

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 83

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 2022

Редакционный совет

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

Адрес редакции:

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
Телефон (факс) – (8-4162) 77-28-07
E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru
<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 83

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 2022

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; dncfpd@dncfpd.ru

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько,
Ю.М.Перельман. Интерлейкин 8 и эозинофилы бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей..... 8
- Ю.К.Денисенко, Н.В.Бочарова,
И.С.Коваленко, Т.П.Новгородцева. Влияние N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты на синтез цитокинов и оксипинов лейкоцитами крови пациентов с бронхиальной астмой в условиях *in vitro*..... 15
- А.А.Уксуменко, М.В.Антонюк,
Ю.К.Денисенко, А.В.Юренко,
Е.Е.Минеева. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением..... 22
- Т.С.Яновский, Л.Ш.Дудченко, В.И.Мизин,
Г.Г.Масликова, С.Н.Беляева,
Д.А.Шилина. Возможности синдромно-ориентированной медицинской реабилитации при болезнях органов дыхания на курорте Южного берега Крыма..... 31
- А.Н.Власова, Ю.А.Витковский. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, содержание эозинофилов и IgE у детей с обструктивным бронхитом..... 39
- В.П.Колосов, И.Н.Гориков,
И.А.Андреевская, А.Н.Одиреев,
Л.Г.Нахамчен, А.В.Бушманов. Взаимосвязь иммунологических и гемодинамических показателей фетоплацентарной системы при обострении хронического простого бронхита цитомегаловирусной этиологии..... 44

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman. Interleukin 8 and bronchial eosinophils in patients with asthma and cold airway hyperresponsiveness
- Yu.K.Denisenko, N.V.Bocharova, I.S.Kovalenko, T.P.Novgorodtseva. Influence of N-acyl-ethanolamine of arachidonic acid on the synthesis of cytokines and oxylipins by the blood leukocytes of patients with asthma under in vitro conditions
- A.A.Uksumenko, M.V.Antonyuk, Yu.K.Denisenko, A.V.Yurenko, E.E.Mineeva. Association between the clinical-functional parameters and lipid markers of systemic inflammation in mild asthma complicated with obesity
- T.S.Yanovskiy, L.Sh.Dudchenko, V.I.Mizin, G.G.Maslikova, S.N.Beliaeva, D.A.Shilina. Possibilities of syndrome-oriented medical rehabilitation in diseases of the respiratory organs in the resort of the Southern Coast of Crimea
- A.N.Vlasova, Yu.A.Vitkovsky. Lymphocyte-platelet adhesion, eosinophil and IgE concentration in children with obstructive bronchitis
- V.P.Kolosov, I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya, A.N.Odireev, L.G.Nakhamchen, A.V.Bushmanov. Interrelation of immunological and hemodynamic parameters of the fetoplacental system in exacerbation of chronic bronchitis of cytomegalovirus etiology

И.Н.Гориков. Фетальный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности..... 53

А.С.Абулдинов, И.А.Андриевская. Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с внебольничными пневмониями бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии..... 59

И.Н.Гориков. Анатомическая характеристика кровеносного русла котиледонов плаценты у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации..... 66

В.П.Гордиенко, Е.В.Филиппова. Оценка основных показателей заболеваемости и смертности онкологических больных с поражением полости рта в восточных регионах России..... 72

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

А.А.Григоренко, В.В.Войцеховский, С.Н.Роцин, Е.А.Филатова. Меланома с поражением органов дыхания..... 81

ОБМЕН ОПЫТОМ

М.Ю.Каменева. Спирометрия: как оценить результаты?..... 91

А.В.Ленишин, А.В.Ильин, Е.А.Игнат'ева, С.А.Крайнов, Ю.М.Перельман. Кистозная мальформация (лимфангиома) грудного лимфатического протока (особенности клинико-рентгенологической диагностики, краткий обзор литературы)..... 100

ОБЗОРЫ

И.А.Синякин, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, Н.А.Смирнова. COVID-19-ассоциированная дислипидемия: роль липидов и жирных кислот в патогенезе SARS-CoV-2 инфекции..... 107

I.N.Gorikov. Fetal inflammatory response and endothelial dysfunction in newborns from mothers with exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of pregnancy

A.S.Abuldinov, I.A.Andrievskaya. Disturbance of utero-placental-fetus blood flow in pregnant women with community-acquired pneumonia of bacterial and viral (COVID-19) etiology

I.N.Gorikov. Anatomical characteristics of the placental cotyledon bloodstream in women with exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of gestation

V.P.Gordienko, E.V.Filippova. Assessment of the main indicators of morbidity and mortality in cancer patients with oral lesions in the eastern regions of Russia

SELECTED REPORTS

A.A.Grigorenko, V.V.Voytsekhovskiy, S.N.Roshchin, E.A.Filatova. Melanoma with respiratory damage

EXPERIENCE EXCHANGE

M.Yu.Kameneva. Spirometry: how to evaluate the results?

A.V.Lenshin, A.V.Il'in, E.A.Ignat'eva, S.A.Kraynov, J.M.Perelman. Cystic malformation (lymphangioma) of the thoracic lymphatic duct (peculiarities of clinical and radiological diagnosis, a brief review)

REVIEWS

I.A.Sinyakin, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, N.A.Smirnova. COVID-19-associated dyslipidemia: the role of lipid and fatty acids in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection

*М.А.Лазарева, Г.П.Евсеева, С.В.Супрун,
О.А.Лебедько.* Некоторые особенности
передачи инфекции COVID-19 в дет-
ской популяции (обзор литературы)..... 119

*M.A.Lazareva, G.P.Evseeva, S.V.Suprun,
O.A.Lebed'ko.* Some features of the
transmission of COVID-19 infection in the
child population (review)

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Анатолий Васильевич Лешин. К 80-летию
со дня рождения..... 132

Ирина Анатольевна Андриевская. К 50-
летию со дня рождения..... 134

ANNIVERSARIES

Anatoly V. Lenshin. To the 80th birthday

Irina A. Andrievskaya. To the 50th birthday

УДК 616.248:616-001.19]612.112.92:616-002-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-8-14

ИНТЕРЛЕЙКИН 8 И ЭОЗИНОФИЛЫ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) часто встречается у пациентов с бронхиальной астмой (БА). Влияние на степень ее выраженности терапии ингаляционными кортикостероидами/ β_2 -агонистами длительного действия (ИГКС/ДДБА), а также роль IL-8 и эозинофильный профиль бронхиального воспаления не изучались. **Цель.** Изучить динамическую взаимосвязь между уровнем IL-8 и эозинофильным воспалением в бронхах больных БА с ХГДП при применении противовоспалительной комбинированной терапии ИГКС/ДДБА. **Материалы и методы.** Больные БА ($n=59$) 24 недели получали ИГКС/ДДБА. Оценивали уровень контроля над болезнью (АСТ, баллы), клеточный состав индуцированной мокроты (ИМ), реакцию бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}}$, %) на 3-минутную изоканническую гипервентиляцию холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). До и после пробы ИГХВ осуществляли сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), в котором определяли концентрацию IL-8 (пг/мл). **Результаты.** В 1 группу включены 28 больных БА с ХГДП ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}} = -14,1 \pm 1,7\%$), во 2 группу – 31 больной с отсутствием реакции на холодовую бронхопровокацию ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}} = -3,0 \pm 2,4\%$, $p < 0,0001$). Исходно больные 1 и 2 групп не имели различий по АСТ ($16,8 \pm 0,6$ и $15,7 \pm 0,8$ баллов), ОФВ_1 ($92,5 \pm 3,6$ и $87,8 \pm 2,2\%$), числу эозинофилов в мокроте ($8,0 \pm 2,4$ и $4,7 \pm 1,3\%$, соответственно, $p > 0,05$). Содержание IL-8 до и после пробы ИГХВ в 1 группе было $131,2 \pm 18,0$ и $146,3 \pm 23,5$ пг/мл, соответственно ($p > 0,05$), во 2 группе – $130,5 \pm 8,8$ и $149,9 \pm 18,4$ пг/мл, соответственно ($p > 0,05$). После лечения реакция дыхательных путей на пробу ИГХВ достоверно уменьшалась в 1 группе ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}} = -8,8 \pm 1,5\%$, $p < 0,01$), во 2 группе оставалась неизменной ($-3,6 \pm 1,3\%$, $p > 0,05$). Уровень контроля астмы в 1 группе возрос до $20,7 \pm 1,6$ баллов АСТ ($p < 0,01$), во 2 группе – до $19,7 \pm 1,7$ ($p < 0,05$). Параметры вентиляционной функции легких не изменились. После лечения уровень IL-8 до и после пробы ИГХВ в 1 группе не менялся ($89,8 \pm 11,7$ и $85,5 \pm 7,8$ пг/мл, $p > 0,05$), как и количество эозинофилов ($8,0 \pm 2,4$ и $6,2 \pm 3,1\%$, $p > 0,05$). Во 2 группе уровень IL-8 до и после ИГХВ уменьшался с $89,2 \pm 7,7$ до $73,9 \pm 10,3$ пг/мл ($p < 0,01$), содержание эозинофилов – с $4,7 \pm 1,3$ до $1,5 \pm 0,57\%$ ($p < 0,05$). **Заключение.** 24-недельная терапия ИГКС/ДДБА у больных БА с ХГДП приводит к улучшению контроля заболевания, снижению выраженности холодового бронхоспазма, не сопровождаясь сдвигами в уровне IL-8, влияющего на динамику содержания эозинофилов в бронхах.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая реактивность дыхательных путей, интерлейкин 8, эозинофильное воспаление, противовоспалительная терапия.

INTERLEUKIN 8 AND BRONCHIAL EOSINOPHILS IN PATIENTS WITH ASTHMA AND COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. Cold airway hyperresponsiveness (CAHR) is common in patients with asthma. The effect of inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist therapy (ICS/LABA) on its severity, and the role of IL-8, and the eosino-

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., Перельман Ю.М. Интерлейкин 8 и эозинофилы бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С. 8–14. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-8-14

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Interleukin 8 and bronchial eosinophils in patients with asthma and cold airway hyperresponsiveness. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):8–14 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-8-14

philic profile of bronchial inflammation have not been studied. **Aim.** To study the dynamic relationship between the level of IL-8 and eosinophilic inflammation in the bronchi of asthma patients with CAHR using anti-inflammatory combined therapy with ICS/LABA. **Materials and methods.** Patients with asthma (n=59) received ICS/LABA for 24 weeks. The level of disease control (ACT, points), cellular composition of induced sputum (IS), bronchial response (ΔFEV_{1IHCA} , %) to 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA) was assessed. Exhaled breath condensate (EBC) was collected before and after the IHCA, in which the concentration of IL-8 (pg/mL) was determined. **Results.** Group 1 included 28 patients with CAHR ($\Delta FEV_{1IHCA} = -14.1 \pm 1.7\%$), group 2 included 31 patients with no response to cold bronchoprovocation ($\Delta FEV_{1IHCA} = -3.0 \pm 2.4\%$, $p < 0.0001$). Initially, patients of groups 1 and 2 had no differences in ACT (16.8 ± 0.6 and 15.7 ± 0.8 points), FEV_1 (92.5 ± 3.6 and $87.8 \pm 2.2\%$), the number of eosinophils in sputum (8.0 ± 2.4 and $4.7 \pm 1.3\%$, respectively, $p > 0.05$). The concentration of IL-8 before and after the IHCA test in group 1 was 131.2 ± 18.0 and 146.3 ± 23.5 pg/mL, respectively ($p > 0.05$), in group 2 it was 130.5 ± 8.8 and 149.9 ± 18.4 pg/mL, respectively ($p > 0.05$). After treatment, the airway response to the IHCA significantly decreased in group 1 ($\Delta FEV_{1IHCA} = -8.8 \pm 1.5\%$, $p < 0.01$), in group 2 it remained unchanged ($-3.6 \pm 1.3\%$, $p > 0.05$). The level of asthma control in group 1 increased to 20.7 ± 1.6 ACT points ($p < 0.01$), in group 2 – up to 19.7 ± 1.7 ($p < 0.05$). The lung function did not change. After treatment, the level of IL-8 before and after the IHCA in group 1 did not change (89.8 ± 11.7 and 85.5 ± 7.8 pg/mL, $p > 0.05$), as did the number of eosinophils (8.0 ± 2.4 and $6.2 \pm 3.1\%$, $p > 0.05$). In group 2, the level of IL-8 before and after IHCA decreased from 89.2 ± 7.7 to 73.9 ± 10.3 pg/mL ($p < 0.01$), the concentration of eosinophils decreased from 4.7 ± 1.3 up to $1.5 \pm 0.57\%$ ($p < 0.05$). **Conclusion.** 24-week therapy with ICS/LABA in patients with CAHR leads to improved asthma control, a decrease in the severity of cold bronchospasm, without being accompanied by changes in the level of IL-8, which affects the dynamics of the concentration of eosinophils in the bronchi.

Key words: asthma, cold airway responsiveness, interleukin 8, eosinophilic inflammation, anti-inflammatory therapy.

