже патологический зубец Q), трансторакальная ЭхоКГ (диффузная гипокинезия миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка, дисфункция правого желудочка, дилатация желудочков), а при положительном решении кардиологической команды – и МРТ с гадолинием [42]. Золотым стандартом подтверждения воспалительных изменений миокарда является эндомикардиальная биопсия при отсутствии противопоказаний к ее проведению и оценке соотношения риска и пользы с учетом тяжести состояния больного. Подтверждением миокардита считается наличие в биоптате  $>14$  лейкоцитов/ $\text{мм}^2$ , в том числе до 4 моноцитов/ $\text{мм}^2$  с наличием CD3+ Т-лимфоцитов  $>7$  клеток/ $\text{мм}^2$ . Однако, в условиях лавнообразного роста случаев заболеваемости COVID-19 возможности этих методов диагностики (в том числе, выполнение исследований экспертного класса), за исключением ЭКГ, очень ограничены. Это относится и к ЭхоКГ. Показа-

ния к ее выполнению в условиях пандемии подразделяются на плановые и срочные, исходя из ожидаемой клинической пользы исследования – его способности повлиять на тактику лечения и состояние больного) [43].

Точная продолжительность миокардита, связанного с SARS-CoV-2, неизвестна. Предполагают, что латентная форма заболевания, спустя достаточное время после купирования острой стадии инфекции и достижения клинического улучшения, может быть фактором риска внезапной сердечной смерти при физических нагрузках средней и высокой интенсивности. Не исключают, что у пациентов с поражением миокарда сохраняется риск сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе, так как в настоящее время нет однозначного мнения, возможно ли полное восстановление сердечно-сосудистой системы, и как много времени для этого требуется, существуют ли эффективные меры профилактики кардиальной патологии в предлагаемых обстоятельствах [44]. Морфологические исследования позволяют говорить о том, что исходами миокардита могут быть полное выздоровление, миокардитический кардиосклероз, трансформация в дилатационную кардиомиопатию и летальный исход, а непосредственными причинами смерти – сердечная недостаточность, фибрилляция желудочков, полная атриовентрикулярная блокада и тромбоэмболия [45].

При COVID-19 описаны случаи стресс-индуцированной кардиопатии Такацубо, которая тоже может сопровождаться признаками повреждения миокарда, но имеет обратимое течение [46]. У детей зарегистрированы случаи синдрома системного воспалительного ответа, имеющего ряд перекрестных клинических и лабораторных признаков с болезнью Kawasaki и протекающего с тяжелым поражением миокарда и острой левожелудочковой недостаточностью и, возможно, связанным с генерализованным сосудистым повреждением. Первоначальными симптомами заболевания являются лихорадка, сыпь, боли в животе, рвота и/или диарея, хейлиты, конъюнктивиты. У 76% детей выявляются признаки миокардита, а у 24% – умеренная дилатация коронарных артерий. Возможно развитие септического шока. Для анализов крови характерны очень высокий уровень тропонина I, повышенный уровень ферритина, трансаминаз, триглицеридов, ЛДГ, иногда – прокальцитонина (без данных за бактериальную инфекцию), повышенные значения D-димера, тромбоцитопения. Эту патологию ранее неопisanную в литературе, в публикациях 2020 года называли «Kawashocky», «Coronasacki», «Гипервоспалительный шок у детей с COVID-19», «Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром (PMIS)» [47]. T.Ramchagan et al. [48] зарегистрировали аневризматическое поражение коронарных артерий у 93% детей с этой патологией. Интересно, что она может развиваться в отсутствие пневмонии, а результат ПЦП на SARS-CoV-2 позитивен только у 1/4 заболевших в отличие от анти-

тел к коронавирусу, которые обнаруживаются у 78% детей [48].

Прямые цитотоксические и/или иммуноопосредованные эффекты COVID-19, острый вирусный миокардит, обострения иммуновоспалительных ревматических заболеваний могут стать причиной развития острого перикардита с характерными клиническими признаками, физикальными данными и изменениями показателей дополнительных методов диагностики (анализов крови, ЭКГ, Эхо КГ, КТ или МРТ). При тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 жидкость в полости перикарда при КТ выявляется почти у 5-10% больных. Помимо этого, регистрируют случаи экссудативного перикардита и спустя недели после купирования острой коронавирусной инфекции. Патогенез таких изменений окончательно не изучен. Не исключается и возможность рецидивов воспаления сердечной сорочки. При этом тяжесть поражения сердца не всегда коррелирует со степенью поражения легких, а объем перикардиального выпота со степенью поражения миокарда. Тампонада сердца может наблюдаться при отсутствии тяжелого миокардита, но ее риск возрастает при наличии кардиальной патологии в анамнезе больного [49].

Исследования показали, что миокардит диагностируется у 1-2% от общего числа пациентов с положительным результатом ПЦП на РНК SARS-CoV-2, а перикардиальный выпот наблюдается примерно у 10% пациентов из них. Объем выпота не всегда соответствует тяжести поражения сердечной мышцы. В свою очередь, выраженность миокардита не всегда коррелирует с тяжестью пневмонии. В качестве примеров описаны случаи миоперикардита у нескольких пациентов COVID-19 с тампонадой сердца. У абсолютного большинства из них позднее усиление накопления гадолиния или отсутствовало, или выявлено в минимальном количестве, что говорит об относительно легкой степени некроза миокарда. Анализ перикардиальной жидкости был стерильным и отрицателен по РНК SARS-Cov-2, что свидетельствовало о воспалительном, а не об инфекционном генезе воспаления сердечной сорочки [50].

#### **Особенности COVID-ассоциированного острого коронарного синдрома**

Что касается повреждения миокарда вследствие ОКС, то в большом мультицентровом исследовании A.Hamadeh et al. [51] показано, что у больных с подъемом ST на ЭКГ наблюдалось более тяжелое течение COVID-19: 17% из них нуждались в сердечно-легочной реанимации, 9% повторно перенесли инфаркт во время госпитализации, у 21% после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) имел место ранний тромбоз стентов, у 12% диагностирован кардиогенный шок как возможное следствие инфаркта миокарда 2 типа и/или вирусного миокардита, 12% умерли. Ученые считают, что у большинства обследованных вирусная инфекция

и системный воспалительный процесс явились триггерами прогрессирования ОКСпСТ [51].

В связи с этим большое значение имеет своевременная диагностика и понимание алгоритмов маршрутизации и лечения ОКС в условиях пандемии. Согласно Рекомендациям Российского кардиологического общества, они не должны отличаться от общепринятых. Больных с ОКСпСТ необходимо направлять в стационары с возможностью выполнения ЧКВ. Если таких клиник несколько, то для больных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией или подозрением на нее выделяется одна из них. Эпидемиологический анамнез (контакт с больными с подтвержденным COVID-19) и симптомы COVID-19 необходимо выявлять на догоспитальном этапе. Все «подозрительные» лица до лабораторного исключения COVID-19 рассматриваются как инфицированные. Стабильные пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбСТ) могут направляться в региональные стационары для лечения COVID-19 без возможности проведения инвазивных вмешательств с целью снижения нагрузки на клиники, осуществляющие оказание высокотехнологической помощи. При дестабилизации состояния или отсутствии эффективности консервативной терапии они переводятся в указанные центры [52].

Необходимость в обсуждении и коррекции алгоритмов помощи больным с ОКС обусловлены высокой контагиозностью и вирулентностью SARS-CoV-2, которые первыми испытали на себе медики Уханя, 63% из которых были заражены, а 14,6% переболели в тяжелой форме. При этом инфицирование медицинских работников было выше в общих отделениях, чем в специализированных COVID-госпиталях (77,5 и 22,5%, соответственно). Поэтому возникла дилемма между относительной безопасностью медиков и максимальной пользой для больного, что нашло отражение в дискуссиях о методах реперфузии миокарда в условиях новой коронавирусной инфекции, в которой при равных шансах ЧКВ и фибринолиза выигрывает последний («Спасти сердце, перегоняя время!»). Если все же требуется ЧКВ, весь задействованный персонал должен находиться под защитой третьего уровня. Авторы этих рекомендаций признают, что измененный ими способ лечения ОКС не основан на доказательствах, а является компромиссом в условиях пандемии COVID-19 [53].

Процедура тромболитика при ОКС на фоне COVID-19 тем более актуальна, что 31% больных с данной инфекцией имеют различные тромботические осложнения, особенно при высоких значениях D-димера, СРБ, интерлейкина-6, ферритина и ЛДГ. Предполагается, что своевременная и адекватная антикоагуляция будет способствовать не только реперфузии миокарда, но и позитивному прогнозу заболевания в целом. При наличии у пациента ОКС без подъема сегмента ST, Peking Union Medical College Hospital рекомендует строить стратегию лечения на стратифика-

ции риска, согласно шкалам GRACE и TIMI, а также раннем выявлении или исключении у пациента COVID-19 [54].

Другие китайские исследователи, несмотря на диагноз ОКСпСТ, в интересах медицинского персонала предлагают начинать работу с больным со сбора эпидемиологического анамнеза, термометрии, КТ органов грудной клетки и экспресс-теста на SARS-CoV-2, а затем принимать решение о реваскуляризации миокарда. При этом тактика ведения пациентов с тяжелой пневмонией максимально консервативна и не предусматривает какой-либо хирургической или фармакологической реваскуляризации миокарда (выполнение ЧКВ откладывается на более отдаленный период после стабилизации больного). В отсутствие тяжелой пневмонии тактика определяется в зависимости от времени с момента появления первых симптомов ОКС: если прошло более 12 часов, и у пациента сохраняются критерии высокого риска (например, нестабильная гемодинамика, жизнеугрожающие нарушения ритма), ему выполняется неотложное ЧКВ. Если от появления симптомов ОКС прошло менее 12 часов, предпочтение отдается тромболитической терапии, и только при наличии противопоказаний к ней или ее неэффективности рассматривается возможность ЧКВ [55].

Крайне важно, чтобы у пациентов с предполагаемым диагнозом ОКСбСТ был проведен дифференциально-диагностический поиск для исключения других возможных причин болей в груди – легочной эмболии, миокардита, диссекции аорты, которые уже были проанализированы в специальной литературе. Например, во Франции описана история болезни мужчины, страдающего атеросклерозом периферических артерий, у которого на второй день госпитализации по поводу COVID-19-подтвержденной пневмонии появились типичные ангинозные боли и признаки ишемии на ЭКГ. При ЭхоКГ отсутствовали локальные гипокинезы, а фракция выброса была нормальной. При коронароангиографии обнаружена диссекция правой коронарной артерии, которая могла быть следствием интрамурального кровоизлияния на фоне пневмонии [56].

В заявлении о позиции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и интервенционных вмешательств в кардиологии (SCAI), Американского колледжа кардиологии (ACC) и Американского колледжа врачей неотложной помощи (ACEP) говорится о том, что во время пандемии COVID-19 первичное ЧКВ остается стандартом оказания помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в больницах с возможностью стентирования коронарных артерий, если оно может быть выполнено своевременно командой специалистов, оснащенных средствами индивидуальной защиты. Стратегия, основанная на тромболитике, используется в больницах, не имеющих возможности ЧКВ, или в особых ситуациях, когда первичное ЧКВ не считается лучшим вариантом. Учитывая, что до 20-30% инфарктов миокарда у пациентов с COVID-19 яв-



ляются инфарктами 2 типа, которые являются следствием местного микрососудистого воспаления и эндотелиальной дисфункции на почве инфицирования периритов SARS-CoV-2 и «цитокинового шторма», у возрастных больных с выраженной дыхательной и полиорганной недостаточностью, но стабильной гемодинамикой нужна тщательная оценка риска и польза инвазивной процедуры в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией [57]. Эту точку зрения, в принципе, поддерживают члены Европейской ассоциации по чрескожным сердечно-сосудистым вмешательствам. Они считают, что при убедительных признаках ОКСпСТ и возможности своевременной госпитализации в соответствующий стационар у пациентов очень высокого риска оптимальной тактикой является проведение коронарографии и первичного ЧКВ в короткие сроки [58]. Авторы 11-й версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» разделяют это мнение, подтверждая приоритет консервативной терапии при ОКСбСТ у пациентов промежуточного риска, у клинически стабильных больных высокого риска и при большой вероятности инфаркта миокарда 2 типа. Коронарография в этих группах рекомендуется при дестабилизации гемодинамики. Считается, что временной альтернативой инвазивной коронарографии для таких больных может быть МСКТ с контрастированием коронарных артерий. Тромболизис рассматривается, если своевременная транспортировка пациента с ОКСпСТ и доказанной или очень вероятной COVID-19 в ЧКВ-стационар невозможна, или имеются сомнения в ее безопасности. Комплексное консервативное лечение ОКС в этой ситуации включает ацетилсалициловую кислоту, нефракционированный гепарин, статины,  $\beta$ -блокаторы и нитраты (при наличии боли в груди и отсутствии противопоказаний). Прием статинов тем более актуален, что они обладают иммуномодулирующим эффектом. Однако, необходим регулярный контроль печеночных трансаминаз и признаков рабдомиолиза. Ингибиторы P2Y<sub>12</sub>, двойная и тройная антиагрегантная терапия назначаются в соответствии с международными рекомендациями. Показано, что выживанию пациентов с COVID-19-связанной пневмонией и острым инфарктом миокарда способствует ингибитор аденозиндифосфата тикагрелор, но, назначая его, надо учитывать все межлекарственные взаимодействия [59].

Практический опыт отечественных клиник в борьбе за жизнь и здоровье пациентов так же находит отражение в конкретных клинических рекомендациях. А.М.Намиток и соавт. [60] выделяют следующие важные положения при лечении ОКС: 1) минимизацию инвазивного подхода и предпочтение тромболизиса и консервативного лечения у пациентов с подтвержденной или вероятной SARS-CoV2, ассоциированной с тяжелой пневмонией; 2) более тщательный контроль ЭКГ, особенно интервала QT, у пациентов, принимаю-

щих лопинавир/ритонавир (в том числе, в комбинации с азитромицином); 3) предпочтение прасургрела в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии при выполнении ЧКВ и предпочтение клопидогрела при консервативном подходе; 4) преимущество низкомолекулярного гепарина перед оральными антикоагулянтами в лечении стационарных пациентов; 5) снижение доз или отмена статинов при необходимости приема лопинавира/ритонавира [60]. Подобные рекомендации основаны на результатах масштабных клинических наблюдений в экстремальных условиях работы и являются особенно ценными в современных условиях.

### Заключение

Сердечно-сосудистая система, как никакая другая, при новой коронавирусной инфекции испытывает серьезные функциональные и структурные изменения, что подтверждается многочисленными статистическими данными отечественных и зарубежных авторов, представленными в обзоре. Причинами этого являются, во-первых, «доковидная» кардиальная патология (артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца) в анамнезе определенной категории больных, делающая их менее защищенными перед вирусной агрессией; во-вторых, развитие под влиянием многочисленных патогенетических факторов COVID-19 новых, отсутствовавших ранее, заболеваний сердца и сосудов (миоперикардита, стрессовой кардиомиопатии, ОКС в формате инфаркта миокарда 2 типа и др.), которые осложняют течение и увеличивают летальность от этого инфекционного заболевания; в-третьих, особенности комплексной терапии COVID-19 и коморбидных состояний, подразумевающие при неправильном сочетании препаратов развитие феномена кардиотоксичности. Помимо этого, на рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в период пандемии оказывает влияние ограничение доступности специализированной кардиологической помощи вследствие вынужденного репрофилирования медицинских учреждений в инфекционные госпитали, привлечения врачей к работе с инфекционными больными, в результате эволюции факторов риска и триггеров заболеваний сердца и сосудов в период самоизоляции, а так же развившейся у больных боязни посещения поликлиник, как и других общественных мест, из-за опасности заражения.

Повреждение миокарда при COVID-19 является не единственной, но одной из самых серьезных «сердечных проблем». Поэтому так важна информированность врачей об основных клинических синдромах, биомаркерах этого состояния и дополнительных методах обследования, которые его подтверждают. Не менее важны знания об оптимальной маршрутизации при выявлении ОКС, относительно которой в мире нет принципиальных разногласий.

Несмотря на накопленный опыт лечения великого множества больных COVID-19, еще предстоит многое узнать о патогенезе, секретах дифференциальной диагностики причин повреждения миокарда, возможностях его профилактики и повышении качества терапии, ведь от этих моментов зависит жизнь и будущее активное долголетие пациентов. Информация об особенностях поражения органов кровообращения при данном инфекционном заболевании ежедневно конкретизируется и пополняется новыми фактами, полученными на основании научных исследований и колоссального опыта практических врачей специализированных инфекционных госпиталей и кардиологов. Недаром рекомендации ведущих медицинских сообществ по этой

теме, как правило, называются временными так же, как и данный литературный обзор очень скоро можно будет рассматривать только с точки зрения истории изучения новой коронавирусной инфекции.

**Конфликт интересов**

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

**Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest*

**Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

**Funding Sources**

*This study was not sponsored*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Гольшко В.С., Снежицкий В.А., Матиевская Н.В. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с COVID-19. Часть 2 // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т.19. №1. С.5–9. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-5-9>
2. Hendren N.S., Grodin J.L., Drazner M.H. Unique Patterns of Cardiovascular Involvement in Coronavirus Disease-2019 // J. Card. Fail. 2020. Vol.26, Iss.6. P.466–469. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.006>
3. Nagamani R., Rao N.S., Marulashresta G.D. A study of cardiovascular involvement in Covid – 19 patients // International Journal of Medical and Health Research. 2020. Vol.6, Iss.12. P.112–117. <https://www.medicalsciencejournal.com/archives/2020/vol6/issue12>
4. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // Nat. Rev. Cardiol. 2020. Vol.17, Iss.5. P.259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
5. Guan W.J., Liang W.-H., Zhao Y., Liang H.-R., Chen Z.-Sh., Li Y.-M., Liu X.-Q., Chen R. Ch., Tang Ch.-L., Wang T., Ou Ch.-Q., Li L., Chen P.-Y., Sang L., Wang W., Li J.-F., Li C.-Ch., Ou L.-M., Cheng B., Xiong Sh., Ni Z.-Y., Xiang J., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei Ch.-L., Peng Y.-X., Wei K., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J.-Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.-J., Qiu Sh.-Q., Luo J., Ye Ch.-J., Zhu Sh.-Y., Cheng L.-L., Ye F., Li Sh.-Y., Zheng J.-P., Zhang N.-F., Zhong N.-Sh., He J.-X. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // Eur. Respir. J. 2020. Vol.55, Iss.5. Article number: 2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
6. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn Th., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefejele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // JAMA. 2020. Vol.323, Iss.20. P.2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
7. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy // JAMA. 2020. 23, Iss.18. P.1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
8. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med. 2020. Vol.46, Iss.5. P.846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
9. Одилов А.А., Цимбалист Н.С., Волков А.В., Бабиченко И.И. Гистопатологическая характеристика мультиорганных поражений у пациентов с COVID-19 // Медицинская наука и образование Урала. 2021. №1. С.53–60. <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-1-53-60>
10. Антошкин О.Н., Воротникова Т.В. Анализ осложнений от коронавирусной инфекции COVID-19 по данным патологоанатомических исследований // Вестник ВолгГМУ. 2021. №2(78). С.156–159. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2\(78\)-156-159](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2(78)-156-159)
11. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.-P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases // JAMA Cardiol. 2020. Vol.5, Iss.11. P.1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
12. Рыбакова М.Г., Карев В.Е., Кузнецова И.А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления // Архив патологии. 2020. Т.82. №5. С.5–15. <https://doi.org/10.17116/patol2020820515>
13. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Кебина А.Л., Сычева А.С., Куандыкова М.В., Носова А.В., Красненкова

- С.Ф., Астахова О.И., Завьялов Г.В. Клинические маски COVID-19: клинико-морфологические сопоставления // Терапия. 2020. №7(41). С.102–112. <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.102-112>
14. De Silva Costa I.B.S., Bittar C.S., Rizk S.I., de Araújo Filho A.E., Santos K.A.Q., Machado T.I.V., de Almeida Andrade F.T., González T.B., Arévalo A.N.G., de Almeida J.P., Bacal F., de Oliveira G.M.M., de Lacerda M.V.G., Barberato S.H., Chagas A.C.P., Rochitte C.E., Ramires J.A.F., Filho R.K., Hajjar L.A. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know // Arq. Bras. Cardiol. 2020. Vol.114, Iss.5. P.805–816. <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>
15. Мамедов М.Н., Родионова Ю.В., Явелов И.С., Смирнова М.И., Дудинская Е.Н., Потиевская В.И. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т.20, №3. С.73–86. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2849>
16. Шахматова О.О., Панченко Е.П., Балахонова Т.В., Макеев М.И., Миронов В.М., Бланкова З.Н., Буторова Е.А. Кардиомиопатия и множественный артериальный тромбоз у пациента с тахиформой фибрилляции предсердий, перенесшего COVID-19 тяжелого течения // Атеротромбоз. 2021. №1. С.6–24. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-6-24>
17. Аншелес А.А., Сергиенко В.Б., Синицын В.Е., Вахромеева М.Н., Коков А.Н., Завадовский К.В., Рыжкова Д.В., Каралкин А.В., Шурупова И.В., Поспелов В.А., Мигунова Е.В., Сайфуллина Г.Б., Дарий О.Ю., Журавлев К.Н., Ицкович И.Э., Гагарина Н.В., Hirschfeld C., Williams M.C., Shaw L.J., Malkovskiy E., Better N., Cercì R., Dorbala Sh., Pascual T.N.B., Raggi P., Villines T., Vitola J.V., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A.J. Влияние первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на объемы диагностических исследований кардиологических заболеваний в Российской Федерации: результаты Российского сегмента международного исследования INCAPS COVID под эгидой Международного агентства по атомной энергии // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №1. С.105–118. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4276>
18. Keizman E., Ram E., Kachel E., Sternik L., Raanani E. The impact of COVID-19 pandemic on cardiac surgery in Israel // J. Cardiothorac. Surg. 2020. Vol.15, Iss.1. Article number: 294. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01342-5>
19. Banerjee A., Chen S., Pasea L., Lai A.G., Katsoulis M., Denaxas S., Nafilyan V., Williams B., Wong W.K., Bakhai A., Khunti K., Pillay D., Noursadeghi M., Wu H., Pareek N., Bromage D., McDonagh T.A., Byrne J., Teo J.T.H., Shah A.M., Humberstone B., Tang L.V., Shah A.S.V., Rubboli A., Guo Y., Hu Y., Sudlow C.L.M., Lip G.Y.H., Hemingway H. Excess deaths in people with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic // Eur. J. Prev. Cardiol. 2021. Article number: zwaa155. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa155>
20. De Rosa S., Spaccarotella C., Basso C., Calabrò M.P., Curcio A., Filardi P.P., Mancone M., Mercurio G., Muscoli S., Nodari S., Pedrinelli R., Sinagra G., Indolfi C. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era // Eur. Heart J. 2020. Vol.41, Iss.22. P.2083–2088. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409>
21. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Жаркова Е.Д., Кутищенко Н.П. Влияние пандемии COVID-19 на приверженность больных стабильной ишемической болезнью сердца к лекарственной терапии // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021. Т.17, №1. С.99–104. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-01-06>
22. Kostev K., Kumar S., Konrad M., Bohlken J. Prescription rates of cardiovascular and diabetes therapies prior to and during the COVID-19 lockdown in Germany // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2020. Vol.58, Iss.9. P.475–481. <https://doi.org/10.5414/CP203849>
23. Сергиенко И.В., Резинкина П.К. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Особенности терапии // Атеросклероз и дислипидемии. 2021. №2(43). С.5–23. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001>
24. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19 // Инфекционные болезни. 2020. Т.18, №2. С.97–102. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>
25. Козлов И.А., Тюрин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т.17, №4. С.14–22. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22>
26. Shi Sh., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China // JAMA Cardiol. 2020. Vol.5, Iss.7. P.802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
27. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Zh. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020. Vol.5, Iss.7. P.811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
28. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T.Jr, Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // Heart Rhythm. 2020. Vol.17, Iss.9. P.1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
29. Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом) // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25. №11. 4054. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020->