Принадлежащий к семейству хемокинов интерлейкин 8 (CXCL8/IL-8), опосредующий активацию и миграцию нейтрофилов из периферической крови в ткани, играет решающую роль в инициации воспаления при развитии вирусных, инфекционно-аллергических и аллергических заболеваний легких, таких, как бронхиальная астма (БА) [1, 2]. Контролируя перемещение нейтрофилов в дыхательные пути у больных БА, IL-8 индуцирует доминирование нейтрофильного фенотипа воспаления бронхов, ассоциированного с наиболее тяжелым течением и частыми обострениями болезни, формированием системного воспаления, невосприимчивостью к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) [3–5]. Установлено, что повышенный уровень нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже астматиков сопряжен с терапевтической резистентностью, что вызывает необходимость применения высоких доз системных кортикостероидов, в то время как преобладание эозинофилов и эозинофильный воспалительный фенотип не связаны с потребностью в системных стероидах и сопровождают хороший ответ пациентов на лечение антилейкотриеновыми препаратами и ИГКС [3, 6].

Об участии IL-8 в патохимической стадии БА как хемоаттрактанта не только для нейтрофилов, но и для эозинофилов свидетельствуют факты более высокого содержания молекул IL-8 в дыхательных путях больных аллергической астмой по сравнению со здоровыми лицами [7], а также значительного увеличения уровня плазменного IL-8 при продолжительных и тяжелых обострениях болезни у пациентов со смешанной формой среднетяжелой БА, преимущественно длительного течения [8]. Выявлена связь IL-8 с генетической предрасположенностью к БА [2], что доказывалось высокими уровнями экспрессии в бронхиальном секрете генов мембранных клеточных

рецепторов, связывающих IL-8 (IL8RA и IL8RB) и взаимодействующих с гетеротримерными G-белками [4]. Наиболее изучена ассоциация с астмой трех полиморфизмов гена IL8RA: у пациентов с БА и ХОБЛ генотипирование IL8RA 31R, S276T и 335C аллелей встречается значительно чаще, чем у здоровых лиц [1, 2]. Активации IL-8 в качестве провоспалительного цитокина придаётся одно из ведущих значений в генезе воспаления при БА [1, 9].

В свою очередь, с целью регуляции иммунного ответа эозинофилы обладают способностью генерировать IL-8, в числе многочисленных цитокинов, хемокинов и факторов роста, что предполагает провоцирующую роль эозинофилов в рекрутинге нейтрофилов в очаг воспаления [10]. Как следует из данных, полученных *in vitro*, эндобронхиальное введение аллергена приводит к увеличению количества содержащихся в бронхоальвеолярном лаваже эозинофилов, экспрессирующих CXCL8/IL-8 [10]. Отсюда важно исследование взаимоотношений между продукцией IL-8 и морфофункциональным статусом эозинофилов дыхательных путей больных БА с различными видами реактивности бронхов на воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, в частности, с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП), обусловленной негативным влиянием низких температур атмосферного воздуха. Данный вопрос приобретает особую актуальность на фоне базисной терапии ИГКС в комплексе с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА).

Целью настоящей работы явилось изучение динамической взаимосвязи между уровнем IL-8 и эозинофильным воспалением в бронхах больных БА с ХГДП при применении противовоспалительной комбинированной терапии ИГКС/ДДБА.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 59 пациентов, в возрасте 35,5 (23; 47) лет, обоего пола с диагнозом персистирующей БА смешанного фенотипа (GINA, 2020; МКБ-10). Клиническое исследование выполнено в соответствии с международными и федеральными правилами клинической практики и одобрения Комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол №121 от 25.10.2017).

Используемые критерии для включения в исследование: клинический диагноз персистирующей БА; величина объёма форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) > 70% от должного значения; пациенты, не получавшие ГКС последние 6 месяцев; письменное информированное согласие пациента на выполнение всех инструментальных тестов; регулярный и правильный приём назначенной противоастматической терапии; отсутствие противопоказаний для проведения бронхопровокационных проб.

Дизайном предусматривалось комплексное обследование больных на этапе отбора (1 визит) и после 24 недель терапии (2 визит) базисным противовоспалительным ингаляционным препаратом ИГКС/ДДБА будесонид/формотерол (160/4,5 мкг) в режиме стабильного дозирования в соответствии с тяжестью заболевания. Для купирования симптомов БА применялась терапия преднизолоном перорально (в дозе 30 мг) в течение 5-10 дней, затем 24 недели продолжалось лечение будесонидом/формотеролом в стабильной дозе. На весь период лечения по требованию для купирования бронхоспазма разрешался к использованию селективный агонист β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, 100 мкг/доза).

Комплексное обследование включало оценку клинической тяжести БА, исследование функции внешнего дыхания, выполнение бронхопровокационной пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) [11], сбор индуцированной мокроты (ИМ) и конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ).

Мониторирование клинических симптомов астмы проводилось методом анкетирования при помощи вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002). Спирометрия с анализом параметров кривой «поток–объем» форсированного выдоха ($ОФВ_1$, $ОФВ_1/\text{ЖЕЛ}$, МОС_{50} , СОС_{25-75}) выполнялась на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с последующей оценкой параметров на обратимость обструкции после ингаляции β_2 -агониста (сальбутамол, 400 мкг). После спирометрического тестирования проводился сбор индуцированной мокроты. Индукция мокроты осуществлялась ингаляцией 3%, 4% и 5% раствора хлорида натрия с применением ультразвукового небулайзера (OMRON NE-U-17, Япония) сеансами по 7 минут, по завершении каждого сеанса определяли

$ОФВ_1$ (% долж.). При получении удовлетворительного образца мокроты или снижении $ОФВ_1$ более 10% от исходного значения ингаляцию прекращали. Цитологическое исследование ИМ проводили не позднее 2 часов после ее получения. В камере Горяева оценивали количество клеток в единице нативного материала ИМ стандартным методом. Для уточнения клеточного состава 50 мкл ИМ наносили на предметные стекла, нагретые до температуры 37°C . Мазки изготавливали стандартным методом Кост и высушивали на воздухе в течение 5-10 минут при температуре 37°C путем помещения в вентилируемый термостат ТМ-2. После фиксации на протяжении 10 минут в парах 40%-го раствора формалина мазки окрашивали в 4-5% водном красителе Романовского-Гимза при pH 6,8. Изучение микропрепаратов ИМ проводили по общепринятой методике [12] при помощи светооптической иммерсионной микроскопии с процентным выражением количества подсчитанных в мазках клеток. Показатели цитоза рассчитывали путём определения количества клеток в 1 мкл ИМ.

Сбор КВВ осуществляли с помощью аппарата ECoScreen (Erich Jaeger, Германия) непосредственно перед и через 5 минут после проведения пробы ИГХВ. Перед присоединением к аппарату больной двукратно ополаскивал ротовую полость дистиллированной водой, после чего при спокойном дыхании в течение 20 минут осуществлялся сбор биологического материала, носовое дыхание исключалось путём наложения носового зажима. По окончании процедуры колба с биологическим материалом извлекалась из аппарата, герметично закрывалась до полного оттаивания, затем жидкий конденсат изымался при помощи стерильного одноразового шприца, немедленно помещался в морозильную камеру при температуре -70°C , где хранился до проведения биохимических исследований не более 2 недель. Концентрацию IL-8 (пг/мл) определяли методом твердофазного ИФА на полуавтоматическом ИФ-анализаторе Multiskan Fc (Termo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием коммерческого набора Bender Med Systems (Австрия), основным реагентом которого являются моноклональные антитела к интерлейкинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистиролового планшета [13].

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [14]. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента). Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего, а также медианы и квартилей ($\text{Me}[Q1; Q3]$). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Больные рандомизированы в две группы по результатам пробы ИГХВ при первом визите: с ХГДП (1 группа, $n=28$) и с отсутствием реакции на пробу (2 группа, $n=31$) ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}} = -14,1 \pm 1,7$ и $-3,0 \pm 2,4\%$, соответственно, $p < 0,001$).

Больные были сопоставимы по возрасту, функции внешнего дыхания и уровню контроля БА (табл. 1). Мониторирование клинических проявлений БА показывало, что на старте исследования, согласно критериям АСТ, все пациенты характеризовались неконтролируемым течением БА (табл. 1). По окончании 24-недельной терапии в 1 группе обмечалась тенденция к улучшению проходимости дыхательных путей с увеличением фактического значения ОФВ_1 с $3,0 \pm 0,24$ до $3,26 \pm 0,24$ (л), что составляло 8,4%, тогда

как во 2 группе прирост ОФВ_1 составил 1,2%. Обращает на себя внимание уменьшение выраженности реакции бронхов на введение β_2 -агониста короткого действия у больных 1 группы (табл. 1). Кроме того, у этих больных под влиянием длительной противовоспалительной терапии происходило снижение реакции дыхательных путей на холодовой стимул и уменьшение выраженности симптомов астмы, что находило отражение в достижении контроля над болезнью (табл. 1). Во 2 группе, на фоне тенденции к уменьшению клинических признаков БА, также имелось увеличение числа баллов АСТ после лечения по сравнению с исходным, но контролируемого течения болезни достигло меньшее число больных. Обращает на себя внимание, что значимых межгрупповых различий по АСТ после проведенной терапии не было найдено ($p > 0,05$).

Таблица 1

Клинические и функциональные параметры у больных БА с разными типами реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ ($M \pm m$)

Параметры	1 группа			2 группа		
	1 визит	2 визит	p	1 визит	2 визит	p
ОФВ_1 , % долж.	92,5 $\pm$ 3,6	97,4 $\pm$ 2,9	>0,05	87,8 $\pm$ 2,2	90,3 $\pm$ 3,2	>0,05
$\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$, %	70,3 $\pm$ 1,2	75,9 $\pm$ 2,0	>0,05	74,4 $\pm$ 0,9	74,8 $\pm$ 1,7	>0,05
МОС_{50} , % долж.	69,7 $\pm$ 5,0	73,8 $\pm$ 2,1	>0,05	64,2 $\pm$ 3,9	66,7 $\pm$ 4,0	>0,05
МОС_{25-75} , % долж.	68,0 $\pm$ 4,5	71,0 $\pm$ 5,0	>0,05	64,5 $\pm$ 4,0	65,0 $\pm$ 4,7	>0,05
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{БЛ}}$, %	16,2 $\pm$ 2,6	6,4 $\pm$ 1,96	<0,01	13,2 $\pm$ 1,9	9,5 $\pm$ 2,7	>0,05
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ХВ}}$, %	-14,1 $\pm$ 1,7	-8,8 $\pm$ 1,5	<0,05	-3,0 $\pm$ 2,4**	-3,6 $\pm$ 1,2*	>0,05
АСТ, баллы	16,8 $\pm$ 0,6	20,7 $\pm$ 1,6	<0,01	15,7 $\pm$ 0,8	19,7 $\pm$ 1,7	<0,05

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – значимость различий показателей между 1 и 2 группой; p (здесь и в таблице 2) – значимость различий внутригрупповых показателей относительно 1 визита (парный метод).

Оценивая концентрацию IL-8 в КВВ до и после выполнения холодовой бронхопровокации, на первом и последнем визитах значимых межгрупповых различий у исследуемых больных не найдено. Однако у пациентов 2 группы содержание IL-8 в КВВ как до, так и после пробы ИГХВ при втором визите было суще-

ственно ниже, чем при первом визите, показатели достигали значимых различий (табл. 2). У этих больных была найдена тесная связь между содержанием IL-8 до и после пробы ИГХВ и величиной ОФВ_1 (%), ($r = -0,55$, $p < 0,05$; $r = -0,46$, $p < 0,01$, соответственно).

Таблица 2

Уровень IL-8 в конденсате выдыхаемого воздуха, цитоз, содержание эозинофилов мокроты у больных БА с разными типами реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ ($M \pm m$)

Параметры	1 группа			2 группа		
	1 визит	2 визит	p	1 визит	2 визит	p
IL-8 (пг/мл) до пробы ИГХВ	131,2 $\pm$ 18,0	89,8 $\pm$ 11,7	>0,05	130,5 $\pm$ 8,8	89,2 $\pm$ 7,7	<0,01
IL-8 (пг/мл) после пробы ИГХВ	146,3 $\pm$ 23,5	85,5 $\pm$ 7,8	>0,05	149,9 $\pm$ 18,4	73,9 $\pm$ 10,3	<0,01
Цитоз ИМ (количество клеток/1 мкл)	2,75 $\pm$ 0,74	2,68 $\pm$ 0,45	>0,05	1,56 $\pm$ 0,22	1,55 $\pm$ 0,57	>0,05
Эозинофилы ИМ, %	8,0 $\pm$ 2,4	6,2 $\pm$ 3,1	>0,05	4,7 $\pm$ 1,3	1,5 $\pm$ 0,57	<0,05

Анализируя состав клеточных элементов мокроты, мы обратили внимание, что уровень цитоза у больных

1 группы на момент начала исследования и по окончании 24 недель терапии оставался достаточно высоким.

Вместе с тем этот показатель у больных 1 группы не имел достоверных отличий по отношению к больным 2 группы (табл. 2), что указывало на соразмерность насыщения мокроты больных обеих групп клетками воспаления – гранулоцитами. Число подсчитанных при первом и втором визитах эозинофильных гранулоцитов отличалось с тенденцией к более низким значениям во 2 группе, но статистически достоверных различий исходных значений содержания эозинофилов между больными 1 и 2 групп не наблюдалось. В 1 группе после проведенного лечения содержание эозинофилов в мокроте оставалось достаточно высоким по отношению к первому визиту (табл. 2).

Интерпретируя полученные данные о взаимоотношениях уровней IL-8 и эозинофильного воспаления в процессе комбинированной терапии БА на фоне наличия или отсутствия ХГДП, уместно обратить внимание на общепризнанные агрессивные свойства эозинофилов, выступающих ведущими клеточными эффекторами Th2 иммунного ответа при астме. Как показали наши данные, высокий базовый уровень эозинофилов мокроты был тесно связан с концентрацией IL-8 после холодовой бронхопровокации ($r=0,68$; $p<0,05$).

Хорошо известно, что эозинофилы экспрессируют большое количество рецепторов к цитокинам, хемокинам, комплементу и иммуноглобулинам, молекулы адгезии и сигнальные молекулы апоптоза, продуцируют, депонируют и секретируют по меньшей мере 35 цитокинов, включая IL-8 [15], причем, в отличие от Т- и В-клеток, высвобождение цитокинов эозинофилами осуществляется быстро, в течение нескольких минут [10]. Участвуя в процессах иммуномодуляции, эозинофилы, стимулированные иммунорегуляторными цитокинами, способны синтезировать цитокины и хемокины *de novo*, активно секретируя их в экстрацеллюлярное пространство посредством дегрануляции, с мобилизацией тубуловезикулярной системы мембранного переноса и образованием секреторных пузырьков – фагосом, а также в результате цитолиза [10]. Предварительно сформированные цитокины, как и многие медиаторы воспаления и ферменты, хранятся в специфических кристаллоидных гранулах эозинофилов, кристаллическое ядро которых составляет главный щелочной белок (МВР), а в матрицу входят эозинофильный катионный протеин (ЕСР), эозинофильная пероксидаза (ЕРО), происходящий от эозинофилов нейротоксин (EDN) [10].

У больных БА гранулярные белки МВР и ЕСР вызывают деструкцию, десквамацию и некроз эпителия бронхов, ингибируют синтез муцина в бокаловидных эпителиоцитах, потенцируют эозинофилию из тучных кле-

ток и базофилов РАФ, активирующего эозинофилы и другие клетки-эффекторы воспаления, гистамина, простагландинов, ЛТВ₄, индуцирующих бронхиальную гиперреактивность [15, 16]. Высокоцитотоксичный ЕСР, уровень которого в тканях коррелирует с количеством активированных эозинофилов, расценивается как маркер обострений астмы, стимулятор повреждения и гипертрофии гладкомышечных клеток и, наряду с TGF- β , индуктор фиброгенеза и фиброза, обуславливающего ремоделирование дыхательных путей [16]. ЕРО катализирует образование высокореакционноспособных галогенсодержащих соединений, являющихся молекулярными предшественниками свободных радикалов и активными инициаторами реакций окислительного стресса [17] – типового патологического процесса, лежащего в основе заболеваний респираторного тракта, ассоциированного с нарушением структуры и функции биомембран, дезорганизацией паренхимы и стромы легких [18].

Настоящее исследование показало, что угасание симптомов и увеличение уровня контроля астмы у больных 1 группы на заключительном этапе наблюдения не сопровождалось соответствующим падением уровня IL-8, а количество эозинофилов в бронхах к окончанию предпринятого лечения оставалось неизменным. Не исключено, что сопряженность пролонгированного уровня IL-8 и стабильного цитокин-опосредованного эозинофильного воспаления в дыхательных путях больных БА с ХГДП может быть рассмотрена в качестве фактора, предопределяющего поддержание синдрома холод-индуцированного бронхоспазма, клиническая выраженность которого была снижена, но до конца не купирована 24-недельным применением комбинированного препарата.

Таким образом, стандартная 24-недельная терапия ИГКС/ДДБА у больных БА с ХГДП приводит к улучшению контроля заболевания, снижению выраженности холодового бронхоспазма, не сопровождаясь сдвигами в уровне IL-8, влияющего на динамику содержания эозинофилов в бронхах.

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. Stemmler S., Arinir U., Klein W., Rohde G., Hoffjan S., Wirkus N., Reinitz-Rademacher K., Bufe A., Schultze-Werninghaus G., Epplen J.T. Association of interleukin-8 receptor α polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma // Genes. Immun. 2005. Vol.6, Iss.3. P.225–230. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364181>
2. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms

on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // *Clin. Mol. Allergy*. 2006. Vol.4. Article number: 2. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2>

3. Огородова Л.М., Селиванова П.А., Геренг Е.А., Богомяков В.С., Волкова Л.И., Плешко Р.И. Патоморфологическая характеристика нестабильной бронхиальной астмы (фенотип brittle) // *Терапевтический архив*. 2008. Т.80, №3. С.39–43.

4. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // *Chest*. 2012. Vol.142, Iss.1. P.86–93. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1838>

5. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity // *Trends Immunol.* 2017. Vol.38, Iss.12. P.942–954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>

6. Parameswaran N. What is an “eosinophilic phenotype” of asthma? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol.132, №1. P.81–83. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.007>

7. Matsunaga K., Yanagisawa S., Ichikawa T., Ueshima K., Akamatsu K., Hirano T., Nakanishi M., Yamagata T., Minakata Y., Ichinose M. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: correlation with physiologic properties in asthmatic patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. Vol.118, Iss.1. P.84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.020>

8. Спирина М.М., Беднякова А.В., Воронина Л.П., Полунина О.С., Севостьянова И.В. Анализ уровня интерлейкина-8 при бронхиальной астме // *Астраханский медицинский журнал*. 2011. Т.6, №2. С.139–142.

9. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // *Пульмонология*. 2009. Т.19, №4. С.96–102. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-96-102>

10. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity // *Front. Immunol.* 2014. Vol.5. Article number: 570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>

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. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol.20, Iss.37. P.1–2. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102>

13. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Взаимосвязь ИФН- γ , ИЛ-4, гипоталамико-гипофизарно-адренкортикальной систем при холодовой гиперреактивности дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой // *Иммунология*. 2021. Т.42, №5. С.480–489. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-480-489>

14. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с. ISBN 9783659513220

15. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Наследникова И.О., Воронкова О.В., Михеева К.О. Эозинофил и его роль в патологии // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2011. №2. С.6–13.

16. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte // *Respir. Res.* 2011. Vol.12, Iss.1. Article number: 10. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-10>

17. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах // *Успехи биологической химии*. 2013. №53. С.195–244.

18. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // *Пульмонология*. 2012. Т.22, №1. С.5–10. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

REFERENCES

1. Stemmler S., Arinir U., Klein W., Rohde G., Hoffjan S., Wirkus N., Reinitz-Rademacher K., Bufe A., Schultze-Werninghaus G., Epplen J.T. Association of interleukin-8 receptor α polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Genes. Immun.* 2005; 6(3):225–230. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364181>

2. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin. Mol. Allergy*. 2006; 4:2. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2>

3. Ogorodova L.M., Selivanova P.A., Gereng E.A., Bogomiakov V.S., Volkova L.I., Pleshko R.I. [Pathomorphological characteristics of unstable bronchial asthma (brittle phenotype)]. *Ter. Arkh.* 2008; 80(3):39–43 (in Russian).

4. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012; 142(1):86–93. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1838>

5. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol.* 2017; 38(12):942–954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>

6. Parameswaran N. What is an “eosinophilic phenotype” of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132(1):81–83. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.007>

7. Matsunaga K., Yanagisawa S., Ichikawa T., Ueshima K., Akamatsu K., Hirano T., Nakanishi M., Yamagata T., Minakata Y., Ichinose M. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: cor-

relation with physiologic properties in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(1):84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.020>

8. Spirina M.M., Bednyakova A.V., Voronina L.P., Polunina O.S., Sevostyanova I.V. [Analysis of the level of interleukin-8 at bronchial asthma]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal* 2011; 6(2):139–142 (in Russian).

9. Dugarova I.D., Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. [On the role of cytokines in bronchial asthma]. *Pul'monologiya* 2009; 19(4):96–102 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-96-102>

10. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front. Immunol.* 2014; 5:570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>

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

12. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(37):1s–2s. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102>

13. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. [Interrelationship of IFN- γ , IL-4, pituitary-thyroid and pituitary-adrenocortical systems in cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma]. *Immunologiya* 2021; 42(5):480–489 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-480-489>

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

15. Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitsky V.V., Litvinova L.S., Naslednikova I.O., Voronkova O.V., Mikheeva K.O. [Eosinophil and its role in pathology]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2011; (2):6–13 (in Russian).

16. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir. Res.* 2011; 12(1):10. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-10>

17. Panasenkov O.M., Gorudko I.V., Sokolov A.V. Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. *Biochemistry (Mosk.)* 2013; 78(13):1466–1889. <https://doi.org/10.1134/S0006297913130075>

18. Soodaeva S.K. [Free radical mechanisms of injury in respiratory disease]. *Pulmonologiya* 2012; (1):5–10 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

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

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

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

Author information:

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

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

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 12.01.2022
Принята к печати 27.01.2022

Received January 12, 2022
Accepted January 27, 2022

УДК 616.248:612.112:547.295.96(612.092.4)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-15-21

ВЛИЯНИЕ N-АЦИЛ-ЭТАНОЛАМИНА АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СИНТЕЗ ЦИТОКИНОВ И ОКСИЛИПИНОВ ЛЕЙКОЦИТАМИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Ю.К.Денисенко, Н.В.Бочарова, И.С.Коваленко, Т.П.Новгородцева

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. Проблема поиска высокоэффективных способов лечения и контроля бронхиальной астмы (БА) остается актуальной задачей современной патофизиологии и фармакологии. Перспективными биомолекулами для регуляции иммунных процессов являются N-ацил-этанолamines арахидоновой кислоты (NAE 20:4), проявляющие иммунорегуляторные свойства. **Цель.** В условиях *in vitro* изучить влияние NAE 20:4 на способность иммунокомпетентных клеток лиц с БА синтезировать провоспалительные цитокины и оксипирины. **Материалы и методы.** Объектом исследования явилась цельная кровь 11 пациентов с БА легкой степени тяжести контролируемого течения и 10 здоровых добровольцев. Эксперимент *in vitro* проводили в стимулированной и нестимулированной липополисахаридом (LPS) крови в течение 6 часов. NAE 20:4 добавляли в концентрациях 1,0 мМ, 3,0 мМ и 10,0 мМ. Уровень цитокинов (TNF α , IL-8), тромбоксана B₂ (TXB₂) и лейкотриена B₄ (LTB₄) анализировали ELISA методом. **Результаты.** В крови лиц с БА до *in vitro* воздействия NAE 20:4 установлено повышение уровней TNF α , IL-8, TXB₂, LTB₄, что указывает на формирование системного хронического воспаления. Инкубация клеток крови без LPS не повлияла на изменение спектра исследуемых медиаторов, внесение NAE 20:4 в дозе 10 мМ снизило синтез TNF α , IL-8, LTB₄, TXB₂. *In vitro* стимуляция LPS клеток крови приводила к гиперпродукции цитокинов и оксипиринов. NAE 20:4 в дозе 1 мМ в стимулированной LPS крови не оказывал влияние на выработку сигнальных молекул, тогда как NAE 20:4 в концентрации 3 мМ снижал уровень TNF α , IL-8. NAE 20:4 в дозе 10,0 мМ ингибировал синтез цитокинов и LTB₄. Уровень TXB₂ под действием NAE 20:4 в дозе 10,0 мМ не изменился. **Заключение.** Полученные результаты исследования выявили дозозависимый противовоспалительный эффект NAE 20:4, характеризующийся в его способности влиять на синтез провоспалительных цитокинов и оксипиринов клетками иммунной системы лиц с БА в условиях *in vitro*. Дальнейшее изучение NAE 20:4 открывает новые перспективы в разработке таргетных способов коррекции иммунных процессов при БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, этанолamines жирных кислот, цитокины, оксипирины.

INFLUENCE OF N-ACYL-ETHANOLAMINE OF ARACHIDONIC ACID ON THE SYNTHESIS OF CYTOKINES AND OXYLIPINS BY THE BLOOD LEUKOCYTES OF PATIENTS WITH ASTHMA UNDER *IN VITRO* CONDITIONS

Yu.K.Denisenko, N.V.Bocharova, I.S.Kovalenko, T.P.Novgorodtseva

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 search for highly effective methods for the treatment and control of asthma remains an urgent task of modern pathophysiology and pharmacology. N-acyl-ethanolamines of arachidonic acid (NAE 20:4) are

Контактная информация

Юлия Константиновна Денисенко, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, 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: denisenko.imkvl@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Yulia K. Denisenko, PhD, DSc (Biol.), Head of Laboratory of Biomedical Research, 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. E-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования:

Денисенко Ю.К., Бочарова Н.В., Коваленко И.С., Новгородцева Т.П. Влияние N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты на синтез цитокинов и оксипиринов лейкоцитами крови пациентов с бронхиальной астмой в условиях *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.15–21. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-15-21

For citation:

Denisenko Yu.K., Bocharova N.V., Kovalenko I.S., Novgorodtseva T.P. Influence of N-acyl-ethanolamine of arachidonic acid on the synthesis of cytokines and oxylipins by the blood leukocytes of patients with asthma under in vitro conditions. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):15–21 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-15-21

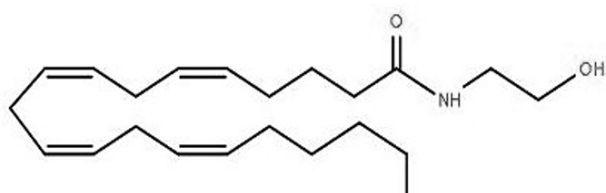
promising biomolecules for the regulation of the immune processes. **Aim.** To investigate the *in vitro* influence of NAE 20:4 on the immune cells' ability from patients with asthma to synthesize pro-inflammatory cytokines and oxylipins. **Materials and methods.** The objective of the study was the blood of 11 patients with mild controlled asthma and 10 healthy volunteers. The *in vitro* experiment was carried out in stimulated and not stimulated by lipopolysaccharide (LPS) blood for 6 hours. NAE 20:4 was added at 1.0 μM , 3.0 μM or 10.0 μM doses. The levels of cytokines (TNF α , IL-8), thromboxane B₂ (TXB₂) and leukotriene B₄ (LTB₄) were analyzed by the ELISA method. **Results.** We found an increase in TNF α , IL-8, TXB₂, LTB₄ in the blood of persons with asthma before *in vitro* NAE 20:4 exposure, which indicates systemic chronic inflammation. Incubation of blood cells without LPS did not affect the change in the spectrum of mediators studied. Whereas the treatment of NAE 20:4 at a 10 μM reduced the synthesis of TNF α , IL-8, LTB₄, TXB₂. *In vitro* blood cells stimulation by LPS led to hyperproduction of cytokines and oxylipins. NAE 20:4 at a dose of 1 μM in LPS-stimulated blood had no effect on the production of signaling molecules, while NAE 20:4 at a concentration of 3 μM reduced the level of TNF α , IL-8. NAE 20:4 at a dose of 10.0 μM inhibited the cytokines and LTB₄ synthesis. The level of TXB₂ under the influence of NAE 20:4 at 10.0 μM did not change. **Conclusion.** The results of the study revealed a dose-dependent anti-inflammatory effect of NAE 20:4, characterized by its ability to influence the synthesis of pro-inflammatory cytokines and oxylipins by the immune cells of individuals with asthma *in vitro*. Further study of NAE 20:4 opens up new prospects for the development of targeted methods for regulating immune processes in asthma.