4054

30. Kim I-Ch., Kim J.Y., Kim H.A., Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient // *Eur. Heart J.* 2020. Vol.41, Iss.19. Article number: 1859. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa288>
31. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., Демяшкин Г.А., Калинин Д.В., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Некрасова Т.П., Парамонова Н.Б., Пономарев А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Семенова Л.А., Тертычный А.С. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // *Судебная медицина.* 2020. Т.6, №2. С.8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
32. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G., Bock Th., Baumeier Ch., Elsaesser A., Wenzel Ph., Hamm Ch., Westenfeld R., Schultheiss M., Gross U., Morawietz L., Schultheiss H-P. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies // *ESC Heart Fail.* 2020. Vol.7, Iss.5. P.2440–2447. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12805>
33. Lindner D., Fitzek A., Bräuningner H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H-P, Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol.5, Iss.11. P.1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
34. Sharma A., Garcia G. Jr, Wang Y., Plummer J.T., Morizono K., Arumugaswami V., Svendsen C.N. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection // *Cell Rep. Med.* 2020; Vol.1, Iss.4. Article number:100052. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100052
35. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Семенова Л.А., Благова О.В., Жарков Н.В. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19 (4 аутопсийных наблюдения) // *Архив патологии.* 2020. Т.82, №5. С.57–62. <https://doi.org/10.17116/patol20208205157>
36. Эбзеева Е.Ю., Миронова Е.В., Кроткова И.Ф., Остроумова О.Д., Де В.А. Поражение миокарда при коронавирусной инфекции в сочетании с поражением легких, кожи и почек // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2021. Т.14, №1. С.104–110. <https://doi.org/10.17116/kardio202114011104>
37. Argulian E., Sud K., Vogel B., Bohra Ch., Garg V.P., Talebi S., Lerakis S., Narula J. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients with COVID-19 Infection // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2020. Vol.13, Iss.11. P.2459–2461. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.010>
38. Гумеров Р.М., Гареева Д.Ф., Давтян П.А., Рахимова Р.Ф., Мусин Т.И., Загидуллин Ш.З., Пушкарева А.Э., Плотникова М.Р., Ишметов В.Ш., Павлов В.Н., Мотлох Л.Я., Загидуллин Н.Ш. Предикторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // *Российский кардиологический журнал.* 2021. Т.26, №2S. 4456. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4456>
39. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattoni D., Andreini D., Ferrante G., Ancona M., Metra M., Curello S., Maffeo D., Pero G., Sacucci M., Assanelli E., Bellini B., Russo F., Ielasi A., Tespili M., Danzi G.B., Vandoni P., Bollati M., Barbieri L., Oreglia J., Lettieri C., Cremonesi A., Carugo S., Reimers B., Condorelli G., Chieffo A. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic // *Circulation.* 2020. Vol.141, Iss.25. P.2113–2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>
40. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A., Yatskar L., Harari R., Shah B., Harari R., Shah B., Ibrahim H., Friedman G.H., Thompson C., Alviar C.L., Chadow H.L., Fishman G.I., Reynolds R., Keller N., Hochman J.S. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.382, Iss.25. P.2478–2480. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
41. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID - 2019 infection // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020. Vol.58, Iss.7. P.1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
42. Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Бернгардт Э.Р., Жабина Е.С. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19 // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т.25, №7. С.194–200. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4019>
43. Карпунина Н.С., Хлынова О.В., Шумович И.В. Поражение сердца при COVID-19: Непосредственные и отдаленные наблюдения // *Пермский медицинский журнал.* 2021. Т.38, №3. С.48–60. <https://doi.org/10.17816/pmj38348-60>
44. Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2021. Т.10, №1. С.14–26. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26>
45. Савченко С.В., Ламанов А.Н., Новоселов В.П., Грицингер В.А., Мигел А.А., Новиков А. И. Морфологические изменения сердца и сосудов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Вестник судебной медицины.* 2021. Т.10, №2. С.40–44.
46. Moderato L., Monello A., Lazzeroni D., Binno S., Giacalone R., Ferraro S., Piepoli M.F., Villani G.Q. Takotsubo syndrome during SARS-CoV-2 pneumonia: a possible cardiovascular complication // *G. Ital. Cardiol. (Rome).* 2020.

Vol.21, Iss.6. P.417–420. <https://doi.org/10.1714/3359.33323>

47. Казанцева Л.С., Брылева Л.И., Татарников А.Н., Казанцев В.Н., Веселова Е.В., Шаповалов К.Г. Мульти-системный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей // Забайкальский медицинский вестник. 2021. №2. С.127–136. [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2021\\_2\\_127](https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_127)

48. Ramcharan T., Nolan O., Lai Ch.Y., Prabhu N., Krishnamurthy R., Richter A.G., Jyothish D., Kanthimathinathan H.K., Welch S.B., Hackett S., Al-Abadi E., Scholefield B.R., Chikermane A. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital // *Pediatr. Cardiol.* 2020. Vol.41, Iss.7. P.1391–1401. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>

49. Грибанов В.П., Кириллов А.С., Вавилов И.А., Озерова Е.Д., Ломайчиков В.В. Острый перикардит у пациента с перенесенным COVID-19: догоспитальный и госпитальный этапы наблюдения // *Медицинский алфавит.* 2021. №11. С.60–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-60-64>

50. O'Gallagher K., Kanyal R., Sado D., Byrne J. COVID-19 Myopericarditis // *American College of Cardiology.* 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/09/25/17/22/covid-19-myopericarditis>

51. Hamadeh A., Aldujeli A., Briedis K., Klinikos K., Tecson K.M., Sanchez K.J., Al-Dujeili M., Al-Obeidi A., Diez J.L., Žaliūnas R., Stoler R., McCullough P.A. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // *Am. J. Cardiol.* 2020. Vol.131. P.1–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.063>

52. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Григорьева Н.Ю., Дупляков Д.В., Звартау Н.Э., Козиолова Н.А., Лебедев Д.С., Мальникова С.В., Медведева Е.А., Михайлов Е.Н., Моисеева О.М., Орлова Я.А., Павлова Т.В., Певзнер Д.В., Петрова М.М., Ребров А.П., Ситникова М.Ю., Соловьева А.Е., Тарловская Е.И., Трукшина М.А., Федотов П.А., Фомин И.В., Хрипун А.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Явелов И.С., Яковлев А.Н. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т.25, №3. 3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>

53. Zhang L., Fan Y., Lu Z. Experiences and lesson strategies for cardiology from the COVID-19 outbreak in Wuhan, China, by 'on the scene' cardiologists // *Eur. Heart J.* 2020. Vol.41, Iss.19. P.1788–1790. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa266>

54. Jing Z-C., Zhu H-D., Yan X-W., Chai W-Z., Zhang S. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak // *Eur. Heart J.* 2020. Vol.41, Iss.19. P.1791–1794. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-8-11-3>

55. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital // *Intensive Care Med.* 2020. Vol.46, Iss.6. P.1111–1113. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05993-9>

56. Courand P-Y., Harbaoui B., Bonnet M., Lantelme P. Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Patient With COVID-19 // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020. Vol.13, Iss.12. P.107–108. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.006>

57. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol.76, Iss.11. P.1375–1384. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>

58. Chieffo A., Stefanini G.G., Price S. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic // *Eur. Heart J.* 2020. Vol.41, Iss.19. P.1839–1851. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa381>

59. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11» (утв. Министерством здравоохранения РФ 7 мая 2021 г.) URL: <http://nasci.ru/?id=40123>

60. Намитокоев А.М., Ишевская О.П., Фетисова В.И., Космачёва Е.Д., Порханов В.А. Основные подходы к диагностике и лечению острого коронарного синдрома во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обзор литературы // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т.25, №4. 3854. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3854>

## REFERENCES

1. Holyshko V.S., Snezhitskiy V.A., Matsiyenskaya N.V. Cardiovascular diseases in COVID-19 patients. Part 2. *Journal of the Grodno State Medical University* 2021; 19(1):5–9 (in Russian). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-5-9>

2. Hendren N.S., Grodin J.L., Drazner M.H. Unique Patterns of Cardiovascular Involvement in Coronavirus Disease-2019. *J. Card. Fail.* 2020; 26(6):466–469. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.006>

3. Nagamani R., Rao N.S., Marulashresta G.D. A study of cardiovascular involvement in Covid-19 patients. *International Journal of Medical and Health Research* 2020; 6(12):P.112–117. <https://www.medicalsciencejournal.com/archives/2020/vol6/issue12>
4. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17(5):259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
5. Guan W.J., Liang W.-H., Zhao Y., Liang H.-R., Chen Z.-Sh., Li Y.-M., Liu X.-Q., Chen R. Ch., Tang Ch.-L., Wang T., Ou Ch.-Q., Li L., Chen P.-Y., Sang L., Wang W., Li J.-F., Li C.-Ch., Ou L.-M., Cheng B., Xiong Sh., Ni Z.-Y., Xiang J., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei Ch.-L., Peng Y.-X., Wei K., Liu Y., Hu Y.-H., Peng P., Wang J.-M., Liu J.-Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.-J., Qiu Sh.-Q., Luo J., Ye Ch.-J., Zhu Sh.-Y., Cheng L.-L., Ye F., Li Sh.-Y., Zheng J.-P., Zhang N.-F., Zhong N.-Sh., He J.-X. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(5):2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
6. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn Th., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefejele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
7. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 23(18):1775–1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>
8. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
9. Odilov A.A., Tsimbalist N.S., Volkov A.V., Babichenko I.I. Histopathological characteristics of multi-organ lesions in patients with COVID-19. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala* 2021; (1):53–60 (in Russian). <https://doi.org/10.36361/1814-8999-2021-22-1-53-60>
10. Antoshkin O.N., Vorotnikova T.V. Analysis of complications from coronavirus infection Codiv-19 according to pathologoanatomic studies. *Journal of Volgograd State Medical University* 2021; (2):156–159 (in Russian). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2\(78\)-156-159](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2021-2(78)-156-159)
11. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.-P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11):1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
12. Rybakova M.G., Karev V.E., Kuznetsova I.A. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Arkh. Patol.* 2020; 82(5):5–5 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol2020820515>
13. Vertkin A.L., Zayratyants O.V., Kebina A.L., Sycheva A.S., Kuandykova M.V., Nosova A.V., Krasnenkova S.F., Astakhova O.I., Zavyalov G.V. COVID-19 clinical masking: clinical and morphological comparisons. *Therapy* 2020; (7):102–112 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.7.102-112>
14. De Silva Costa I.B.S., Bittar C.S., Rizk S.I., de Araújo Filho A.E., Santos K.A.Q., Machado T.I.V., de Almeida Andrade F.T., González T.B., Arévalo A.N.G., de Almeida J.P., Bacal F., de Oliveira G.M.M., de Lacerda M.V.G., Barberato S.H., Chagas A.C.P., Rochitte C.E., Ramires J.A.F., Filho R.K., Hajjar L.A. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020; 114(5): 805–816. <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>
15. Mamedov M.N., Rodionova Yu.V., Yavelov I.S., Smirnova M.I., Dudinskaya E.N., Potievskaya V.I. COVID-19 from the interdisciplinary standpoint. Round table. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20(3):73–86 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2849>
16. Shakhmatova O.O., Panchenko E.P., Balakhonova T.V., Makeev M.I., Mironov V.M., Blankova Z.N., Butorova E.A. Cardiomyopathy and multiple arterial thrombosis in a patient with severe tachyform atrial fibrillation after COVID-19. *Aterotromboz = Atherothrombosis* 2021; (1):6–24 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-6-24>
17. Ansheles A.A., Sergienko V.B., Sinityn V.E., Vakhromeeva M.N., Kokov A.N., Zavadovsky K.V., Ryzhkova D.V., Karalkin A.V., Shurupova I.V., Pospelov V.A., Migunova E.V., Saifullina G.B., Hirschfeld C., Williams M.C., Shaw L.J., Malkovskiy E., Better N., Cerci R., Dorbala Sh., Pascual T.N.B., Raggi P., Villines T., Vitola J.V., Pynda Y., Dondi M., Paez D., Einstein A.J. Impact of the first wave of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on the diagnosis of heart disease in the Russian Federation: results from the Russian segment of the IAEA INCAPS COVID study. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(1):105–118 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4276>
18. Keizman E., Ram E., Kachel E., Sternik L., Raanani E. The impact of COVID-19 pandemic on cardiac surgery in Israel. *J. Cardiothorac. Surg.* 2020; 15(1):294. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01342-5>
19. Banerjee A., Chen S., Pasea L., Lai A.G., Katsoulis M., Denaxas S., Nafilyan V., Williams B., Wong W.K., Bakhai A., Khunti K., Pillay D., Noursadeghi M., Wu H., Pareek N., Bromage D., McDonagh T.A., Byrne J., Teo J.T.H., Shah A.M., Humberstone B., Tang L.V., Shah A.S.V., Rubboli A., Guo Y., Hu Y., Sudlow C.L.M., Lip G.Y.H., Hemingway H. Excess deaths in people with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021;

zwaa155. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa155>

20. De Rosa S., Spaccarotella C., Basso C., Calabrò M.P., Curcio A., Filardi P.P., Mancone M., Mercurio G., Muscoli S., Nodari S., Pedrinelli R., Sinagra G., Indolfi C. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur. Heart J.* 2020; 41(22):2083–2088. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409>

21. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Zharkova E.D., Kutishenko N.P. Treatment Adherence to Drug Therapy in Patients with Stable Coronary Artery Disease During the COVID-19 Pandemic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021; 17(1):99–104 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-01-06>

22. Kostev K., Kumar S., Konrad M., Bohlken J. Prescription rates of cardiovascular and diabetes therapies prior to and during the COVID-19 lockdown in Germany. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 58(9):475–481. <https://doi.org/10.5414/CP203849>

23. Sergienko I.V., Rezinina P.K. New coronavirus infection COVID-19 and cardiovascular disease. Therapy features. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias* 2021; (2):5–23 (in Russian). <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001>

24. Voronina T.A. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)* 2020; 18(2):97–102 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>

25. Kozlov I.A., Tyurin I.N. Cardiovascular complications of COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2020; 17(4):14–22 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22>

26. Shi Sh., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

27. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Zh. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>

28. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T.Jr, Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020; 17(9):1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>

29. Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A., Savina P.O., Sarkisova N.D. Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlations with the clinical performance and prognosis). *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(11):4054 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4054>

30. Kim I-Ch., Kim J.Y., Kim H.A., Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur. Heart J.* 2020; 41(19):1859. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa288>