Key words: asthma, inflammation, fatty acid ethanolamines, cytokines, oxylipins.

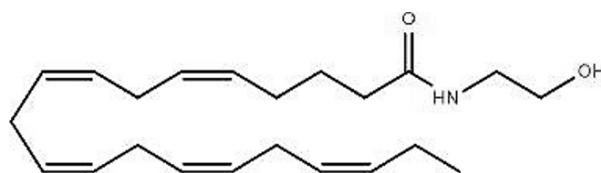
Бронхиальная астма (БА) является распространенным хроническим заболеванием органов дыхания, характеризующимся высокой гетерогенностью клинических форм, вариабельностью течения и сложными патофизиологическими механизмами [1]. За последние годы достигнут очевидный прогресс в терапии больных БА, в то же время данное заболевание по-прежнему остается причиной высокой инвалидизации пациентов и смертельных исходов [2]. Показано, что более чем у половины больных БА, получающих лечение, отсутствует контроль над заболеванием, и, следовательно, имеется высокий риск развития обострений [3]. В связи с чем существует высокая потребность в разработке новых терапевтических и профилактических способов лечения и контроля астмы с учетом современных достижений молекулярной медицины.

Поскольку хроническое системное воспаление остается ключевым механизмом развития и утяжеления БА [2, 4], то основной поиск методов профилактики и лечения БА должен быть сосредоточен на возможности регуляции иммунных реакций.

В последнее время большой интерес направлен на изучение противовоспалительных свойств особых липидных молекул – N-ацил-этанолamines (NAE от англ. N-acylethanolamine) полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). NAE принадлежат к семейству липидных сигнальных молекул, синтезирующихся в организме млекопитающих, в том числе и человека. Данные молекулы состоят из ацильной цепи, связанной с этаноламином через амидную связь, отличаются длиной и степенью ненасыщенности жирнокислотного остатка (рис. 1) [5].



Н-ацил-этаноламин арахидоновой кислоты
(NAE 20:4)



Н-ацил-этаноламин эйкозапентаеновой кислоты
(NAE 20:5)

Рис.1. Химическая формула NAE арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот. Источник: LIPIDMAPS <https://www.lipidmaps.org/databases/>

N-ацил-этанолamines являются продуктами ферментативных реакций соответствующих n-3 или n-6 ПНЖК. В частности NAE 20:4 синтезируется из мембранных фосфолипидов, содержащих арахидоновую кислоту (20:4n6), под действием N-ацил фосфатидилэтаноламин специфической фосфолипазы D (NAPE-PLD от англ. phosphatidylethanolaminespecific phospholipase-D) и N-ацилтрансферазы (NAT от англ. N-acyltransferase) [6]. В организме человека NAE, как сигнальная молекула, выполняет множество физиологических функций: регулируют иммунные реакции и

процессы воспаления; контролируют поведенческие процессы, включая тревогу, память; поддерживают энергетический баланс; регулируют рост и пролиферацию нервных и иммунных клеток; обладают антиагрегационными свойствами [6–10]. Широкое разнообразие выполняемых функций NAE в организме обусловило исследование их регуляторных и фармакологических свойств при различного рода заболеваниях. В экспериментах *in vitro* были продемонстрированы противовоспалительные свойства N-ацил-этанолamines арахидоновой (NAE 20:4), эйкозапентаеновой

(NAE 20:5) и докозагексаеновой (NAE 22:6) кислот [7, 10, 11]. Показана способность NAE блокировать синтез воспалительного цитокина – фактора некроза опухоли α (TNF α) и оксилипинов (тромбоксан B₂, лейкотриен B₄) [12]. Использование NAE 20:5 в исследованиях на стимулированных липополисахаридом перитонеальных макрофагах и адипоцитах выявило способность данного этаноламина подавлять образования интерлейкина 6 (IL-6), оксида азота (NO) и моноцитарного хемотоксического фактора – 1 (MCP-1) [7]. N-ациламины n-3 ПНЖК показали нейропротективную и противовоспалительную активности на экспериментальной модели очаговой ишемии у мышей [6, 8].

Как видно из представленных данных NAE ПНЖК являются многообещающими биорегуляторами иммунных процессов. В то же время отсутствуют исследования, показывающие ответную реакцию иммунных клеток лиц с БА на введение N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты.

Цель исследования – в условиях *in vitro* изучить влияние N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты на способность иммунокомпетентных клеток лиц с БА синтезировать провоспалительные цитокины и оксилипины.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования *in vitro* эксперимента являлась цельная кровь 11 пациентов с БА легкой степени тяжести контролируемого течения и 10 здоровых добровольцев, поступавшая из клинического подразделения Владивостокского филиала ДНЦ ФПД. Забор крови у пациентов осуществлялся после подписания ими информированного согласия в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (2013).

Заболевание диагностировалось на основании протокола Глобальной стратегии лечения и профилактики БА [1], данных анамнеза, объективного осмотра, пикфлоуметрии, спирометрии с выполнением бронхолитического теста (спирограф «Fukuda», Япония), лабораторного исследования. Критериями включения в исследование было отсутствие симптомов обострения БА в течение последних 2 месяцев. Критериями исключения являлись наличие профессиональных заболеваний бронхолегочной системы, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и их осложнений, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, острых патологических состояний и обострений хронических болезней.

Венозную кровь для исследования отбирали утром натощак в стерильные пробирки Vacuette с ЭДТА K2, 9 мл, у 11 пациентов с БА (8 женщин, 3 мужчин) в возрасте от 24 до 38 лет и 10 здоровых добровольцев в возрасте 21-45 лет. Далее в кровь в соотношении 1:5 добавляли среду RPMI 1640 (Среда RPMI 1640, без глутамина, с феноловым красным, без ХЕПЕС, Thermo Fisher Scientific). За 30 мин до инкубации и стимуляции липополисахаридом (LPS) вносили в исследуемых концентрациях (1,0; 3,0 и 10,0 μ M) N-ацил-этанолamin арахидоновой кислоты (NAE 20:4, Sigma-aldrich). Далее для стимуляции иммунного ответа в концентрации 10 мкг/мл в биоматериал добавляли липополисахарид (LPS серотип 0111:B4, Sigma-Aldrich) и инкубировали в термостате при 37°C в течение 6 часов. Другой сет пробирок без LPS, но с соответствующими дозами NAE 20:4 продолжали инкубировать при обозначенных выше условиях (рис. 2). После инкубации биоматериал центрифугировали при 2500 об/мин в течение 15 минут. Супернатант отбирали и замораживали для хранения при -80°C.

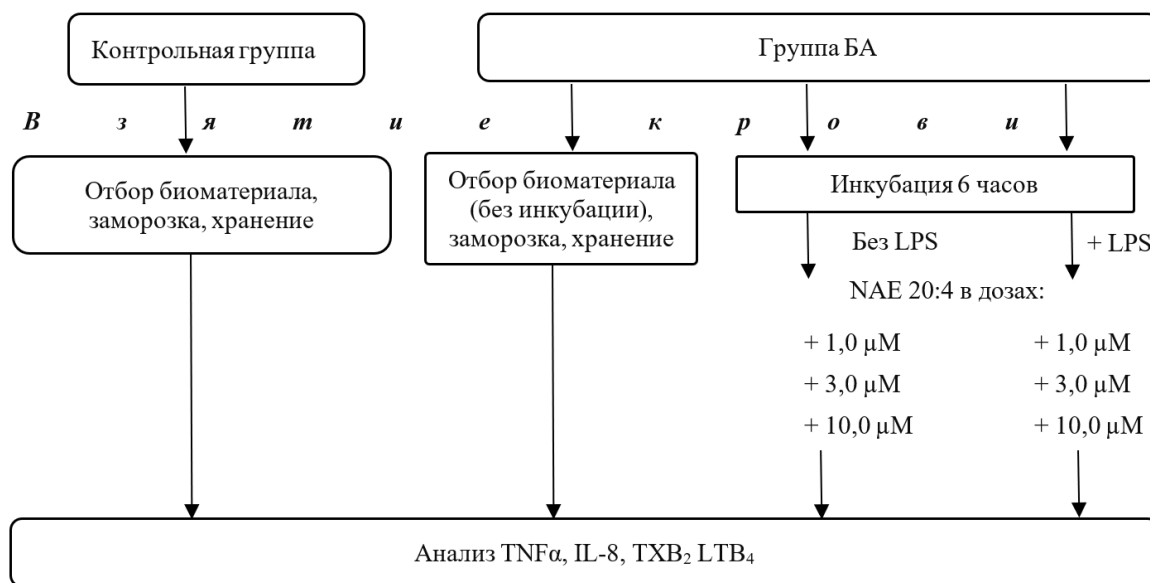


Рис.2. Дизайн эксперимента.

Анализ уровня TNF α , IL-8 определяли методом иммуноферментного анализа (наборы фирмы ООО Цитокин). Секрецию тромбоксана B₂ (TXB₂) и лейкотриена B₄ (LTB₄) анализировали ELISA методом (Amersham Biosciences UK, Biotrak EIA system). Элюирование оксилипинов из плазмы крови осуществляли твердофазной хроматографией (Solid Phase Extraction-SPE) с помощью SPE картриджей (C18, Sigma-Aldrich). Результаты выражали в пг/мл.

Статистический анализ полученных результатов оценивали с помощью программного продукта Statistica 10.0. После проверки выборки на нормальность распределения вычисляли следующие статистические параметры: средняя величина (M), ошибка средней (m), среднее квадратическое (стандартное) отклонение (σ), критерий значимости Стьюдента (t).

Результаты исследования

Анализ уровня исследуемых провоспалительных медиаторов у лиц с БА до *in vitro* воздействия этаноламином арахидоновой кислоты показал повышенные уровни TNF α , IL-8, LTB₄ и TXB₂ ($p < 0,001$ для всех параметров) по сравнению с группой здоровых пациентов (табл.). Выявлено двукратное повышение содержания TNF α и IL-8, на 34% повысилась концентрация LTB₄ и на 22% – TXB₂ в крови пациентов с БА. Следовательно, течение БА даже в легкой степени характеризуется интенсификацией образования провоспалительных медиаторов, что, в конечном итоге, является причиной развития системного хронического воспаления и утяжеления заболевания.

Таблица

Оценка показателей провоспалительных цитокинов и оксилипинов до и после воздействия NAE 20:4

Показатели	TNF α пг/мл	IL-8 пг/мл	LTB ₄ пг/мл	TXB ₂ пг/мл
Контрольная группа	2,31 $\pm$ 0,15	2,18 $\pm$ 0,09	12,07 $\pm$ 1,2	63,18 $\pm$ 1,1
Группа пациентов с БА				
До эксперимента / без инкубации	***4,75 $\pm$ 0,8	***4,01 $\pm$ 0,12	***18,3 $\pm$ 1,1	***81,4 $\pm$ 4,1
Инкубация 6 часов				
Без LPS	5,21 $\pm$ 0,9	3,21 $\pm$ 0,81	21,52 $\pm$ 2,4	79,51 $\pm$ 8,1
1 μ M NAE 20:4	4,18 $\pm$ 0,15	4,52 $\pm$ 0,02	20,21 $\pm$ 2,01	87,2 $\pm$ 7,4
3 μ M NAE 20:4	4,24 $\pm$ 0,29	+++2,66 $\pm$ 0,15	24,05 $\pm$ 1,97	72,4 $\pm$ 9,5
10 μ M NAE 20:4	+++2,47 $\pm$ 0,08	++2,11 $\pm$ 0,17	+16,54 $\pm$ 1,9	+69,5 $\pm$ 8,3
LPS	###14,10 $\pm$ 0,9	###9,14 $\pm$ 1,07	###36,85 $\pm$ 2,5	###168,25 $\pm$ 10,8
LPS+1 μ M NAE 20:4	13,38 $\pm$ 1,15	10,24 $\pm$ 0,92	30,21 $\pm$ 3,01	157,2 $\pm$ 7,4
LPS+3 μ M NAE 20:4	10,21 $\pm$ 0,19 [#]	7,54 $\pm$ 1,05 [#]	34,05 $\pm$ 1,8	172,4 $\pm$ 9,5
LPS+10 μ M NAE 20:4	9,13 $\pm$ 0,81 ^{###}	7,01 $\pm$ 0,51 ^{###}	20,21 $\pm$ 1,9 ^{###}	169,5 $\pm$ 8,3

Примечание: (*) – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, (+) – статистическая значимость различий относительно результатов, полученных после инкубации крови пациентов с БА, но без LPS; (#) слева – статистическая значимость различий относительно результатов, полученных до (без) инкубации крови пациентов с БА; (#) справа – статистическая значимость различий относительно результатов, полученных после инкубации крови пациентов с БА с LPS. *(+)[#] – $p < 0,05$; **(+)^{##} – $p < 0,01$; ***(+)^{###} – $p < 0,001$.

Инкубация клеток крови без LPS в течение 6 часов не повлияла на изменение спектра исследуемых медиаторов (результаты сравнивались с показателями до инкубации), тогда как внесение NAE 20:4 в дозе 10 μ M значительным образом снизило синтез TNF α (в 2,1 раза, $p < 0,001$), IL-8 (в 1,5 раза, $p < 0,01$), LTB₄ (в 1,3 раза, $p < 0,05$), TXB₂ (1,14 раза, $p < 0,05$). N-ацил-этанолламин арахидоновой кислоты в дозах 1 μ M и 3 μ M не оказывал эффекта на выработку TNF α и оксилипинов. В то же время отмечалось достоверное снижение синтеза клетками иммунной системы IL-8 ($p < 0,05$) под воздействием NAE 20:4 в дозе 3 μ M. Как видно из получен-

ных данных, NAE 20:4 в дозе 10 μ M и частично в концентрации 3 μ M проявил ярко выраженный противовоспалительный эффект в нестимулированной LPS крови пациентов с БА.

Как и предполагалось, *in vitro* стимуляция иммунных клеток крови больных астмой LPS приводила к значительному увеличению выработки иммунными клетками цитокинов и оксилипинов, отвечающих за острую воспалительную реакцию. После нагрузочного теста LPS и инкубации в течение 6 часов уровень TNF α повысился в 3 раза ($p < 0,001$), IL-8 в 2,2 раза ($p < 0,001$), LTB₄ и TXB₂ в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с иден-

тичными параметрами до инкубации LPS.

Исследование *in vitro* влияния NAE 20:4 на образование провоспалительных медиаторов клетками белой крови, взятой у пациентов с БА и стимулированной LPS, показал дозозависимый противовоспалительный эффект данного этаноламина. Так, в самой низкой концентрации 1 μM NAE 20:4 практически не оказывал влияние на выработку сигнальных молекул. Наблюдалась незначительная тенденция к снижению уровня LTB_4 под действием этаноламина арахидоновой кислоты в дозе 1 μM . Воздействие NAE 20:4 в концентрации 3 μM способствовало достоверному снижению уровня исследуемых цитокинов: уровень $\text{TNF}\alpha$ снизился на 27% ($p < 0,01$), IL-8 на 17% ($p < 0,05$), тогда как данная доза этаноламина не повлияла на образование эйкозаноидов. Показано, что NAE 20:4 в дозе 10,0 μM оказал ингибирующий эффект на синтез клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов и оксипинов. Под действием NAE 20:4 в дозе 10,0 μM концентрация $\text{TNF}\alpha$ снижалась на 35% ($p < 0,001$), IL-8 на 23% ($p < 0,01$), уровень LTB_4 продемонстрировал падение на 45% ($p < 0,001$). Уровень TXB_2 под действием N-ацил-этанолamina арахидоновой кислоты в количестве 10,0 μM не изменился по сравнению с данным параметром стимулированной LPS крови, но без добавления исследуемого этаноламина.

Полученные результаты исследования выявили ярко выраженный дозозависимый противовоспалительный эффект этаноламина арахидоновой кислоты, характеризующийся в его способности влиять на синтез провоспалительных цитокинов и оксипинов клетками иммунной системы в условиях *in vitro* как в стимулированной, так и в нестимулированной LPS крови.

Обсуждение результатов исследования

Конъюгаты жирных кислот с этаноламинами широко представлены в природе и выполняют множество функций – от регуляции поведения до контроля иммунных процессов [5]. Широкое разнообразие функций, выполняемых N-этанолaminaми жирных кислот, давно привлекает внимание исследователей. В нашем эксперименте *in vitro* были впервые продемонстрированы противовоспалительные дозозависимые эффекты этаноламина арахидоновой кислоты на клетках крови больных БА. Известно, что хроническое системное воспаление является ключевым патогенетическим механизмом развития, утяжеления БА и потери контроля над заболеванием [2]. Поиск новых таргетных спосо-

бов регуляции иммунных реакций при БА является наиболее актуальной проблемой современной патофизиологии и фармакологии. Нами показано, что NAE 20:4 в дозе 10,0 μM подавляет биосинтез провоспалительных цитокинов, таких как $\text{TNF}\alpha$ и IL-8, и образование эйкозаноида LTB_4 . Только в нестимулированной LPS крови NAE 20:4 был способен снизить продукцию TXB_2 , тогда как после гиперактивации липополисахаридом иммунной системы этаноламин арахидоновой кислоты не изменял уровень TXB_2 . По-видимому, способность NAE 20:4 угнетать образование провоспалительных липидных медиаторов недостаточна при сверхвысокой продукции TXB_2 в условиях острого воспаления. Выявленную особенность необходимо учитывать при дальнейших исследованиях и разработке фармпрепаратов на основе этаноламинов. Возможно, NAE ПНЖК окажутся более эффективными при регуляции системного хронического воспаления, а не при острой воспалительной реакции. В исследованиях J.Meijerink et al. [10] показана способность NAE ПНЖК подавлять экспрессию мРНК циклооксигеназы 2 – основного фермента синтеза оксипинов из семейства тромбоксанов и простагландинов. Данным эффектом NAE можно объяснить тот факт, что N-этанолamin арахидоновой кислоты не повлиял на образование тромбоксана B_2 в стимулированной LPS крови. Способность NAE 20:4 ингибировать синтез $\text{TNF}\alpha$ и IL-8 обусловлена свойствами данного этаноламида угнетать экспрессию ядерного фактора транскрипции NF- κB через PPAR α [13].

Таким образом, полученные результаты исследования противовоспалительных свойств NAE 20:4 открывают новые перспективы в разработке таргетных способов коррекции иммунных процессов при БА. Необходимы дальнейшие исследования по установлению клеточно-молекулярного механизма действия N-ацил-этаноламинов жирных кислот при заболеваниях 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. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018. URL: <https://ginasthma.org>
2. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // Lancet. 2018. Vol.391, Iss.10122. P.783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
3. Tsaouri S., Mavroudi A., Feketea G., Guibas G.V. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children // Front. Pediatr. 2017. Vol.5. Article number: 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00187>

4. Berdine G., Alexander R., Nugent K. Clinical entities, phenotypes, causation, and endotypes based on selected asthma publications // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2020. Vol.33, Iss.4. P.580–585. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1793444>.
5. Patel D., Witt S.N. Ethanolamine and Phosphatidylethanolamine: Partners in Health and Disease // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. Vol.2017. Article number: 4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>
6. Paton K.F., Shirazi R., Vyssotski M., Kivell B.M. N-docosahexaenoyl ethanolamine (synaptamide) has antinociceptive effects in male mice // *Eur. J. Pain.* 2020. Vol.24, Iss.10. P.1990–1998. <https://doi.org/10.1002/ejp.1641> 2020
7. Meijerink J., Plastin P., Vincken J.P., Poland M., Attya M., Balvers M., Gruppen H., Gabriele B., Witkamp R.F. The ethanolamide metabolite of DHA, docosahexaenoyl ethanolamine, shows immunomodulating effects in mouse peritoneal and RAW264.7 macrophages: evidence for a new link between fish oil and inflammation // *Br. J. Nutr.* 2011. Vol.105, Iss.12. P.1798–1807. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005635>
8. Shirazi R.S., Vyssotski M., Lagutin K., Thompson D., MacDonald Ch., Luscombe V., Glass M., Parker K., Gowing E.K., Williams D., Clarkson A.N. Neuroprotective activity of new Δ^3 -N-acyl ethanolamines in a focal ischemia stroke model // *Lipids.* 2021. Vol.57, Iss.1. P.1–15. <https://doi.org/10.1002/lipd.12326>
9. Ghanbari M.M., Loron A.G., Sayyah M. The ω -3 endocannabinoid docosahexaenoyl ethanolamide reduces seizure susceptibility in mice by activating cannabinoid type 1 receptors // *Brain Res. Bull.* Vol. 2021. Vol.170. P.74–80. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.02.011>
10. Meijerink J., Poland M., Balvers M.G., Plastina P., Lute C., Dwarkasing J., van Norren K., Witkamp R.F. Inhibition of COX-2-mediated eicosanoid production plays a major role in the anti-inflammatory effects of the endocannabinoid N-docosahexaenoyl ethanolamine (DHEA) in macrophages // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.172(1):24–37. <https://doi.org/10.1111/bph.12747>
11. Kytikova O., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Denisenko Y., Gvozdenko T. Molecular Targets of Fatty Acid Ethanolamides in Asthma // *Medicina.* 2019. Vol.55, Iss.4. Article number: 87. <https://doi.org/10.3390/medicina55040087>
12. Караман Ю.К., Лобанова Е.Г. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах // *Медицинская иммунология.* 2013. Т.15, №2. С.119–130. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-2-119-130>
13. Augimeri G., Plastina P., Gionfriddo G., Rovito D., Giordano C., Fazio A., Barone I., Catalano S., Andò S., Bonofiglio D., Meijerink J., Witkamp R. N-Eicosapentaenoyl Dopamine, A Conjugate of Dopamine and Eicosapentaenoic Acid (EPA), Exerts Anti-inflammatory Properties in Mouse and Human Macrophages // *Nutrients.* 2019. Vol.11, Iss.9. Article number:2247 <https://doi.org/10.3390/nu11092247>

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Available at: <https://ginasthma.org>
2. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. *Lancet* 2018; 391(10122):783–800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33311-1)
3. Tsaouri S., Mavroudi A., Feketea G., Guibas G.V. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children. *Front. Pediatr.* 2017; 5:8. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00187>
4. Berdine G., Alexander R., Nugent K. Clinical entities, phenotypes, causation, and endotypes based on selected asthma publications. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)* 2020; 33(4):580–585. <https://doi.org/10.1080/08998280.2020.1793444>
5. Patel D., Witt S.N. Ethanolamine and Phosphatidylethanolamine: Partners in Health and Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017; 2017:4829180. <https://doi.org/10.1155/2017/4829180>
6. Paton K.F., Shirazi R., Vyssotski M., Kivell B.M. N-docosahexaenoyl ethanolamine (synaptamide) has antinociceptive effects in male mice. *Eur. J. Pain* 2020; 24(10):1990–1998. <https://doi.org/10.1002/ejp.1641> 2020
7. Meijerink J., Plastin P., Vincken J.P., Poland M., Attya M., Balvers M., Gruppen H., Gabriele B., Witkamp R.F. The ethanolamide metabolite of DHA, docosahexaenoyl ethanolamine, shows immunomodulating effects in mouse peritoneal and RAW264.7 macrophages: evidence for a new link between fish oil and inflammation. *Br. J. Nutr.* 2011; 105(12):1798–1807. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005635>
8. Shirazi R.S., Vyssotski M., Lagutin K., Thompson D., MacDonald Ch., Luscombe V., Glass M., Parker K., Gowing E.K., Williams D., Clarkson A.N. Neuroprotective activity of new Δ^3 -N-acyl ethanolamines in a focal ischemia stroke model. *Lipids* 2021; 57(1):1–15. <https://doi.org/10.1002/lipd.12326>
9. Ghanbari M.M., Loron A.G., Sayyah M. The ω -3 endocannabinoid docosahexaenoyl ethanolamide reduces seizure susceptibility in mice by activating cannabinoid type 1 receptors. *Brain Res. Bull.* 2021; 170:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.02.011>
10. Meijerink J., Poland M., Balvers M.G., Plastina P., Lute C., Dwarkasing J., van Norren K., Witkamp R.F. Inhibition of COX-2-mediated eicosanoid production plays a major role in the anti-inflammatory effects of the endocannabinoid N-docosahexaenoyl ethanolamine (DHEA) in macrophages. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 172(1):24–37. <https://doi.org/10.1111/bph.12747>

10.1111/bph.12747

11. Kytikova O., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Denisenko Y., Gvozdenko T. Molecular Targets of Fatty Acid Ethanolamides in Asthma. *Medicina* 2019; 55(4):87. <https://doi.org/10.3390/medicina55040087>

12. Karaman Yu.K., Lobanova E.G. [Endocannabinoids and eicosanoids: biosynthesis and interactions with immune response]. *Medical Immunology (Russia)* 2013; 15(2):119–130 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2013-2-119-130>

14. Augimeri G., Plastina P., Gionfriddo G., Rovito D., Giordano C., Fazio A., Barone I., Catalano S., Andò S., Bonofiglio D., Meijerink J., Witkamp R. N-Eicosapentaenoyl Dopamine, A Conjugate of Dopamine and Eicosapentaenoic Acid (EPA), Exerts Anti-inflammatory Properties in Mouse and Human Macrophages. *Nutrients* 2019; 11(9):2247. <https://doi.org/10.3390/nu11092247>