31. Kogan E.A., Berezovsky Y.S., Protsenko D.D., Bagdasaryan T.R., Gretzov E.M., Demura S.A., Demyashkin G.A., Kalinin D.V., Kukleva A.D., Kurilina E.V., Nekrasova T.P., Paramonova N.B., Ponomarev A.B., Radenska-Lopovok S.G., Semenova L.A., Tertychny A.S. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine* 2020; 6(2):8–30 (in Russian). <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>

32. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G., Bock Th., Baumeier Ch., Elsaesser A., Wenzel Ph., Hamm Ch., Westenfeld R., Schultheiss M., Gross U., Morawietz L., Schultheiss H-P. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail.* 2020; 7(5):2440–2447. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12805>

33. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H-P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11):1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>

34. Sharma A., Garcia G. Jr, Wang Y., Plummer J.T., Morizono K., Arumugaswami V., Svendsen C.N. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep. Med.* 2020; 1(4):100052. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100052

35. Kogan E.A., Berezovsky Yu.S., Kukleva A.D., Kurilina E.V., Semenova L.A., Blagova O.V., Zharkov N.V. Lymphocytic myocarditis in patients with COVID-19 (4 autopsy cases). *Arkh. Patol.* 2020; 82(5):57–62 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/ptol20208205157>

36. Ebzeeva E.Yu., Mironova E.V., Krotkova I.F., Ostroumova O.D., De V.A. The new coronavirus infection followed by damage to the heart, lungs, skin and kidneys. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya* 2021;14(1):104–110 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/kardio202114011104>

37. Argulian E., Sud K., Vogel B., Bohra Ch., Garg V.P., Talebi S., Lerakis S., Narula J. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients with COVID-19 Infection. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2020; 13(11):2459–2461. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.010>

38. Gumerov R.M., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Rakhimova R.F., Musin T.I., Zagidullin S.Z., Pushkareva A.E., Plotnikova M.R., Ishmetov V.S., Pavlov V.N., Motloch L.J., Zagidullin N.S. Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(2S):4456 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021->

4456

39. Stefanini G.G., Montorfano M., Trabattoni D., Andreini D., Ferrante G., Ancona M., Metra M., Curello S., Maffeo D., Pero G., Cacucci M., Assanelli E., Bellini B., Russo F., Ielasi A., Tespili M., Danzi G.B., Vandoni P., Bollati M., Barbieri L., Oreglia J., Lettieri C., Cremonesi A., Carugo S., Reimers B., Condorelli G., Chieffo A. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients With COVID-19: Clinical and Angiographic. *Circulation* 2020; 141 (25):2113–2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>
40. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A., Yatskar L., Harari R., Shah B., Harari R., Shah B., Ibrahim H., Friedman G.H., Thompson C., Alviar C.L., Chadow H.L., Fishman G.I., Reynolds R., Keller N., Hochman J.S. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 – A Case Series. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(25):2478–2480. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
41. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID - 2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58(7):1131–1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
42. Shlyakhto E.V., Parmon E.V., Bergardt E.R., Zhabina E.S. Features of electrocardiographic changes in non-coronogenic syndromes in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(7):194–200 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4019>
43. Karpunina N.S., Khlynova O.V., Shumovich I.V. Heart injury in COVID-19: immediate and long-term follow-up. *Perm Medical Journal* 2021; 38(3):48–60 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/pmj38348-60>
44. Petrikov S.S., Ivannikov A.A., Vasilchenko M.K., Esaulenko A.N., Alidzhanova K.G. COVID-19 and Cardiovascular System: Pathophysiology, Pathomorphology, Complications, Long-Term Prognosis. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"* 2021; 10(1):14–26. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26>
45. Savchenko S.V., Lamanov A.N., Novoselov V.P., Gritsinger V.A., Miguel M.A., Novikov A.I.. Morphological changes in the heart and blood vessels under new coronavirus infection (COVID-19). *Journal of forensic medicine* 2021; 10(2):40–44 (in Russian).
46. Moderato L., Monello A., Lazzeroni D., Binno S., Giacalone R., Ferraro S., Piepoli M.F., Villani G.Q. Takotsubo syndrome during SARS-CoV-2 pneumonia: a possible cardiovascular complication. *G. Ital. Cardiol. (Rome)* 2020; 21(6):417–420 (in Italy). <https://doi.org/10.1714/3359.33323>
47. Kazantseva L.S., Bryleva L.I., Tatarnikov A.N., Kazantsev V.N., Veselova E.V., Shapovalov K.G. Multisystemic inflammatory syndrome associated with novel coronavirus infection (COVID-19) in children. *The Transbaikalian Medical Bulletin* 2021; (2):127–136 (in Russian). [https://doi.org/10.52485/19986173\\_2021\\_2\\_127](https://doi.org/10.52485/19986173_2021_2_127)
48. Ramcharan T., Nolan O., Lai Ch.Y., Prabhu N., Krishnamurthy R., Richter A.G., Jyothish D., Kanthimathinathan H.K., Welch S.B., Hackett S., Al-Abadi E., Scholefield B.R., Chikermane A. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporarily Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr. Cardiol.* 2020; 41(7):1391–1401. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>
49. Griбанov V.P., Kirillov A.S., Vavilov I.A., Ozerova E.D., Lomaichikov V.V. Acute pericarditis in patient with COVID-19: pre-hospital and in-hospital follow-up stages. *Medical alphabet* 2021; 1(11):60–64 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-11-60-64>
50. O'Gallagher K., Kanyal R., Sado D., Byrne J. COVID-19 Myopericarditis. American College of Cardiology (ACC); 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/09/25/17/22/covid-19-myopericarditis>
51. Hamadeh A., Aldujeli A., Briedis K., Klinikos K., Tecson K.M., Sanchez K.J., Al-Dujeili M., Al-Obeidi A., Díez J.L., Žaliūnas R., Stoler R., McCullough P.A. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2020; 131:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.063>
52. Shlyakhto E.V., Conradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boitsov S.A., Villevalde S.V., Grigorieva N.Y., Dulyakov D.V., Zvartau N.E., Koziołova N.A., Lebedev D.S., Malchikova S.V., Medvedeva E.A., Mikhailov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Y.A., Pavlova T.V., Pevzner D.V., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sitnikova M.Y., Solovieva A.E., Tarlovskaya E.I., Trukshina M.A., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khripun A.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Yavelov I.S., Yakovlev A.N. Guidelines for diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(3):3801 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
53. Zhang L., Fan Y., Lu Z. Experiences and lesson strategies for cardiology from the COVID-19 outbreak in Wuhan, China, by 'on the scene' cardiologists. *Eur. Heart J.* 2020; 41(19):1788–1790. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa266>
54. Jing Z-C., Zhu H-D., Yan X-W., Chai W-Z., Zhang S. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Eur. Heart J.* 2020; 41(19):1791–1794. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-8-11-3>
55. Zeng J., Huang J., Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6):1111–1113. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05993-9>
56. Courand P-Y., Harbaoui B., Bonnet M., Lantelme P. Spontaneous Coronary Artery Dissection in a Patient With COVID-19. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020; 13(12):107–108. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.006>



57. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(11):1375–1384. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>

58. Chieffo A., Stefanini G.G., Price S. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic. *Eur. Heart J.* 2020; 41(19):1839–1851. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa381>

59. Prevention, diagnosis and treatment of emerging coronavirus infection (COVID-19). Version 11. Provisional guidelines (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 7 May 2021). Available at: <http://nasci.ru/?id=40123>

60. Namitokov A.M., Ishevskaya O.P., Fetisova V.I., Kosmacheva E.D., Porkhanov V.A. Diagnosis and treatment of acute coronary syndrome during the novel coronavirus infection COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(4):3854 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3854>

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

**Юлия Викторовна Вахненко**, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gen-45@rambler.ru

**Yulia V. Vakhnenko**, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: gen-45@rambler.ru

**Александр Владимирович Коротких**, главный врач Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kkh@amarsma.su

**Aleksandr V. Korotkikh**, MD, Chief Medical Officer of the Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; e-mail: kkh@amarsma.su

**Екатерина Альбертовна Багдасарян**, заместитель главного врача по лечебной работе Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zamlech.kkh@amarsma.su

**Ekaterina A. Bagdasaryan**, MD, Deputy Chief Physician for Medical Work of the Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; e-mail: zamlech.kkh@amarsma.su

---

Поступила 20.08.2021  
Принята к печати 15.09.2021

Received August 20, 2021  
Accepted September 15, 2021

---

УДК 616.002.182:616-07.756.8(048.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-146-157

## ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ САРКОИДОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.А.Игнатьева

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Саркоидоз представляет значимую социальную и медицинскую проблему. Диагноз основывается на совместимости клинической картины, гистологических данных о гранулематозном воспалении, исключении альтернативных заболеваний и доказательствах системного поражения. Для саркоидоза не существует «золотого» диагностического стандарта. **Цель.** Обзор последних мировых литературных данных о возможностях современной лучевой диагностики саркоидоза. **Материалы и методы.** В обзоре обобщены данные литературных источников, опубликованных преимущественно за последние пять лет в PubMed и eLibrary. А также по необходимости были включены и более ранние публикации. **Результаты.** В литературном обзоре рассмотрены современные методы медицинской визуализации, используемые для диагностики саркоидоза, позволяющие в некоторых случаях избежать биопсии. В первую очередь это рентгенологические методы. На сегодняшний день определяющую роль в диагностике и мониторинге саркоидоза играет мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения с трехмерной визуализацией, как метод с наибольшей чувствительностью. Применение магнитно-резонансной томографии и низкодозовой компьютерной томографии недостаточно изучено у пациентов с саркоидозом. Количественные методики компьютерной томографии и радиомика только частично были протестированы при саркоидозе. **Заключение.** Визуализация саркоидоза – предмет большого количества публикаций, в которых дается подробное описание методик рентгенографии и компьютерной томографии. Тем не менее, несмотря на введение новых компьютеризированных инструментов для анализа визуализации грудной клетки, традиционные рентгенологические методики всё еще сохраняют важную роль, как в диагностической, так и в прогностической оценке изменений, характерных для саркоидоза.

*Ключевые слова:* саркоидоз, рентгенография, компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография, радиомика.

## RESOURCES OF MODERN RADIATION DIAGNOSTICS OF SARCOIDOSIS (REVIEW)

E.A.Ignat'eva

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

**SUMMARY. Introduction.** Sarcoidosis is a significant social and medical problem. Diagnosis is based on consistency of the clinical picture, histological evidence of granulomatous inflammation, exclusion of alternative diseases, and evidence of systemic involvement. There is no “gold” diagnostic standard for sarcoidosis. **Aim.** Review of the latest world literature data on the possibilities of modern radiation diagnosis of sarcoidosis. **Materials and methods.** The review summarizes data from literature published mainly over the past five years in PubMed and eLibrary. Earlier publications were also included as necessary. **Results.** In the literature review, modern medical imaging methods used to diagnose sarcoidosis, which in some cases can avoid biopsy, are considered. First of all, these are X-ray methods. Today, high-resolution multispiral computed tomography with three-dimensional imaging, as the method with the highest sensitivity, plays a decisive role in the diagnosis and monitoring of sarcoidosis. The use of magnetic resonance imaging and low-dose computed tomography is not well understood in patients with sarcoidosis. Quantitative computed tomography and radiomics techniques

### Контактная информация

Елена Александровна Игнатьева, аспирант лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, врач-рентгенолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; E-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

### Correspondence should be addressed to

Elena A. Ignat'eva, MD, Postgraduate Student of the Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Roentgenologist, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

### Для цитирования:

Игнатьева Е.А. Возможности современной лучевой диагностики саркоидоза (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.146–157. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-146-157

### For citation:

Ignat'eva E.A. Resources of modern radiation diagnostics of sarcoidosis (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):146–157 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-146-157

have only been partially tested in sarcoidosis. Conclusion. The imaging of sarcoidosis is the subject of a large number of publications that provide detailed descriptions of X-ray and computed tomography techniques. Nevertheless, despite the introduction of new computerized tools for the analysis of chest imaging, traditional X-ray techniques still remain an important role in both the diagnostic and prognostic assessment of changes characteristic of sarcoidosis.

*Key words:* sarcoidosis, radiography, computed tomography, multispiral computed tomography, radiomics.

На сегодняшний день саркоидоз рассматривается как фенотипически гетерогенное мультисистемное доброкачественное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, отличительным морфологическим признаком которого является наличие эпителиоидноклеточной неказеозной гранулемы в одном или нескольких органах [1–3].

Саркоидоз широко распространён во всём мире. Сведения об эпидемиологии саркоидоза разнообразны, наиболее часто заболевание встречается в государствах с развитой системой здравоохранения. Ежегодная заболеваемость саркоидозом среди взрослого населения значительно варьируется в зависимости от этнических групп. Частота встречаемости в разных странах от 2,3 до 17,8 случаев на 100 000 и распространённости от 2,17 до 160 случаев на 100 000 [4–7]. В России заболеваемость саркоидозом оценивается на уровне 3–4 случая на 100 000 населения в год. Распространённость варьирует от 5,8 до 47 на 100 000 [8].