Информация об авторах:

Юлия Константиновна Денисенко, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, 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/0000-0003-4130-8899>; e-mail: denisenko.imkvl@gmail.com

Наталья Владимировна Бочарова, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: natellav@inbox.ru

Иван Сергеевич Коваленко, аспирант, лаборатория биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

Татьяна Павловна Новгородцева, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, 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/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

Author information:

Yulia K. Denisenko, PhD, DSc (Biol.), Head of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>; e-mail: denisenko.imkvl@gmail.com

Natalia V. Bocharova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: natellav@inbox.ru

Ivan S. Kovalenko, Postgraduate student, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

Tatiana P. Novgorodtseva, PhD, DSc (Biol.), Professor, Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

Поступила 21.02.2022
Принята к печати 17.03.2022

Received February 21, 2022
Accepted March 17, 2022

УДК 616.248-036.18:613.24:577.125.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-22-30

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ И ЛИПИДНЫХ МАРКЕРОВ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

А.А.Уксуменко, М.В.Антонюк, Ю.К.Денисенко, А.В.Юренко, 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. Цель. Выявить особенности взаимосвязи параметров клинико-функционального состояния и липидных маркеров системного воспаления (жирных кислот, эйкозаноидов, плазмалогенов) у больных легкой бронхиальной астмой (БА) с ожирением. **Материалы и методы.** Обследовано 165 пациентов с легкой частично контролируемой БА в возрасте от 28 до 65 лет. В 1 группу вошли 55 больных БА с нормальной массой тела; 2 группа состояла из 80 больных БА и ожирением I-II ст.; группу контроля составили 30 здоровых добровольцев. Оценивали показатели АСQ-5 теста, спирометрии. Уровень тромбоксана B_2 (TXB₂) и лейкотриена B_4 (LTB₄) в сыворотке определяли иммуноферментным методом. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии в плазме крови исследовали содержание жирных кислот (ЖК), оцениваемых в виде метиловых эфиров (МЭЖК) и производных плазмалогенов в виде диметилацеталей (ДМА). **Результаты.** У пациентов с БА и ожирением в сравнении с больными с нормальной массой тела выявлено снижение уровня контроля над заболеванием, показателей ОФV₁ на 8%, ФЖЕЛ на 12% ($p < 0,05$). В сыворотке крови установлено снижение уровня плазмалогенов, содержащих альдегиды 16:0 и 18:0. Содержание ДМА16:0 было ниже на 17,5%, ДМА18:0 на 25%. Соотношение ДМА16:0/МЭЖК16:0 было снижено на 21%, ДМА18:0/МЭЖК18:0 на 28%. Наблюдалось уменьшение содержания эйкозапентаеновой кислоты (20:5n3) и изменение соотношения 20:4n6/20:5n3. Содержание TXB₂ и лейкотриена B_4 было повышенным независимо от массы тела. Корреляционный анализ показал взаимосвязи между индексом массы тела и уровнями LTB₄ ($r=0,46$), TXB₂ ($r=0,49$); АСQ и TXB₂ ($r=-0,58$). Показатели функции внешнего дыхания (ОФV₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ) имели корреляционные связи с ДМА18:0, ДМА20:0, эйкозапентаеновой кислотой (20:5n3). **Заключение.** Для БА, ассоциированной с ожирением, характерно нарушение синтеза провоспалительных ЖК, эйкозаноидов и дефицит плазмалогенов. Установленные взаимосвязи клинико-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления, дефицит плазмалогенов у пациентов с БА и ожирением раскрывают новые патогенетические механизмы системного воспалительного процесса при хронических заболеваниях органов дыхания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, воспаление, жирные кислоты, эйкозаноиды, плазмалогены.

ASSOCIATION BETWEEN THE CLINICAL-FUNCTIONAL PARAMETERS AND LIPID MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN MILD ASTHMA COMPLICATED WITH OBESITY

A.A.Uksumenko, M.V.Antonyuk, Yu.K.Denisenko, A.V.Yurenko, E.E.Mineeva

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

Контактная информация

Анна Анатольевна Уксуменко, аспирант, лаборатория восстановительного лечения, 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, 73 г. E-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anna A. Uksumenko, Postgraduate Student, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of 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: anna_uksumenko@mail.ru

Для цитирования:

Уксуменко А.А., Антонюк М.В., Денисенко Ю.К., Юренко А.В., Минеева Е.Е. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления у больных легкой бронхиальной астмой в сочетании с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.22–30. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-22-30

For citation:

Uksumenko A.A., Antonyuk M.V., Denisenko Yu.K., Yurenko A.V., Mineeva E.E. Association between the clinical-functional parameters and lipid markers of systemic inflammation in mild asthma complicated with obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):22–30 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-22-30

SUMMARY. Aim. To identify the features of the association between the clinical-functional conditions and lipid markers of systemic inflammation (fatty acids, eicosanoids, plasmalogens) of patients with mild asthma and obesity. **Materials and methods.** Obese (n=80) and nonobese (n=55) adults with mild, partially controlled asthma aged 28 to 65 years, and nonobese (n=30) healthy controls had venous blood samples analysed. The ACQ-5 test, spirometry were evaluated. Serum thromboxane B₂ (TXB₂) and leukotriene B₄ (LTB₄) were analyzed by the enzyme immunoassay method. Fatty acids as methyl esters (FAMES) and plasmalogens in the form of dimethyl acetals (DMA) were estimated in blood plasma by gas chromatography-mass spectrometry. **Results.** In obese patients with asthma, the ACQ-5 test was lower in comparison to nonobese patients. FEV₁ decreased by 8%, FVC by 12% (p<0.05). A decrease in the level of DMA16:0 by 17.5% and DMA18:0 by 25% was established in obese asthma patients. The ratio of DMA16:0/FAME16:0 declined by 21%, DMA18:0/FAME18:0 – by 28%. A fall in eicosapentaenoic acid (20:5n3) and a change in the 20:4n6/20:5n3 ratio were found. The level of TXB₂ and LTB₄ was increased regardless of body weight. There was a positive correlation between body mass index and levels of LTB₄ (r=0.46), TXB₂ (r=0.49); and a negative correlation between ACQ and TXB₂ (r=-0.58). Indicators of lung function (FEV₁, FVC, VC) had correlative links with DMA18:0, DMA20:0, eicosapentaenoic acid. **Conclusion.** We showed the change in the inflammatory fatty acids and eicosanoids synthesis and plasmalogen deficiency in obese-asthma. Established relationships between clinical and functional parameters and lipid markers of systemic inflammation, plasmalogen deficiency in patients with asthma and obesity reveal new pathogenetic mechanisms of the systemic inflammatory process in chronic respiratory diseases.

Key words: asthma, obesity, inflammation, fatty acids, eicosanoids, plasmalogens.

Бронхиальная астма (БА) является одним из распространенных заболеваний, занимающих второе место в структуре болезней органов дыхания. Проведенные ранее исследования показали, что, несмотря на легкое течение астмы, у больных высока вероятность развития осложнений [1]. Средние значения числа обострений у одного больного легкой БА, по различным источникам, составляют 0,12-0,7 случаев в год, при этом 30-40% приходится на тяжелые формы обострений [2, 3]. Научные изыскания показали, что тяжелые обострения легкой БА являются причиной большей части летальных исходов среди больных астмой [4]. К основным факторам, влияющим на течение и контроль БА, относится гетерогенность заболевания, обусловленная этиологией, паттерном воспаления, коморбидными состояниями и триггерами (курение, аллергический ринит, физическая нагрузка, дисгормональные нарушения у женщин и др.). В связи с этим персонализированный подход к терапии больного БА с учетом фенотипа заболевания является краеугольным для достижения и поддержания контроля [5]. В связи с этим актуально изучение патофизиологических особенностей при разных фенотипах БА.

Известно, что липидные медиаторы воспалительной реакции, такие как арахидоновая кислота (АК) и ее дериваты (эйкозаноиды – лейкотрины, тромбоксаны, простагландины) играют важную роль в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы. Активация процессов воспаления на начальных этапах развития БА происходит за счет производных АК, тогда как метаболиты докозагексаеновой кислоты (ДГК) блокируют влияние медиаторов АК и способствуют разрешению воспалительной реакции. Антагонистические биологические эффекты АК-производных и ДГК-производных эйкозаноидов и дисбаланс в их биосинтезе являются критически важными в развитии хронического системного воспаления при заболеваниях органов дыхания [6]. В последнее время возрастает интерес

к еще одному уникальному подклассу липидных медиаторов – плазмалогенам, по своей химической структуре являющимся глицерофосфолипидами с эфирной алкенильной связью. Плазмалогены во многом влияют на свойства мембран, особенность мембранных рецепторов, транспорт метаболитов и антиоксидантную активность. Наличие полиненасыщенных жирных кислот в составе плазмалогенов определяет их опосредованную роль в регуляции иммунных реакций и процессов воспаления. По данным литературы дефицит плазмалогенов характерен для ряда возрастных нейродегенеративных заболеваний, генетически детерминированных пероксисомных заболеваний (болезнь Рефсума, болезнь Целлвегера, ризомелическая точечная хондродисплазия и др.) [7]. Появляются единичные литературные данные о роли плазмалогенов в патогенезе бронхолегочной патологии, в том числе БА [8]. Показано снижение уровня плазмалогенов при метаболическом синдроме [9]. Представляются актуальными исследования взаимоотношений клинко-функционального состояния и активности синтеза липидных медиаторов при фенотипе БА с ожирением.

Цель исследования – выявить особенности взаимосвязи параметров клинко-функционального состояния и липидных маркеров системного воспаления (жирных кислот, эйкозаноидов, плазмалогенов) у больных легкой БА с ожирением.

Материалы и методы исследования

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия принимали участие 165 человек, в том числе 135 пациентов с легкой частично контролируемой БА (106 мужчин и 29 женщин) и 30 здоровых добровольцев (группа контроля). Среди больных, включенных в исследование, нормальную массу тела имели 55 (40,7%) пациентов, ожирение 1-2 степени – 80 (59,3%) больных. Возраст обследованных варьиро-

вал от 20 до 65 лет. При сравнении возрастного-полового состава групп обследованных отмечено, что среди пациентов с БА, имеющих ожирение, преобладали лица старшего возраста и женского пола.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2019), международной классификации болезней 10-го пересмотра. Ожирение устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (2004) с учетом индекса массы тела (ИМТ): нормальной массе тела соответствует ИМТ 18,9–24,9 кг/м², ожирению I степени – ИМТ 30–34,9 кг/м², ожирению II степени – ИМТ 35–39,9 кг/м².

Критерии включения в исследование: лица обоих полов; возраст 20–65 лет; БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения; пациенты с нормальной массой тела и алиментарно-конституциональным ожирением 1–2 степени; письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: неконтролируемая БА, тяжелое течение; вторичное ожирение; ожирение 3–4 степени; наличие соматических заболеваний в стадии субкомпенсации и декомпенсации; беременность и период лактации; злокачественные новообразования; наличие системных заболеваний; наличие противопоказаний к физиотерапевтическим процедурам.

Исследование выполнено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ.

Больные, принимающие участие в исследовании, с учетом массы тела были разделены на две группы: 1 группа – 55 пациентов с БА, имеющих нормальную массу тела (ИМТ – 24,11 [23,69; 25,34]), 2 группа – 80 больных БА в сочетании с ожирением (ИМТ – 34,66 [33,64; 36,4]). У всех пациентов оценивали динамику клинических симптомов (частота ночных и дневных приступов удушья в неделю, выраженность кашля, потребность в бронхолитиках короткого действия в течение суток), показателя опросника по контролю симптомов астмы (ACQ-5 тест). Значение ACQ-5 менее 0,75 свидетельствует о хорошем контроле астмы, в интервале 0,75–1,5 – частичному контролю астмы, более 1,5 – неконтролируемой астме. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Spirolab III (MIR, Италия). Оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ. При помощи индивидуальных портативных пикфлоуметра определялась пиковая скорость выдоха (ПСВ), которая коррелирует со

степенью бронхиальной обструкции.

Исследования уровня плазмалогенов и эйкозаноидов в крови проводили на базе лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ. Экстракцию липидов для аналитических целей проводили согласно метода E.G.Bligh, W.J.Dyer [10]. Контроль за прохождением реакции осуществляли тонкослойной хроматографией в системе элюирования гексан–диэтиловый эфир–уксусная кислота в объемных соотношениях 80:20:1. Уровень плазмалогенов в крови оценивали методом газовой хромато–масс–спектрометрии по содержанию производных плазмалогенов – диметилацеталей (ДМА) и их соотношению к соответствующему по количеству атомов углерода метиловому эфиру жирной кислоты (МЭЖК).

МЭЖК и ДМА были получены согласно методике J.P.Carreau, J.P.Dubacq [11]. Метилирование проводили при 50°C в течение 20 мин в атмосфере аргона. После охлаждения реакционной смеси, образовавшиеся МЭЖК экстрагировали гексаном, упаривали и растворяли в минимальном количестве гексана. Очистку МЭЖК и ДМА проводили препаративной тонкослойной хроматографией элюированием в бензоле. Зону МЭЖК и ДМА на пластине снимали, экстрагировали хлороформом и упаривали.

Анализ МЭЖК и ДМА проводили на хроматографе GC-17A (Shimadzu, Япония) с пламенно-ионизационным детектором. Для анализа использовали капиллярную колонку Supelcowax 10 (Supelco, США), температура термостата составила 190°C, инжектора и детектора – 240°C. Идентификация пиков МЭЖК проводилась по временам удерживания индивидуальных эфиров ЖК и по значениям эквивалентной длины цепи (Christie, 1988). Идентификацию ДМА осуществляли сравнением времен удерживания со временами удерживания стандартов ДМА16:0 и ДМА18:0.

Содержание эйкозаноидов в сыворотке крови оценивали по количеству их стабильных метаболитов – тромбоксана B₂ (TXB₂) и лейкотриена B₄ (LTB₄). Для выделения использовались миниколонки (Minicolumns for Sample Preparation, США). Количественный уровень TXB₂ и LTB₄ определяли иммуноферментным методом с использованием ELISA наборов Enzo Life Sciences (США). Измерение проводилось в плоскодонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре (Biotek Power Wave, США).

Группу контроля для оценки иммунологических параметров составили 30 здоровых добровольцев, не имеющих патологию легких и ожирение.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica 6.0. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q₁ и Q₃), где Q₁ – 25-й процентиль, Q₃ – 75-й процентиль. Статистически значимое различие между параметрами оценивали с помощью критерия Вилкоксона. Критический уро-

вень значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Во время первичного осмотра у обследованных пациентов выявлены жалобы, характерные для БА. Малопродуктивный кашель встречался у 22 (44%) больных 1 группы и у 78 (92,9%) пациентов 2 группы. В 1 группе беспокоило чувство нехватки воздуха 14 (28%) больных, во 2 группе – 62 (72,9%) пациента. Среди больных 1 группы 11 (22%) человек жаловались на одышку, во 2 группе одышка встречалась у 58 (68,2%) человек. Потребность в применении β_2 -агонистов короткого действия более 2 раз в неделю возникала у 18 (36%) больных БА в 1 группе и 63 (74,1%) пациентов во 2 группе. 31 (36,5%) пациент во 2 группе просыпался в ночное время из-за симптомов астмы, среди больных 1 группы таких пробуждений не наблюдалось.

Средние значения показателя ACQ-теста у больных

во 2 группе составляли 1,23 (0,9; 1,5) балла, что свидетельствовало о недостаточном контроле БА, у пациентов 1 группы этот показатель был равен 0,71 (0,6; 0,85) балла, что свидетельствовало о лучшем контроле над заболеванием.

При исследовании ФВД у больных 2 группы установлены следующие особенности: средние значения ЖЕЛ на 5,8% оказались ниже показателей больных 1 группы и на 10,7% ниже контрольных значений ($p<0,01$); ФЖЕЛ – на 12% ниже показателей больных 1 группы ($p<0,05$) и на 14% ниже соответствующих показателей в контрольной группе ($p<0,05$); ОФВ₁ – на 2,3% ниже показателей 1 группы и на 7,7% ниже показателей контрольной группы ($p<0,05$). Отношения ОФВ₁/ЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ не имели статистически значимых различий. Исходные показатели ПСВ были достоверно ниже значений контрольной группы на 12,3% ($p<0,01$) и на 4,4 % ниже показателей у больных 1 группы (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-функциональные показатели у пациентов в исследуемых группах

Показатели	Группа контроля (n=30)	1 группа (n=55)	2 группа (n=80)	p
	1	2	3	
ACQ-5 тест, баллы	-	0,71 (0,6; 0,85)	1,23 (0,9; 1,5)	$p_{2-3}<0,05$
ИМТ, у.е.	23,46 (22,80; 25,18)	24,11 (23,69; 25,34)	34,66 (33,64; 36,4)	$p_{1-2}=1,56$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ЖЕЛ, % долж.	108,43 (97,41; 114,25)	102,73 (96; 112,4)	96,81 (89,7; 101,3)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}=1,63$
ФЖЕЛ, % долж.	107,58 (99,8; 115,85)	105,14 (86,25; 115,32)	92,53 (86,25; 99,75)	$p_{1-2}=0,51$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ОФВ ₁ , % долж.	104,81 (100,55; 112,2)	98,98 (86,9; 108,3)	96,70 (88,45; 106)	$p_{1-2}=1,3$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}=0,49$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	79,89 (70,99; 80,25)	79,46 (71,34; 87,65)	79,91 (71,34; 87,65)	$p_{1-2}=1,05$ $p_{1-3}=1,09$ $p_{2-3}=0,11$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % долж.	75,32 (66,47; 80,45)	75,51 (67,42; 80,45)	74,74 (68,42; 79,88)	$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,91$ $p_{2-3}=0,79$
ПСВ, % долж.	94,9 (88,72; 102,25)	87,07 (76,65; 101,8)	83,24 (72,65; 98,65)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}=1,16$

Примечание: Здесь и далее в таблицах 2 и 3: p – уровень достоверности различий между группами по критерию Вилкоксона.

Таблица 2

Клинико-функциональные показатели у пациентов в исследуемых группах

Показатели, % от суммы всех ЖК	Группа контроля (n=20)	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
	1	2	3	
ДМА 16:0	0,40 (0,34; 0,42)	0,45 (0,38; 0,54)	0,33 (0,26; 0,36)	$p_{1-2}=1,38$ $p_{1-3}=2,12$ $p_{2-3}<0,01$
ДМА 18:0	0,28 (0,23; 0,33)	0,28 (0,23; 0,33)	0,21 (0,16; 0,25)	$p_{1-3}=1,62$ $p_{2-3}=1,62$
ДМА 18:1	0,13 (0,11; 0,15)	0,09 (0,08; 0,11)	0,11 (0; 0,13)	$p_{1-2}=1,52$ $p_{1-3}=0,40$ $p_{2-3}=1,15$
ДМА 20:0	0,16 (0,12; 0,2)	0,12 (0,09; 0,17)	0,18 (0,16; 0,21)	$p_{1-2}=1,31$ $p_{1-3}=0,38$ $p_{2-3}=1,38$
16:0 (пальмитиновая кислота)	20,39 (16,53; 24,21)	20,76 (17,34; 26,19)	24,19 (20,74; 27,5)	$p_{1-2}=0,38$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,01$
18:0 (стеариновая кислота)	6,32 (5,45; 7,52)	6,84 (6,44; 7,52)	7,73 (7,34; 8,27)	$p_{1-2}=0,89$ $p_{1-3}<0,01$ $p_{2-3}<0,01$
ДМА 16:0/16:0 МЭЖК	1,98 (1,7; 2,28)	1,88 (1,48; 2,23)	1,29 (1,19; 1,44)	$p_{1-2}=1,09$ $p_{1-3}=3,86$ $p_{2-3}=3,25$
ДМА 18:0/18:0 МЭЖК	4,38 (3,95; 4,78)	4,18 (3,15; 4,64)	3,14 (2,7; 3,45)	$p_{1-2}=1,11$ $p_{1-3}=4,62$ $p_{2-3}=2,23$

Изменения ФВД, выявленные при первичном обследовании у больных 1 группы соответствовали нормальным значениям, тем не менее имелись статистически значимые отличия: ЖЕЛ на 5,5% ($p<0,05$), ПСВ на 8,3% ($p<0,05$) в сравнении с контрольной группой. При сравнении между больными БА ФЖЕЛ была на 12% ниже в группе с ожирением ($p<0,05$) (табл. 1).

Анализ содержания плазмалогенов показал, что у больных 2 группы в плазме крови по сравнению с контролем наблюдалось снижение уровня плазмалогенов, содержащих альдегиды 16:0 и 18:0. Так, содержание ДМА16:0 было ниже на 17,5%, ДМА18:0 на 25% (табл. 2). Соотношение ДМА16:0/МЭЖК 16:0, как показателя относительного содержания всех ДМА16:0 к общему содержанию пальмитиновой кислоты (16:0) в крови, было ниже на 21%. В этой же группе установлено снижение соотношения ДМА18:0/МЭЖК18:0 на 28%. Статистически значимых различий в уровне ДМА, содержащих альдегид 18:1, между контрольной группой и группой больных БА с ожирением выявлено не было. Результаты исследования показали дефицит глицерофосфолипидов с алкенильной связью при развитии БА, ассоциированной с ожирением.

Модификация состава ПНЖК плазмы крови при

БА, отягощенной ожирением характеризовалась снижением уровня эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3), являющейся важным источником синтеза противовоспалительных эйкозаноидов и проразрезающих оксипинов. Уровень АК (20:4n-6) статистически значимо не менялся. Тем не менее, изменение в относительном содержании физиологически важных ЖК привело к увеличению соотношения 20:4n6/20:5n3 в этой группе пациентов с БА. Определение содержания 20:4n6 и 20:5n3, а также их соотношения может указывать на нарушения в эйкозаноидном цикле и, соответственно, на риск развития воспалительного процесса. Известно, что АК (20:4n6) является субстратом для синтеза провоспалительных и бронхоконстрикторных эйкозаноидов (тромбоксаны, лейкотриены). Тогда как из эйкозапентаеновой кислоты (20:5n-3) синтезируются проразрезающие оксипиновы (марезины, резольвины, протектины). Смещение баланса между n-6 и n-3 ПНЖК может являться прогностически неблагоприятным признаком усиления провоспалительных реакций.

Для подтверждения смещения метаболизма ЖК в сторону провоспалительных процессов было изучено содержание ТХВ₂ и ЛТВ₄ в сыворотке крови больных БА (табл. 3).

Таблица 3

Уровень эйкозаноидов и их предшественников у обследованных пациентов

Показатели	Группа контроля (n=20)	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	p
	1	2	3	
20:4n-6 (арахидоновая кислота), %	5,17 (4,4; 5,9)	6,15 (5,14; 7,14)	5,85 (5,21; 6,38)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 1,6$
20:5n-3 (эйкозапентаеновая кислота), %	0,88 (0,56; 1,22)	0,69 (0,31; 0,96)	0,77 (0,34; 0,85)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} = 0,95$ $p_{2-3} < 0,05$
20:4n6/20:5n3	6,73 (5,73; 7,61)	8,91 (7,14; 12,11)	7,21 (6,47; 7,71)	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
LTB ₄ , пг/мл	14,4 (11,99; 16,54)	17,87 (16,4; 18,65)	26,12 (24,59; 27,8)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
TXB ₂ , пг/мл	67,5 (64,83; 72,25)	80,33 (75,2; 87,22)	77,47 (69,9; 86,5)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 1,09$

Анализ результатов показал увеличение в крови больных БА независимо от массы тела содержания TXB₂ и LTB₄ по сравнению с группой контроля. При этом у пациентов с легкой БА и ожирением количество LTB₄ было на 46% выше относительно группы пациентов с БА и нормальной массой тела. Следовательно, БА, отягощенная ожирением, сопровождается активацией синтеза провоспалительных и бронхоконстрикторных липидных медиаторов.

Для определения силы и направленности связей между медиаторами воспаления и клинико-функциональными показателями проведен корреляционный анализ. У обследованного контингента пациентов выявлены как прямые, так и обратные корреляционные связи между изучаемыми параметрами (табл. 4), что подтверждает патогенетическую взаимосвязь БА и ожирения. В таблице представлены связи, имеющие статистическую значимость.

Таблица 4

Корреляционные связи, выявленные у больных легкой БА и ожирением

Показатели	Значение коэффициента корреляции (r)	Уровень значимости (p)
ИМТ-АСQ	-0,43	0,0553
ИМТ-LTB ₄	0,46	0,0423
ИМТ-TXB ₂	0,49	0,0305
АСQ-TXB ₂	-0,58	0,0078
ОФВ ₁ -ДМА18:0	-0,45	0,0463
ЖЕЛ-ДМА18:1	0,45	0,0465
ЖЕЛ-ДМА20:0	0,45	0,0450
ЖЕЛ-20:5n-3	0,48	0,0336
ФЖЕЛ-LTB ₄	0,43	0,0571

Установлена прямая корреляционная связь между ИМТ и уровнями LTB₄, TXB₂, что подтверждает гипотезу о том, что при ожирении наблюдается усиление синтеза провоспалительных эйкозаноидов и усиление воспаления. Как следствие, нарушается контроль над

БА, на что указывает выявленная отрицательная корреляция между ИМТ и АСQ, а также связь между АСQ и TXB₂. Выявлена отрицательная корреляционная связь плазмалогена ДМА18:0 с ОФВ₁, прямая корреляция между плазмалогеном ДМА20:0 и ЖЕЛ. Данные

корреляции указывают на участие плазмалогенов в развитии хронического воспаления и нарушении функции легких. Известно, что основными компонентами сурфактанта легких являются глицерофосфолипиды с алкенильной связью [12]. Установлена прямая корреляция между эйкозапентаеновой кислотой (20:5n-3) и ЖЕЛ. Эйкозапентаеновая кислота (20:5n-3) участвует в синтезе проразрешающих оксипинов (марезины, резольвины, протектины), тем самым препятствуя развитию хронического воспаления.

Заключение

При БА, ассоциированной с ожирением, наблюдается нарушение синтеза провоспалительных ЖК, эйкозаноидов и дефицит ключевых ДМА. Нарушение метаболизма плазмалогенов при у больных легкой БА в сочетании с ожирением может индуцировать хронизацию воспалительного процесса, развитие окислительного стресса, усиливать респираторную дисфункцию. Установленное снижение эйкозапентаеновой кислоты (20:5n3) и изменение соотношения 20:4n6/20:5n3 свидетельствуют о нарушении в эйкозаноидном цикле и риске прогрессирования воспалительной реакции. Повышенное содержание ЛТВ₄ и ТХВ₂, характерное для пациентов с БА, приводит к хронизации воспалительного процесса и утяжелению заболевания. Выявленные изменения в содержании основных ЖК, их соотношении, уровне эйкозаноидов свидетельствуют о типовом процессе системного воспаления при БА и ожирении.