При саркоидозе потенциально могут быть поражены практически все органы и ткани человеческого организма, но в 90% случаях патологический процесс развивается в паренхиме легких и/или внутригрудных лимфатических узлах [9–11]. Клинические проявления саркоидоза и степень их выраженности весьма разнообразны [11]. Характерной особенностью является высокая частота морфологических изменений во внутренних органах при редких их клинических проявлениях. Симптоматика саркоидоза отличается в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, типа начала заболевания и органа поражения [12].

Определяющую роль в диагностике саркоидоза играют методы медицинской визуализации, которые включают в себя традиционные рентгенологические методики (скрининговая флюорография и обзорная рентгенография в двух проекциях), компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), радионуклидные методы, ультразвуковое исследование, в том числе эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией лимфатических узлов [13]. В первую очередь, востребованы технически простые и экономически выгодные методы, такие как флюорография и обзорная рентгенография.

Наиболее характерным является увеличение лимфатических узлов всех групп средостения и корней лёгких, которое отмечается в 50–80% случаев. Лимфаденопатия проявляется двусторонним симметричным полициклическим расширением тени средостения и корней лёгких. Реже встречается субкаринальная локализация (21%), переднее средостение (16%) и заднее

средостение (2%). Изолированное увеличение паратрахеальных или субкаринальных лимфатических узлов является исключительным [14]. Лимфатические узлы шаровидной или овоидной формы, структура их однородна, размеры варьируют от минимальных до массивных и имеют тенденцию быть наибольшими при первичном обращении, с постепенным уменьшением, в большинстве случаев приводящим к полному регрессу в течение 2 лет.

Изначально одностороннее увеличение лимфатических узлов обычно становится двусторонним в течение 3 месяцев [15]. Значительно увеличенные лимфатические узлы могут приводить к внешней компрессии бронхов, в связи с этим в легких могут появиться участки гиповентиляции и даже ателектазы. При хроническом течении саркоидоза более чем в 20% случаев после 10 лет заболевания наблюдается кальцификация лимфатических узлов. Кальцинаты в лимфатических узлах имеют вид множественных двусторонних неправильной формы включений высокой плотности. Обычная рентгенография позволяет выявить кальцинаты у 5% больных, КТ – примерно у половины пациентов. В большинстве случаев кальцинирование носит глыбчатый характер [18]. Скорлупообразный тип отложения кальция встречается редко, характерен для силикоза. Кальцификации узелков с рисунком «сахарной пудры» представляют собой еще одну характерную находку саркоидоза, представленную наличием аморфных кальцификатов в увеличенном лимфатическом узле [16].

Использование мультиспиральной КТ (МСКТ) высокого разрешения с толщиной срезов 0,6–1,25 мм позволяет выполнять многоплоскостные реконструкции с использованием методов постобработки: проекции максимальной интенсивности улучшают обнаружение и анализ распределения микроочаговых структур, проекции минимальной интенсивности улучшают обнаружение участков повышенной и пониженной плотности. Дополнительное сканирование в конце выдоха информативно для выявления «воздушных ловушек», появление которых объясняется задержкой воздуха, которая отражает поражение мелких дыхательных путей вследствие распределения гранулём. Введение контрастных веществ позволяет детально распознать лимфаденопатию. По сравнению с обычной рентгенографией, МСКТ позволяет более точно охарактеризовать локализацию и распространённость изменений по отношению к структурам вторичной легочной дольки. Вместе с тем, многодетекторные КТ увеличивают радиационную нагрузку, которая должна оставаться на «разумно достижимом низком уровне» [15]. При выявлении атипичных рентгенологических проявлений саркоидоза

диагностическая значимость КТ существенно повышается. Данные КТ-исследований в динамике позволяют лучше контролировать течение болезни и результат проводимой терапии [17].

Различают следующие основные паттерны изменений легочной паренхимы при саркоидозе [18]:

- узелки (в том числе локальные плевральные утолщения);
- утолщение центрального перибронховаскулярного интерстиция;
- паренхиматозные тяжи;
- зоны консолидации и «матового стекла»;
- линейные или ретикулярные затемнения (утолщение и уплотнение междольковых септ, структур внутривдолькового интерстиция и несептальные линейные затемнения, не имеющие четкой топографической характеристики);
- бронхоэктазы, «сотовое легкое» и другие типы кистозных изменений (отдельные кисты, буллы);
- локальная эмфизема и нарушение легочной архитектоники.

Наиболее частыми рентгенологическими проявлениями саркоидоза легких являются узелки (очаги), которые обнаруживаются у 80-100% больных. Наличие узелков может быть единственным проявлением поражения легочной паренхимы у трети пациентов [18]. Морфологически узелки представлены скоплениями воспалительных гранул в легочном интерстиции, иногда с перибронхиальным фиброзом [17]. Как правило, они имеют размеры от 1 до 10 мм в диаметре и плохо очерченные контуры. Эффективность обнаружения микроузелков, их топографического распределения возрастает при КТ с использованием проекции максимальной интенсивности. Более крупные (10-30 мм) очаги – фокусы – имеют чаще всего неровный контур. Узелки распределяются неравномерно вдоль путей лимфатического оттока, с тенденцией к локализации в центральном интерстиции. Они визуализируются, в основном, субплеврально вокруг бронхососудистых пучков и по ходу междольковых септ в виде четкообразных утолщений. Лимфатические пути в легочной ткани более плотно расположены в верхних отделах легких, поэтому вовлечение базальных отделов в типичных случаях узелкового паттерна при саркоидозе незначительно [16, 19].

Узелки может окружать малоинтенсивное затемнение – «хало», изменения могут сопровождаться образованием полостей [20]. Полостные поражения при саркоидозе предположительно возникают в результате ишемического некроза или ангиита. Сообщаемая частота полостных поражений от 3,4 до 6,8%. Условно выделяют 2 полостные формы торакального саркоидоза – первично-полостную и некротический саркоидный гранулематоз. Не исключается фиброзно-кистозная (тракционная) форма при саркоидозе IV стадии [21]. Согласно серии исследований S.Hours et al. [22], полостные поражения представляют

собой тонкостенные кисты или полости с толстыми стенками, развивающиеся внутри узелков или уплотнений. Полостные поражения различаются по размеру, чаще бывают множественными и двусторонними, могут осложняться пневмотораксом. Обычно они возникают у пациентов с тяжелым и активным саркоидозом [15].

Изменения, при которых очаги округлой формы, размером 10-20 мм (крайне редко – более 30 мм), с неровным контуром, окружены отдельными и сливающимися узелками меньшего диаметра, получили название «саркоидная галактика». Обычно они не бывают единичными, как правило, множественные, располагаются по ходу бронхососудистых пучков или субплеврально, в 99% случаев сопровождаются значительным увеличением внутригрудных лимфатических узлов [18].

Признак «саркоидного кластера» впервые описан I.Herráz Ortega et al. [16], характеризуется скоплением небольших точечных узелков на периферии легких. Поражение интерстициальной ткани легких визуализируется консолидированными областями затемнения с неровным контуром и непротрачиваемым легочным рисунком. Консолидации могут быть округлыми по форме. Конгломераты узелков, превышающие размер крупных очагов (более 30 мм), представляют собой множественные слившиеся гранулемы, выполняющие пространства между легочными сосудами и междольковыми септами. В случае перибронхиальной локализации конгломератов просвет бронха остается хорошо различимым (симптом «воздушной бронхографии»). Уменьшение диаметра бронха свидетельствует о воспалительном утолщении его стенки либо о сдавлении воспалительным перибронхиальным инфильтратом или увеличенным лимфатическим узлом. Расширение просвета бронхов на фоне консолидации свидетельствует о фиброзных перибронхиальных изменениях, нарушении эластических свойств легочной ткани [18]. Множественные двусторонние конгломераты периферической локализации различной степени гомогенности приходится дифференцировать с опухолями или организуемой пневмонией. Дифференциально-диагностическим критерием может служить их быстрое появление и обратимость на фоне стероидной терапии.

Межальвеолярные перегородки в норме не видны при КТ, допустимы единичные междольковые септы. При поражении легочной ткани количество видимых междольковых перегородок увеличивается вследствие неравномерного их утолщения, что очень часто (в 89%) сопутствует узелковому паттерну интерстициальных изменений [18]. Септальные и несептальные линии характеризуют паттерн ретикулярных (линейных, сетчатых) уплотнений легочной паренхимы.

Снижение пневматизации лёгочной ткани по типу «матового стекла» при саркоидозе встречается в 16-83%. Морфология этого явления представляет собой множественные гранулемы, располагающиеся преимущественно вокруг мелких легочных сосудов, а также в

межалвеолярных перегородках, при этом последние могут быть утолщены, что создаёт картину равномерного малоинтенсивного затемнения лёгочного интерстиция, на фоне которого прослеживается лёгочный рисунок. Такие изменения не всегда могут быть проявлениями альвеолита, аналогичную рентгенологическую картину даёт и лёгочный фиброз. «Матовое стекло» потенциально обратимый паттерн при условии недлительного анамнеза заболевания и отсутствия явных рентгенологических признаков фиброза. Зоны «матового стекла», консолидации и утолщение перибронховаскулярного интерстиция имеют тенденцию эволюционировать в фиброзные изменения разного типа: с нарушением легочной архитектоники, с формированием «сотового легкого», эмфизематозных изменений, тракционных бронхоэктазов, паренхиматозных тяжей в различных комбинациях [17, 18]. Гранулёмы, локализующиеся в перибронхиальной, периваскулярной ткани лёгкого, в стенке вторичной дольки, а также в субплевральных зонах, по мере развития заболевания регрессируют или фиброзируются [9]. Процесс фиброзирования не затрагивает капиллярно-альвеолярный барьер, поэтому процесс оксигенации в легких не нарушается, и пациенты длительное время могут не отмечать ухудшения самочувствия [23].

К характерным признакам лёгочного фиброза при проведении традиционной рентгенографии относят: уменьшение объема верхних и средних легочных полей за счет фиброзных изменений, корни легких малоструктурны или бесструктурны, лимфатические узлы не увеличены (могут сохраняться обызвествления в них), лёгочный рисунок выражено деформирован в прикорневых отделах верхних и средних легочных полях с обеих сторон [23].

Признаками фиброза легких при КТ могут быть: нарушение легочной архитектоники (смещение или выраженная деформация междолевых щелей и междольковых септ, выраженное нарушение хода бронхососудистых пучков и ретракция корня кзади), образование паренхиматозных тяжей (грубые широкие линии длиной от 2 до 5 см, исходящие из толщи легочной паренхимы и имеющие связь с плеврой), тракционные бронхоэктазы и бронхиолоэктазы, кистозные изменения (соответствующие «сотовому легкому», а также отдельные кисты и буллы) и парацирротическая эмфизема [17, 24]. Формирующийся лёгочный фиброз может значительно изменить ход бронхов, стенозируя их просветы, что в дальнейшем приводит к образованию ателектазов, которые встречаются чаще у пациентов старше 50 лет [17, 24].

Широкий комплекс постпроцессинга МСКТ (MPR, Inv.MIP, 3D-рендеринг) позволяет детально изучить поражения костальной и диафрагмальной плевры при саркоидозе [25]. Визуализация плевральных изменений при саркоидозе осуществляется путём анализа традиционного сканирования в аксиальной плоскости, с по-

мощью поверхностного рендеринга (SSD) оценивается наружная плевральная поверхность, по средствам объемного рендеринга (VR) – внутренняя плевральная поверхность в глубине объема [25].

Изменения плевры при саркоидозе могут быть самыми разнообразными. В первую очередь, это плевральные выпоты, среди них более редко встречаются геморрагический плеврит и хилоторакс. Для поражения плевры характерно развитие выпота воспалительного, невоспалительного, геморрагического или хилезного характера пневмоторакса, фиброзных плевральных наслоений, кальциноза плевры. Существует точка зрения, что последствием геморрагического плеврита может быть кальциноз плевры [18, 25–27].

При помощи МСКТ появилась возможность дифференцировать обратимые поражения от необратимых. Узелки или перибронховаскулярные утолщения могут подвергаться обратному развитию спонтанно или в результате лечения, чаще обратимы частично. Такие изменения как трансформация по типу «сотового лёгкого», тракционные бронхоэктазы и буллы считаются необратимыми [28].

КТ позволяет выявить признаки легочной гипертензии, к которым относятся дилатация легочного ствола более 29 мм в диаметре и дилатация правой и левой легочных артерий [16, 29].

С помощью современных методов компьютерного анализа томографических срезов появилась возможность измерить толщину бронхиальной стенки на протяжении бронха (до 6 порядка) и площадь сечения бронхов, что позволяет отдифференцировать неизменные бронхи от бронхов с признаками воспаления [30, 31].

Однако в изучении нарушений проходимости малых дыхательных путей большее значение имеет анализ не самих бронхов, а последствий их изменения в виде нарушений воздухонаполненности [32]. Изменения варьируют от единичных «воздушных ловушек», локальных зон гиперинфляции, до выраженной «мозаичной» вентиляции вследствие чередования в ткани лёгких участков с различной воздухонаполненностью. Сканирование в экспираторной фазе выявляет нарушения вентиляции наиболее ярко [32]. Анализ аксиальных сканов КТ позволяет определить нарушения вентиляционной функции лёгких. Оценка суммарной денситометрической плотности получаемых изображений с дальнейшей оценкой разницы между денситометрической плотностью в инспираторную и экспираторную фазы сканирования позволяет судить о степени нарушения вентиляции. Для проведения количественных измерений выделяется определённый денситометрический диапазон, в котором проводятся денситометрические измерения, он отличается у разных исследователей от -850, -900 до -950 [33].

Для оценки функционального состояния лёгких в ряде исследований применялось цветовое картирование. Для данного метода необходимо определить не-

сколько диапазонов плотностей, соответствующих плотности воздуха, плотности легочной ткани и плотности фиброзных изменений [34]. С модернизацией информационных технологий появилась возможность трехмерного моделирования в КТ. Специализированная автоматизированная программа оценивает толщину стенки бронха, объем, диаметр и площадь просвета. Построение трехмерных моделей легких основывается на разнице денситометрической плотности анатомических структур. Программа способна выделить из большого количества цифровых данных область интереса в объемном её представлении. В пульмонологической практике значимость использования трехмерных моделей определяет возможность подробной демонстрации различных объёмных образований в легочной ткани. Трехмерная визуализация нарушений легочной вентиляции различного генеза, в том числе и при заболеваниях с поражением малых дыхательных путей, набирает всё большую популярность [35].

Трехмерное моделирование анализирует весь объем полученных КТ сканов (от верхушек легких до диафрагмы), производит не только визуальную, но и количественную оценку нарушений воздухонаполненности как в фазу максимального вдоха, так и в фазу максимального выдоха.

МСКТ определяет возможность прогностической оценки для пациентов с саркоидозом. Некоторые исследования объединили результаты МСКТ и физиологические переменные, которые независимо друг от друга могут прогнозировать течение болезни. B.S.Erdal et al. [36] оценивали тяжесть поражения легких у пациентов с саркоидозом с помощью КТ. Они разработали программу, определяющую степень поражения легких, которая объективно количественно определяла распространенность поражения, установили корреляцию с показателями функции внешнего дыхания (FVC, TLC и DLCO) ( $p < 0,0001$  для всех сравнений).

S.L. Walsh et al. [37] предложили интегрированную клинко-радиологическую систему стадирования для быстрого прогнозирования риска саркоидоза, используя CPI (Composite Physiologic Index) – индекс переменных функции легких, который коррелирует со степенью интерстициального заболевания и измерениями МСКТ – степенью фиброза и отношения диаметра легочной артерии к диаметру восходящей аорты. Показатели были объединены в алгоритм стадирования, который оказался наиболее информативным для прогнозирования смертности, чем любая отдельная переменная по отдельности.

В исследовании T.Urbankowski et al. [38] вовлечение легких при саркоидозе оценивалось с использованием программного обеспечения с открытым исходным кодом (OsiriX Lite) для количественной оценки характеристик КТ. Они продемонстрировали, что CT-QI (количественные показатели, полученные с помощью КТ) значительно различались у пациентов с

разными стадиями саркоидоза, в частности, значение SDLR (стандартное отклонение радиоплотности легких) было значительно выше у пациентов с фиброзом легких. Более того, CT-QI коррелировал с FVC, FEV1 и TLC (общей емкостью легких). Несмотря на возможность выявления субклинических заболеваний легких и отличную корреляцию с функциональными тестами, прогностические возможности предложенных подходов не оценивались.

Значимость радиомики (термин «радиомика» относится к процессу извлечения количественных характеристик из радиологических изображений) при саркоидозе оценили только в одном исследовании. S.M.Ryan et al. [39] применили радиомические измерения, полученные при КТ высокого разрешения (КТВР) у 73 пациентов с саркоидозом, и сравнили их с функциональными тестами. Они обнаружили, что радиомные показатели значительно различались между пациентами с саркоидозом и здоровыми людьми из контрольной группы, а также достоверно коррелировали с данными функциональных методов исследования, оказавшись лучшими предикторами функциональных нарушений по сравнению с системой стадий Скаддинга.

Несмотря на ключевую роль КТВР в диагностике саркоидоза, воздействие ионизирующего излучения все еще представляет собой важный предел этого метода, который следует принимать во внимание, особенно у молодых пациентов и тех, кому требуются повторные исследования. Одним из основных рисков, связанных с радиационным воздействием, является развитие радиационно-индуцированного рака, который зависит от эффективной дозы, измеренной в зивертах (Зв). Пациенты, которые проходят ежегодную КТ грудной клетки, могут накопить более 100 мЗв облучения за свою жизнь [40, 41]. Последние достижения в технологии КТ привели к значительному снижению дозы ионизирующего излучения, благодаря внедрению низкодозовой КТ с дозой облучения от 1 до 2 мЗв и КТ сверхнизкой дозы (ULDCT) с дозой облучения  $< 1$  мЗв [42].

МРТ – метод визуализации без излучения, когда-то считавшийся неадекватным для оценки заболеваний легких из-за плохого отношения сигнал/шум (SNR) и длительного времени сканирования, стал альтернативным методом в оценке многих заболеваний легких у детей и взрослых. Последние достижения, включая параллельную визуализацию, фазовые катушки с несколькими матрицами и методы сверхкороткого времени эхо-сигнала, привели к более высокому качеству изображения и более короткому времени сканирования – рекомендуемый стандартный протокол МРТ грудной клетки занимает около 15 минут [41, 43, 44].

T2-взвешенная визуализация чрезвычайно полезна при оценке интерстициальных заболеваний лёгких, при которых чередуются воспалительные и фиброзные изменения. Воспалительные изменения, обычно про-

являющиеся как острый альвеолит, связаны с высоким содержанием воды в тканях и, следовательно, выглядят как области с высокой интенсивностью сигнала, тогда как поражения с преобладанием фиброза будут гипоинтенсивными [43]. T2-взвешенная последовательность HASTE может демонстрировать также другие виды легочных инфильтратов, которые проявляются в виде гиперинтенсивных участков, контрастирующих на темном фоне нормальной паренхимы легких, включая скопление слизи и жидкости и воспалительное утолщение бронхов. После T2-HASTE выполняется T1-взвешенная последовательность (в аксиальной плоскости) с использованием трехмерных (3D) последовательностей градиентных эхо-сигналов (GRE) [43]. Эта последовательность особенно подходит для оценки средостения и для оценки объемных консолидаций и больших участков фиброза на вдохе, а также для обнаружения задержанного воздуха на выдохе [45]. Кроме того, должна быть получена установившаяся последовательность GRE со свободной прецессией, которая обеспечивает более короткое эхо и время сбора данных, более низкую чувствительность к артефактам движения и смешанное взвешивание контраста T2/T1. Помимо выявления легочного фиброза, матового стекла и тракционных бронхоэктазов, TrueFISP – чувствительный к потоку «белой крови» – демонстрирует высокую точность в обнаружении тромбоемболии легочной артерии [43]. Наконец, должны быть включены последовательности с контрастным усилением, обычно 3D-GRE, взвешенные по T1, для более четкой оценки сосудистых и прикорневых структур, плевры и твердых узелков или новообразований. Последовательности с контрастным усилением также чрезвычайно полезны – как правило, раннее усиление является индикатором активного заболевания, тогда как позднее усиление коррелирует с фиброзными аномалиями [43].

J.H.Chung et al. [45] были первыми, которые сравнили КТВР с МРТ при легочном саркоидозе, используя многопоследовательный подход. D.Brady et al. [46] оценили полезность МРТ с поздним усилением при саркоидозе, используя специфическую сегментированную последовательность импульсов turboFLASH со временем инверсии (TI), индивидуально выбранным для обнуления сигнала пула легочной артериальной крови после введения контрастного вещества. Они обнаружили, что МРТ с поздним усилением правильно идентифицировала всех пациентов с фиброзными изменениями при саркоидозе и, более того, она значительно коррелировала с КТВР по его степени (с коэффициентом корреляции Спирмена 0,84).

Другое возможное применение МРТ – оценка саркоидоза у детей, где использование ионизирующего излучения должно быть сведено к минимуму. S.V.Gorkem et al. [47] показали, что не было статистически значимой разницы между быстрыми последовательностями МРТ легких (со средним общим временем 10±3 мин) и КТ при обнаружении торакальных результатов

( $p=0,1336$ , 95% CI).

МРТ позволяет достаточно точно обнаружить небольшое увеличение и некроз в лимфатических узлах средостения, что помогает в дифференциальной диагностике саркоидоза с туберкулезом [43]. Кроме того, был описан характерный признак МРТ для диагностики лимфатических узлов при саркоидозе. «Признак темных лимфатических узлов» определяется как внутренняя гипоинтенсивная область с периферической гиперинтенсивностью в пределах средостенных и/или прикорневых лимфатических узлов (относительно паравerteбральной мышцы) на изображениях T2-FSE (BLADE) и постгадолиниевых 3D-GRE (VIBE). Этот признак присутствовал почти у 49% пациентов с саркоидозом [45].

Сцинтиграфические методы исследования (перфузионная пульмоноскантинграфия с MMA-Tc-99m и позитивная пульмоноскантинграфия с цитратом Ga-67) информативны в оценке нарушения микроциркуляции легких и функции лимфатических узлов, позволяют судить о локализации, распространенности и активности воспалительного процесса, определяют фазу заболевания [48]. Положительный результат пневмосцинтиграфии с цитратом Ga-67 всё же нельзя считать диагностическим критерием саркоидоза, так как повышенное накопление изотопа в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах возможно при онкологических процессах, воспалительных заболеваниях и других гранулематозах, в том числе при туберкулезе [48].

Одним из самых информативных в ядерной медицине является относительно новый метод лучевой диагностики – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). ПЭТ/КТ не входит в стандартное обследование саркоидоза, но может оценивать воспалительную активность, обнаруживать внелегочные проявления заболевания, такие как поражение сердца, и оценивать реакцию на лечение. Из-за высокой стоимости и значительной дозы облучения данный метод не принят для первоначального исследования или скрининга. ПЭТ/КТ не способна отличить воспалительную лимфаденопатию от опухолевой, поэтому при случайно обнаруженной внутригрудной лимфаденопатии невозможно дифференцировать увеличенные лимфатические узлы при саркоидозе от лимфомы. Вместе с тем ПЭТ/КТ может способствовать выбору наилучшего места для биопсии, обнаруживая наиболее доступные гиперметаболические поражения. ПЭТ/КТ в силах предоставить ценную диагностическую информацию в случае необъяснимых симптомов у пациента с внелегочным поражением при саркоидозе. Изучение саркоидоза с помощью ПЭТ/КТ может способствовать оценке воспалительной активности, распространения заболевания, реакции на лечение, обнаружению неожиданного внелегочного заболевания, выбору лучшего места для биопсии и оценке воспалительной активности сердца [49].

Перспективным методом визуализации лимфатиче-

ских узлов средостения является чрезпищеводное или чрезтрахеобронхиальное ультразвуковое исследование. Методики позволяют наиболее точно определить размеры, структуру и особенности строения лимфатических узлов различных групп средостения. При саркоидозе лимфоузлы хорошо отграничены друг от друга, структура их изоэхогенная или гипоехогенная, кровоток атипичный, в крупных узлах довольно часто присутствуют кровеносные сосуды и септы. Тем не менее, эти признаки не позволяют достоверно определить генез изменений.

Визуализация саркоидоза – предмет большого количества публикаций, в которых подробно описываются возможности рентгенологической диагностики. Тем не менее, несмотря на успехи в методах визуализации грудной клетки и внедрение новых компьютеризированных инструментов для анализа изображений, диагностическая и прогностическая оценка саркоидоза всё еще полагается на рентгенографию. Применение некоторых известных методов диагностики, включая МРТ и КТ с низкой дозой, недостаточно изучено у пациентов с саркоидозом. Другие, более свежие методы, включая количественные методики КТ и радиомику, показавшие свой потенциал в диагностической и прогностической оценке некоторых интерстициальных за-

болеваний лёгких, только частично были протестированы при саркоидозе [41].

Из всего вышеописанного следует, что благодаря применению в диагностике лёгочного саркоидоза современных лучевых методов исследования, открылась возможность более детально изучить характер патологических изменений в лёгких наряду с их количественной оценкой, что позволяет охарактеризовать возможные нарушения функции внешнего дыхания. На сегодняшний день лучевым методам исследования в современной пульмонологии принадлежит особая роль, определяющая диагностическую основу для определения тактики дальнейшего лечения пациентов [41].

#### **Конфликт интересов**

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

#### **Conflict of interest**

*The author declare no conflict of interest*

#### **Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Te H.S., Perlman D.M., Shenoy C., Steinberger D.J., Cogswell R.J., Roukoz H., Peterson E.J., Zhang L., Allen T.L., Bhargava M. Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts // BMC Pulm. Med. 2020. Vol.20. Article number: 155. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01191-x>
2. Ungprasert P., Ryu J.H., Matteson E.L. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sarcoidosis // Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes. 2019. Vol.3, №3. P.358–375. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006>
3. Judson M.A. Environmental risk factors for sarcoidosis // Front. Immunol. 2020. Vol.11. Article number: 1340. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01340>
4. Arkema E.V., Cozier Y.C. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions // Ther. Adv. Chronic Dis. 2018. Vol.9, №11. P.227–240. <https://doi.org/10.1177/2040622318790197>
5. Ungprasert P., Carmona E.M., Utz J.P., Ryu J.H., Crowson C.S., Matteson E.L. Epidemiology of sarcoidosis 1946-2013: A population-based study // Mayo Clin. Proc. 2016. Vol.91, №2. P.183–188. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.024>
6. Hattori T., Konno S., Shijubo N., Ohmichi M., Yamaguchi T., Nishimura M. Resolution rate of pulmonary sarcoidosis and its related factors in a Japanese population // Respirology. 2017. Vol.22, №8. P.1604–1608. <https://doi.org/10.1111/resp.13105>
7. Beghè D., Dall'Asta L., Garavelli C., Pastorelli A.A., Muscarella M., Saccani G., Aiello M., Crisafulli E., Corradi M., Stacchini P., Chetta A., Bertorelli G. Sarcoidosis in an Italian province. Prevalence and environmental risk factors // PLoS One. 2017. Vol.12, №5. Article number: e0176859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176859>
8. Визель А.А. Саркоидоз // Респираторная медицина: руководство: в 2-х т. Т.2 / под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С.268–281.
9. Леншин А.В., Гребенник А.Г., Каракулова О.А. Рентгенологическая структурно-функциональная диагностика саркоидоза органов дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2009. Вып.31. С.36–47.
10. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., Abston E., Bernstein R.C., Blankstein R., Chen E.S., Culver D.A., Drake W., Drent M., Gerke A.K., Ghobrial M., Govender P., Hamzeh N., James W.E., Judson M.A., Kellermeyer L., Knight S., Koth L.L., Poletti V., Raman S.V., Tukey M.H., Westney G.E., Vaughman R.P. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020. Vol.8, №201. P. 26–51. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>
11. Визель А.А. Саркоидоз: этиология, клиника, диагностика и лечение // Казанский медицинский журнал. 2000. №1. С.66–74.



12. Jain R., Yadav D., Puranik N., Guleria R., Jin J.O. Sarcoidosis: causes, diagnosis, clinical features, and treatments // *J. Clin. Med.* 2020. Vol.9, №4. Article number: 1081. <https://doi.org/10.3390/jcm9041081>
13. Саркоидоз. Клинические рекомендации. М., 2019. URL: [https://www.spulmo.ru/download/2020\\_klin\\_rek\\_sarkoidoz\\_final.pdf](https://www.spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf)
14. Lynch J.P. 3rd, Ma Y.L., Koss M.N., White E.S. Pulmonary sarcoidosis // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol.28, №1. P.53–74. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970333>
15. Nunes H., Uzunhan Y., Gille T., Lamberto C., Valeyre D., Brillet P.Y. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol.40, №3. P.750–765. <https://doi.org/10.1183/09031936.00025212>
16. Herráez Ortega I., Alonso Orcajo N., López González L. El "cúmulo sarcoideo". Un nuevo signo en tomografía computarizada de tórax de alta resolución [The "sarcoid cluster sign". A new sign in high resolution chest CT] // *Radiologia.* 2009. Vol.51, Iss.5. P.495–499. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2009.05.003>
17. Akira M., Kozuka T., Inoue Y., Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis // *Chest.* 2005. Vol.127, №1. P. 185–191. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.185>
18. Терпигоров С.А., Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Рентгенологическая семиотика саркоидоза // *Клиническая медицина.* 2008. Т.86, №12. С.13–18.
19. Dhagat P.K., Singh S., Jain M., Singh S.N., Sharma R.K. Thoracic sarcoidosis: Imaging with high resolution computed tomography // *J. Clin. Diagn. Res.* 2017. Vol.11, №2. P.15–18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24165.9459>
20. Gaeta M., Blandino A., Scribano E., Minutoli F., Volta S., Pandolfo I. Computed tomography halo sign in pulmonary nodules: frequency and diagnostic value // *J. Thorac. Imaging.* 1999. Vol.14, №2. P.109–113. <https://doi.org/10.1097/00005382-199904000-00008>
21. Леншин А.В., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Полостные формы торакального саркоидоза (обзор литературы, клиничко-рентгенологические наблюдения) // *Пульмонология.* 2020. Т.30, №6. С.831–841. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-831-841>
22. Hours S., Nunes H., Kambouchner M., Uzunhan Y., Brauner M.W., Valeyre D., Brillet P.Y. Pulmonary cavitory sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis // *Medicine (Baltimore).* 2008. Vol.87, №3. P.142–151. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181775a73>
23. Амосов И.В., Сперанская А.А., Баранова О.П., Яковлева Н.С. Лучевая диагностика фиброзирующего саркоидоза органов дыхания // *REJR.* 2019. Т.9, №4. С.56–67. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-4-56-67>
24. Abehsera M., Valeyre D., Grenier P., Jailliet H., Battesti J.P., Brauner M.W. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function // *Am. J. Roentgenol.* 2000. Vol.174, №6. P.1751–1757. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.6.1741751>
25. Леншин А.В., Перельман Ю.М., Ильин А.В., Игнатъева Е.А. Новые возможности компьютерной томографии в диагностике поражения плевры при саркоидозе // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020. Вып.7. С.17–28. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-17-28>
26. Jha O., Nair V., Talwar D. Hemorrhagic sarcoid pleural effusion: A rare entity // *Lung India.* 2016. Vol.33, №5. P.532–536. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.188975>
27. Rodríguez-Núñez N., Rábade C., Valdés L. Derrame pleural sarcoideo [Sarcoid pleural effusion] // *Med. Clin. (Barc).* 2014. Vol.143, №11. P.502–507 (in Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.031>
28. Ziora D., Jastrzębski D., Labus Ł. Postępy w diagnostyce sarkoidozy płuc [Advances in diagnosis of pulmonary sarcoidosis] // *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012. Vol.80, №4. P.355–364 (in Polish).
29. Guidry C., Fricke R.G., Ram R., Pandey T., Jambhekar K. Imaging of sarcoidosis: A contemporary review // *Radiol. Clin. North Am.* 2016. Vol.54, №3. P.519–534. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2015.12.009>
30. Herth F.J.F., Kirby M., Sieren J., Herth J., Schirm J., Wood S., Schuhmann M. The Modern Art of Reading Computed Tomography Images of the Lungs: Quantitative CT // *Respiration.* 2018. Vol.95, №3. P.8–17. <https://doi.org/10.1159/000480435>
31. Ostridge K., Williams N.P., Kim V., Harden S., Bourne S., Clarke S.C., Aris E., Mesia-Vela S., Devaster J.M., Tuck A., Williams A., Wootton S., Staples K.J., Wilkinson T.M.A. Relationship of CT-quantified emphysema, small airways disease and bronchial wall dimensions with physiological, inflammatory and infective measures in COPD // *Respir. Res.* 2018. Vol.1, №19. Article number: 31. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0734-y>
32. Matsuoka S., Yamashiro T., Washko G.R., Kurihara Y., Nakajima Y., Hatabu H. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease // *Radiographics.* 2010. Vol.30. P.55–66. doi: 10.1148/rg.301095110
33. Bhatt S.P. Imaging Small Airway Disease: Probabilities and Possibilities // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019. Vol.16, №8. P.975–977. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201903-231ED>
34. Ильин А.В., Леншин А.В., Одириев А.Н., Перельман Ю.М. Новый метод лучевой диагностики нарушений вентиляционной функции легких посредством мультиспиральной компьютерной томографии // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013. Вып.47. С.41–47.

35. Nishino M., Washko G.R., Hatabu H. Volumetric expiratory HRCT of the lung: clinical applications // *Thorac. Surg. Clin.* 2010. Vol.20, №1. P.121–127. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2009.12.009>
36. Erdal B.S., Crouser E.D., Yildiz V., King M.A., Patterson A.T., Knopp M.V., Clymer B.D. Quantitative computerized two-point correlation analysis of lung CT scans correlates with pulmonary function in pulmonary sarcoidosis // *Chest.* 2012. Vol.42, №6. P.1589–1597. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2027>
37. Walsh S.L., Wells A.U., Sverzellati N., Keir G.J., Calandriello L., Antoniou K.M., Copley S.J., Devaraj A., Maher T.M., Renzoni E., Nicholson A.G., Hansell D.M. An integrated clinicroadiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol.2, №2. P.123–130. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70276-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70276-5)
38. Urbankowski T., Opoka L., Wojtan P., Krenke R. Assessment of lung involvement in sarcoidosis - the use of an open-source software to quantify data from computed tomography // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2017. Vol.34, №4. P.315–325. <https://doi.org/10.36141/svdld.v34i4.6708>
39. Ryan S.M., Fingerlin T.E., Mroz M., Barkes B., Hamzeh N., Maier L.A., Carlson N.E. Radiomic measures from chest high-resolution computed tomography associated with lung function in sarcoidosis // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol.54, №2. Article number: 1900371. <https://doi.org/10.1183/13993003.00371-2019>
40. Ley S., Fidler L., Schenk H., Durand M., Marras T., Paul N., Shapera S., Mittoo S. Low dose computed tomography of the lung for detection and grading of interstitial lung disease: A systematic simulation study // *Pulmonology.* 2021. Vol.27, №1. P.14–25. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.06.004>
41. Calandriello L., D'Abronzo R., Pasciuto G., Cicchetti G., Del Ciello A., Farchione A., Strappa C., Manfredi R., Larici A.R. Novelties in imaging of thoracic sarcoidosis // *J. Clin. Med.* 2021. Vol.10, №11. Article number: 2222. <https://doi.org/10.3390/jcm10112222>
42. Hata A., Yanagawa M., Honda O., Miyata T., Tomiyama N. Ultra-low-dose chest computed tomography for interstitial lung disease using model-based iterative reconstruction with or without the lung setting // *Medicine (Baltimore).* 2019. Vol.98, №22. Article number: e15936. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015936>
43. Lonzetti L., Zanon M., Pacini G.S., Altmayer S., Martins de Oliveira D., Rubin A.S., Gazzoni F.F., Barros M.C., Hochegger B. Magnetic resonance imaging of interstitial lung diseases: A state-of-the-art review // *Respir. Med.* 2019. Vol.155. P.79–85. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.07.006>
44. Romei C., Turturici L., Tavanti L., Miedema J., Fiorini S., Marletta M., Wielopolski P., Tiddens H., Falaschi F., Ciet P. The use of chest magnetic resonance imaging in interstitial lung disease: a systematic review // *Eur. Respir. Rev.* 2018. Vol.27, №150. Article number: 180062. <https://doi.org/10.1183/16000617.0062-2018>
45. Chung J.H., Little B.P., Forssen A.V., Yong J., Nambu A., Kazlouski D., Puderbach M., Biederer J., Lynch D.A. Proton MRI in the evaluation of pulmonary sarcoidosis: comparison to chest CT // *Eur. J. Radiol.* 2013. Vol.82, №12. P.2378–2385. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.019>
46. Brady D., Lavelle L.P., McEvoy S.H., Murphy D.J., Gallagher A., Gibney B., Butler M.W., Shortt F., McMullan M., Fabre A., Lynch D.A., Abbara S., Donnelly S.C., Dodd J.D. Assessing fibrosis in pulmonary sarcoidosis: late-enhanced MRI compared to anatomic HRCT imaging // *QJM.* 2016. Vol.109, №4. P.257–264. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv200>
47. Gorkem S.B., Köse S., Lee E.Y., Doğanay S., Coskun A.S., Köse M. Thoracic MRI evaluation of sarcoidosis in children // *Pediatr. Pulmonol.* 2017. Vol.52, №4. P.494–499. <https://doi.org/10.1002/ppul.23614>
48. Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М., Авдеев С.Н., Амиров Н.Б., Баранова О.П., Борисов С.Е., Визель И.Ю., Ловачева О.В., Овсянников Н.В., Петров Д.В., Романов В.В., Самсонова М.В., Соловьева И.П., Степанян И.Э., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз) // *Вестник современной клинической медицины.* 2014. Т.7, №5. С.73–81. [https://doi.org/10.20969/vskm.2014.7\(5\).73-81](https://doi.org/10.20969/vskm.2014.7(5).73-81)
49. Barahona Z.D. Cuando solicitar PET/CT en la evaluación de sarcoidosis? [When should a PET/CT be requested in sarcoidosis?] // *Rev. Med. Chil.* 2019. Vol.147, №10. P.1308–1314 (in Spanish). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019001001308>

## REFERENCES

1. Te H.S., Perlman D.M., Shenoy C., Steinberger D.J., Cogswell R.J., Roukoz H., Peterson E.J., Zhang L., Allen T.L., Bhargava M. Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20:155. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01191-x>
2. Ungprasert P., Ryu J.H., Matteson E.L. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sarcoidosis. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes* 2019; 3(3):358–375. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006>
3. Judson M.A. Environmental risk factors for sarcoidosis. *Front. Immunol.* 2020; 11:1340. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01340>
4. Arkema E.V., Cozier Y.C. Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2018; 9(11):227–240. <https://doi.org/10.1177/2040622318790197>

5. Ungprasert P., Carmona E.M., Utz J.P., Ryu J.H., Crowson C.S., Matteson E.L. Epidemiology of sarcoidosis 1946-2013: A population-based study. *Mayo Clin. Proc.* 2016; 91(2):183–188. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.024>
6. Hattori T., Konno S., Shijubo N., Ohmichi M., Yamaguchi T., Nishimura M. Resolution rate of pulmonary sarcoidosis and its related factors in a Japanese population. *Respirology* 2017; 22(8):1604–1608. <https://doi.org/10.1111/resp.13105>
7. Beghè D., Dall'Asta L., Garavelli C., Pastorelli A.A., Muscarella M., Saccani G., Aiello M., Crisafulli E., Corradi M., Stacchini P., Chetta A., Bertorelli G. Sarcoidosis in an Italian province. Prevalence and environmental risk factors. *PLoS One* 2017; 12(5):e0176859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176859>
8. Vizel' AA. Sarcoidosis. In: Chuchalin A.G., editor. Respiratory medicine: manual. Vol.2. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 268–281 (in Russian).
9. Lenshin A.V., Grebennik A.G., Karakulova O.A. Roentgenological structural-functional diagnostics of airway sarcoidosis. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2009; (31): 36–47 (in Russian).
10. Crouser E.D., Maier L.A., Wilson K.C., Bonham C.A., Morgenthau A.S., Patterson K.C., Abston E., Bernstein R.C., Blankstein R., Chen E.S., Culver D.A., Drake W., Drent M., Gerke A.K., Ghobrial M., Govender P., Hamzeh N., James W.E., Judson M.A., Kellermeyer L., Knight S., Koth L.L., Poletti V., Raman S.V., Tukey M.H., Westney G.E., Baughman R.P. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(8):e26–e51. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>
11. Vizel A.A. Sarcoidosis: etiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2000; (1):66–74 (in Russian).
12. Jain R., Yadav D., Puranik N., Guleria R., Jin J.O. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J. Clin. Med.* 2020;9(4):1081. <https://doi.org/10.3390/jcm9041081>
13. Sarcoidosis. Clinical recommendations. Moscow; 2019. Available at: [https://www.spulmo.ru/download/2020\\_klin\\_rek\\_sarkoidoz\\_final.pdf](https://www.spulmo.ru/download/2020_klin_rek_sarkoidoz_final.pdf) (in Russian).
14. Lynch J.P. 3rd, Ma Y.L., Koss M.N., White E.S. Pulmonary sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28(1):53–74. <https://doi.org/10.1055/s-2007-970333>
15. Nunes H., Uzunhan Y., Gille T., Lamberto C., Valeyre D., Brillet P.Y. Imaging of sarcoidosis of the airways and lung parenchyma and correlation with lung function. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(3):750–765. <https://doi.org/10.1183/09031936.00025212>
16. Herráez Ortega I., Alonso Orcajo N., López González L. El "cúmulo sarcoideo". Un nuevo signo en tomografía computarizada de tórax de alta resolución [The "sarcoid cluster sign". A new sign in high resolution chest CT]. *Radiologia* 2009; 51(5):495–499 (in Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.rx.2009.05.003>
17. Akira M., Kozuka T., Inoue Y., Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 127(1):185–191. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.185>
18. Terpigorev SA, Stashuk GA, Dubrova SE. Roentgenological semiotics of sarcoidosis. *Klin. Med. (Mosk).* 2008; 86(12):13–18 (in Russian).
19. Dhagat P.K., Singh S., Jain M., Singh S.N., Sharma R.K. Thoracic Sarcoidosis: Imaging with High Resolution Computed Tomography. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11(2):TC15–TC18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24165.9459>
20. Gaeta M., Blandino A., Scribano E., Minutoli F., Volta S., Pandolfo I. Computed tomography halo sign in pulmonary nodules: frequency and diagnostic value. *J. Thorac. Imaging* 1999; 14(2):109–113. <https://doi.org/10.1097/00005382-199904000-00008>
21. Lenshin A.V., Il'in A.V., Perelman J.M. Cavity forms of thoracic sarcoidosis (literature review, clinical and radiological observations). *Pulmonologiya* 2020;30(6):831–841 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-831-841>
22. Hours S., Nunes H., Kambouchner M., Uzunhan Y., Brauner M.W., Valeyre D., Brillet P.Y. Pulmonary cavity sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87(3):142–151. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181775a73>
23. Amosov I.V., Speranskaia A.A., Baranova O.P., Yakovleva N.S., Zolotnitskaia V.P. Radiological diagnosis of fibrosing sarcoidosis of the respiratory organs. *REJR* 2019; 9(4):56–67 (in Russian). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2019-9-4-56-67>
24. Abehsera M., Valeyre D., Grenier P., Jailliet H., Battesti J.P., Brauner M.W. Sarcoidosis with pulmonary fibrosis: CT patterns and correlation with pulmonary function. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 174(6):1751–1757. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.6.1741751>
25. Lenshin AV, Perelman JM, Il'in AV, Ignat'eva EA. New opportunities of computer tomography in diagnostics of pleural lesion in sarcoidosis. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):17–28 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-17-28>
26. Jha O., Nair V., Talwar D. Hemorrhagic sarcoid pleural effusion: A rare entity. *Lung India* 2016; 33(5):532–536. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.188975>

27. Rodríguez-Núñez N., Rábade C., Valdés L. Derrame pleural sarcoideo [Sarcoid pleural effusion]. *Med. Clin. (Barc)*. 2014; 143(11):502–507 (in Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.031>
28. Ziora D., Jastrzębski D., Labus Ł. Postępy w diagnostyce sarkoidozy płuc [Advances in diagnosis of pulmonary sarcoidosis]. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80(4):355–364 (in Polish).
29. Guidry C., Fricke R.G., Ram R., Pandey T., Jambhekar K. Imaging of Sarcoidosis: A Contemporary Review. *Radiol. Clin. North Am.* 2016; 54(3):519–534. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2015.12.009>
30. Herth F.J.F., Kirby M., Sieren J., Herth J., Schirm J., Wood S., Schuhmann M. The Modern Art of Reading Computed Tomography Images of the Lungs: Quantitative CT. *Respiration* 2018; 95(1):8–17. <https://doi.org/10.1159/000480435>
31. Ostridge K., Williams N.P., Kim V., Harden S., Bourne S., Clarke S.C., Aris E., Mesia-Vela S., Devaster J.M., Tuck A., Williams A., Wootton S., Staples K.J., Wilkinson T.M.A. Relationship of CT-quantified emphysema, small airways disease and bronchial wall dimensions with physiological, inflammatory and infective measures in COPD. *Respir. Res.* 2018; 19(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0734-y>
32. Matsuoka S., Yamashiro T., Washko G.R., Kurihara Y., Nakajima Y., Hatabu H. Quantitative CT assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Radiographics* 2010; 30:55–66. <https://doi.org/10.1148/rg.301095110>
33. Bhatt S.P. Imaging Small Airway Disease: Probabilities and Possibilities. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16(8):975–977. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201903-231ED>
34. Il'in A.V., Lenshin A.V., Odireev A.N., Perelman J.M. New method of x-ray diagnostics of disturbances of lungs ventilation function by multidetector computed tomography. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; (47):40–47 (in Russian).
35. Nishino M., Washko G.R., Hatabu H. Volumetric expiratory HRCT of the lung: clinical applications. *Thorac. Surg. Clin.* 2010; 20(1):121–127, viii-ix. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2009.12.009>
36. Erdal B.S., Crouser E.D., Yildiz V., King M.A., Patterson A.T., Knopp M.V., Clymer B.D. Quantitative computerized two-point correlation analysis of lung CT scans correlates with pulmonary function in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2012; 142(6):1589–1597. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2027>
37. Walsh S.L., Wells A.U., Sverzellati N., Keir G.J., Calandriello L., Antoniou K.M., Copley S.J., Devaraj A., Maher T.M., Renzoni E., Nicholson A.G., Hansell D.M. An integrated clinicroadiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(2):123–130. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70276-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70276-5)
38. Urbankowski T., Opoka L., Wojtan P., Krenke R. Assessment of lung involvement in sarcoidosis - the use of an open-source software to quantify data from computed tomography. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2017; 34(4):315–325. <https://doi.org/10.36141/svdl.v34i4.6708>
39. Ryan S.M., Fingerlin T.E., Mroz M., Barkes B., Hamzeh N., Maier L.A., Carlson N.E. Radiomic measures from chest high-resolution computed tomography associated with lung function in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54(2):1900371. <https://doi.org/10.1183/13993003.00371-2019>
40. Ley S., Fidler L., Schenk H., Durand M., Marras T., Paul N., Shapera S., Mittoo S. Low dose computed tomography of the lung for detection and grading of interstitial lung disease: A systematic simulation study. *Pulmonology* 2021; 27(1):14–25. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.06.004>
41. Calandriello L., D'Abronzo R., Pasciuto G., Cicchetti G., Del Ciello A., Farchione A., Strappa C., Manfredi R., Larici A.R. Novelty in Imaging of Thoracic Sarcoidosis. *J. Clin. Med.* 2021; 10(11):2222. <https://doi.org/10.3390/jcm10112222>
42. Hata A., Yanagawa M., Honda O., Miyata T., Tomiyama N. Ultra-low-dose chest computed tomography for interstitial lung disease using model-based iterative reconstruction with or without the lung setting. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(22):e15936. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015936>
43. Lonzettini L., Zanon M., Pacini G.S., Altmayer S., Martins de Oliveira D., Rubin A.S., Gazzoni F.F., Barros M.C., Hochhegger B. Magnetic resonance imaging of interstitial lung diseases: A state-of-the-art review. *Respir. Med.* 2019; 155:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.07.006>
44. Romei C., Turturici L., Tavanti L., Miedema J., Fiorini S., Marletta M., Wielopolski P., Tiddens H., Falaschi F., Ciet P. The use of chest magnetic resonance imaging in interstitial lung disease: a systematic review. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27(150):180062. <https://doi.org/10.1183/16000617.0062-2018>
45. Chung J.H., Little B.P., Forssen A.V., Yong J., Nambu A., Kazlouski D., Puderbach M., Biederer J., Lynch D.A. Proton MRI in the evaluation of pulmonary sarcoidosis: comparison to chest CT. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82(12):2378–2385. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.019>
46. Brady D., Lavelle L.P., McEvoy S.H., Murphy D.J., Gallagher A., Gibney B., Butler M.W., Shortt F., McMullan M., Fabre A., Lynch D.A., Abbara S., Donnelly S.C., Dodd J.D. Assessing fibrosis in pulmonary sarcoidosis: late-enhanced MRI compared to anatomic HRCT imaging. *QJM* 2016; 109(4):257–264. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcv200>
47. Gorkem S.B., Köse S., Lee E.Y., Doğanay S., Coskun A.S., Köse M. Thoracic MRI evaluation of sarcoidosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(4):494–499. <https://doi.org/10.1002/ppul.23614>

48. Chuchalin A.G., Vizel A.A., Ilkovich M.M., Avdeev S.N., Amirov N.B., Baranova O.P., Borisov S.E., Vizel I.Yu., Lovacheva O.V., Ovsyuannikov N.V., Petrov D.V., Romanov V.V., Samsonova M.V., Solovyeva I.P., Stepanian I.Yu., Tyurin I.E., Cherniayev A.L., Shmelev E.I., Shmeleva N.M. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: summary of federal conciliative clinical recommendations (Part II. Diagnosis, Treatment, Prognosis). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2014; 7(5):73–81 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/vskm.2014.7\(5\).73-81](https://doi.org/10.20969/vskm.2014.7(5).73-81)

49. Barahona ZD. Cuándo solicitar PET/CT en la evaluación de sarcoidosis? [When should a PET/CT be requested in sarcoidosis?]. *Rev. Med. Chil.* 2019; 147(10):1308–1314 (in Spanish). <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019001001308>

**Информация об авторе:**

**Елена Александровна Игнатьева**, аспирант лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, врач-рентгенолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [ignatyevalena6618@gmail.com](mailto:ignatyevalena6618@gmail.com)

**Author information:**

**Elena A. Ignat'eva**, MD, Postgraduate Student of the Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Roentgenologist, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [ignatyevalena6618@gmail.com](mailto:ignatyevalena6618@gmail.com)

Поступила 12.11.2021

Принята к печати 06.12.2021

Received November 12, 2021

Accepted December 06, 2021

Подписано к печати 20.12.2021. Дата выхода из печати 29.12.2021. Дата выхода в свет: 29.12.2021. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 18,3. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н. Одириев. Свободная цена.