Взаимосвязи между показателями ФВД и содержанием плазмалогенов указывают на значимую роль ли-

пидов с алкенильной связью в регуляции не только воспалительной реакции, но и поддержании физиологической функции бронхолегочной системы. В легких глицерофосфолипиды с алкенильной связью являются основными компонентами сурфактанта. Нарушение молекулярной структуры и количественного состава плазмалогенов в легких играет ключевую роль в развитии и утяжелении хронических заболеваний легких, таких как БА, муковисцидоз и острый респираторный дистресс-синдром. Недостаток плазмалогенов в организме провоцирует усиление процессов окисления макромолекул, что, в свою очередь, запускает ответную цепную реакцию активации воспаления, синтеза провоспалительных медиаторов. Установленные взаимосвязи клинко-функциональных параметров и липидных маркеров системного воспаления, дефицит плазмалогенов у пациентов с БА и ожирением раскрывают новые патогенетические механизмы системного воспалительного процесса при хронических заболеваниях органов дыхания.

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. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.99–106. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-99-106>
2. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Бронхиальная астма легкой степени: проблемы диагностики и возможности функциональных методов исследования // Сибирское медицинское обозрение. 2020. №1. С.5–13. <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-5-13>
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Кулбаисов А.М., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее // Пульмонология. 2018. Т.28, №1. С.84–95. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>
4. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A.M., Molina J., Plaza V. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire // Respir. Res. 2012. Vol.13, Iss.1. Article number: 50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-50>
5. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее // Consilium Medicum. 2016. Т.18, №11. С.30–38.
6. Каратеев А.Е., Алейникова Т.Л. Эйкозаноиды и воспаление // Современная ревматология. 2016. Т.10, №4. С.73–86. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86>
7. Полякова С.И., Засурцев Г.В., Паршина П.В., Кобринский Б.А. Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т.66, №4. С.16–24. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-16-24>
8. Sordillo J.E., Lutz S.M., Kelly R.S., Mc Geachie M.J., Dahlin A., Tantisira K., Clish C., Lasky-Su J., Wu A.C. Plasmalogens Mediate the Effect of Age on Bronchodilator Response in Individuals With Asthma // Front. Med. 2020. Vol.14, Iss.7. Article number: 38. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>
9. Yamazaki Y., Kondo K., Maeba R., Nishimukai M., Nezu T., Hara H. The proportion of nervonic acid in serum

lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome // *J. Oleo Sci.* 2014. Vol.63, Iss.5. P.527–537. <https://doi.org/10.5650/jos.ess13226>

10. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959. Vol.37, Iss.8. P.911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>

11. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract // *J. Chromatogr.* 1978. Vol.151, Iss.3. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

12. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases // *Chest.* 2013. Vol.144, Iss.6. P.1906–1912. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1944>

REFERENCES

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

2. Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Soloveva I.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. [Mild bronchial asthma: diagnostic problems and possibility of functional examination methods]. *Siberian Medical Review* 2020; (1):5–13 (in Russian). <https://doi.org/10.20333/2500136-2020-1-5-13>

3. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Kulbaisov A.M., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S. [Mild bronchial asthma: the present and the future]. *Pulmonologiya* 2018; 28(1):84–95 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>

4. Olaguibel J.M., Quirce S., Juliá B., Fernández C., Fortuna A.M., Molina J., Plaza V. Measurement of asthma control according to Global Initiative for Asthma guidelines: a comparison with the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Res.* 2012; 13(1):50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-50>

5. Nenasheva N.M. [Biological therapy of asthma: present and future]. *Consilium Medicum* 2016; 18(11):30–38 (in Russian).

6. Karateev A.E., Aleinikova T.L. [Eicosanoids and inflammation]. *Modern Rheumatology Journal* 2016; 10(4):73–86 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-4-73-86>

7. Polyakova S.I., Zasurtsev G.V., Parshina P.V., Kobrinskiy B.A. [Prospects for the diagnosis and treatment of plasmalogen deficiency]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2021; 66(4):16–24 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-16-24>

8. Sordillo J.E., Lutz S.M., Kelly R.S., McGeachie M.J., Dahlin A., Tantisira K., Clish C., Lasky-Su J. Wu A.C. Plasmalogens Mediate the Effect of Age on Bronchodilator Response in Individuals With Asthma. *Front. Med.* 2020; 7(38):1–3. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>

9. Yamazaki Y., Kondo K., Maeba R., Nishimukai M., Nezu T., Hara H. The proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome. *J. Oleo Sci.* 2014; 63(5):527–537. <https://doi.org/10.5650/jos.ess13226>

10. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959. Vol.37, Iss.8. P.911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>

11. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract. *J. Chromatogr.* 1978; 151(3):384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

12. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest* 2013; 144(6):1906–1912. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1944>

Информация об авторах:

Анна Анатольевна Уксуменко, аспирант, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: anna_uksumenko@mail.ru

Марина Владимировна Антоныук, 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

Author information:

Anna A. Uksumenko, Postgraduate Student, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: anna_uksumenko@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

Юлия Константиновна Денисенко, д-р биол. наук, зав. лабораторией биомедицинских исследований, 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/0000-0003-4130-8899>; e-mail: denisenko.imkvl@gmail.com

Yulia K. Denisenko, PhD, DSc (Biol.), Head of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>; e-mail: denisenko.imkvl@gmail.com

Алла Валентиновна Юренко, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач-терапевт, 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/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Alla V. Yurenko, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, 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/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Елена Евгеньевна Минеева, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория 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

Elena E. Mineeva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, 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

Поступила 24.02.2022
Принята к печати 15.03.2022

Received February 24, 2022
Accepted March 15, 2022

УДК 616.2-08-031.81:615.834(477.75)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-31-38

ВОЗМОЖНОСТИ СИНДРОМНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ НА КУРОРТЕ ЮЖНОГО БЕРЕГА КРЫМА

Т.С.Яновский, Л.Ш.Дудченко, В.И.Мизин, Г.Г.Масликова, С.Н.Беляева, Д.А.Шилина

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить возможности физиотерапевтической синдром-ориентированной медицинской реабилитации (МР) при болезнях органов дыхания (БОД) на климатическом курорте Южного берега Крыма (ЮБК). **Материалы и методы.** В одноцентровом ретроспективном обсервационном исследовании проведен анализ реабилитационных эффектов физиотерапевтических воздействий в контингенте 100 пациентов с БОД. Обследование и лечение больных проводилось в соответствии со стандартом санаторно-курортной помощи пациентам с БОД. Дополнительно проводились психологические исследования и лечебные воздействия транскраниальной электростимуляцией, динамической электростимуляцией, пелоидотерапией сакской лечебной грязью, ароматерапией маслом шалфея и дыхательными тренировками с дыхательным тренажером «Новое дыхание». Оценка значений 23 доменов «Международная классификация функционирования, нарушений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ) проводилась по методике, разработанной в «АНИИ им. И.М.Сеченова». Оценивались значения доменов в начале и в конце курса МР, а также динамика доменов (равняется результату вычитания значений домена в конце курса из значения в начале курса). Математический анализ полученных данных проводился с использованием методов многофакторной вариационной статистики. **Результаты.** Установлена статистически значимая (при $p < 0,05$) положительная динамика ряда доменов, свидетельствующая об успешности комплексного курса МР, включая домены b2401, b410, b420, b450, b455, b4552, b4601 и интегральную оценку функционального состояния (ИОФС). Получены 18 уравнений положительного влияния курсовых доз физиотерапевтических процедур (переменного магнитного поля, динамической электростимуляции, ультразвуковой терапии, галотерапии, ингаляционной терапии, ароматерапии, пелоидотерапии, коротковолнового ультрафиолетового облучения и массажа) на эффективность МР для 12 доменов и для ИОФС. **Заключение.** Обосновано использование доменов МКФ в качестве реабилитационных синдромов. Комплекс физиотерапевтических воздействий, применяемых в лечении пациентов с БОД на климатическом курорте ЮБК, обладает достоверными возможностями для успешной синдром-ориентированной МР.

Ключевые слова: курорты Южного берега Крыма, болезни органов дыхания, синдромы, медицинская реабилитация, физиотерапия, Международная классификация функционирования, нарушений жизнедеятельности и здоровья.

POSSIBILITIES OF SYNDROME-ORIENTED MEDICAL REHABILITATION IN DISEASES OF THE RESPIRATORY ORGANS IN THE RESORT OF THE SOUTHERN COAST OF CRIMEA

T.S.Yanovskiy, L.Sh.Dudchenko, V.I.Mizin, G.G.Maslikova, S.N.Beliaeva, D.A.Shilina

Контактная информация

Владимир Иванович Мизин, д-р мед. наук, доцент, зав. научно-исследовательским отделом физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3. E-mail: yaltamizin@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Vladimir I. Mizin, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation. E-mail: yaltamizin@mail.ru

Для цитирования:

Яновский Т.С., Дудченко Л.Ш., Мизин В.И., Масликова Г.Г., Беляева С.Н., Шилина Д.А. Возможности синдромно-ориентированной медицинской реабилитации при болезнях органов дыхания на курорте Южного берега Крыма // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.31–38. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-31-38

For citation:

Yanovskiy T.S., Dudchenko L.Sh., Mizin V.I., Maslikova G.G., Beliaeva S.N., Shilina D.A. Possibilities of syndrome-oriented medical rehabilitation in diseases of the respiratory organs in the resort of the Southern Coast of Crimea. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):31–38 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-31-38

Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To evaluate the possibilities of physiotherapeutic syndrome-oriented medical rehabilitation (MR) for lung diseases (LD) in the climatic resort of the Southern Coast of Crimea (SCC). **Materials and methods.** In a single-center retrospective observational study, an analysis was made of the rehabilitation effects of physiotherapeutic interventions in a contingent of 100 patients with LD. Examination and treatment of patients was carried out in accordance with the standard of health resort care for patients with LD. Additionally, psychological studies and therapeutic effects were carried out by transcranial electrical stimulation, dynamic electrical nerve stimulation, mud therapy with Saki therapeutic mud, aromatherapy with sage oil and breathing training with a breathing simulator "New Breath". The assessment of the values of 23 domains of "International Classification of Functioning, Disability and Health" (ICF) was carried out according to the methodology developed in the "ARI n.a. I.M.Sechenov". The values of domains at the beginning and at the end of the MR course were evaluated, as well as the dynamics of domains (equal to the result of subtracting the values of the domain at the end of the course from the value at the beginning of the course). Mathematical analysis of the obtained data was carried out using the methods of multivariate statistics. **Results.** A statistically significant (at $p < 0.05$) positive dynamics of a number of domains was established, indicating the success of a comprehensive course of MR, including domains b2401, b410, b420, b450, b455, b4552, b4601 and an integrated assessment of the functional state (IAFS). The 18 equations of the positive effect of course doses of physiotherapeutic procedures (alternating magnetic field, DENS, ultrasound therapy, halotherapy, inhalation therapy, aromatherapy, pelopathy, short-wave ultraviolet irradiation and massage) on the effectiveness of MR for 12 domains and for IAFS were obtained. **Conclusion.** The use of ICF domains as rehabilitation syndromes is substantiated. The complex of physiotherapeutic influences used in the treatment of patients with LD in the SCC climatic resort has significant potential for successful syndrome-oriented MR.

Key words: resorts of the Southern Coast of Crimea, respiratory diseases, syndromes, medical rehabilitation, physiotherapy, International Classification of Functioning, Disability and Health.

В основе эффективной медицинской реабилитации на климатическом курорте, в т.ч. на Южном берегу Крыма (ЮБК), лежат климатические, физиотерапевтические и другие немедикаментозные лечебные курортные факторы (ЛКФ). Комплексному применению ЛКФ при оказании помощи профильным для курорта пациентам с болезнями органов дыхания (БОД) были посвящены многолетние, начиная с 60-х годов прошлого столетия, исследования в «АНИИ им. И.М.Сеченова». В них изучалась эффективность применения ЛКФ в соответствии с нозологическим и синдромно-патогенетическим подходами. В последние годы санаторно-курортная медицинская помощь все шире используется на третьем этапе медицинской реабилитации [1]. В соответствии с этим, в курортологии и физиотерапии развивается новый подход – синдром-ориентированная медицинская реабилитация [2].

Одним из важных аспектов нового подхода является идентификация соответствующих реабилитационных синдромов (РС), на коррекцию которых нацелена медицинская реабилитация. Определение РС должно соответствовать ряду критериев: 1) качественные характеристики РС должны содержать специфические для каждого синдрома перечни жалоб и патологических изменений в организме пациента; 2) степень выраженности каждого из РС должна оцениваться количественно; 3) количественная оценка степени выраженности всех РС должна осуществляться по общей методике; 4) лечебно-диагностическая база санаторно-курортной организации должна давать возможность адекватно качественно и количественно оценить и эффективно корректировать РС (нет смысла

определять некий РС как цель реабилитационных воздействий, если степень выраженности этого РС не может быть оценена, а также нет смысла определять РС как цель реабилитационных воздействий, если отсутствуют эффективные методы его коррекции).

Исходя из этих критериев, многие клинические синдромы, описываемые при БОД (бронхо-респираторный, иммунодефицитный, болевой, метаболический, психологический стресс-синдром, аллергический и др.), недостаточно соответствуют первому, второму и третьему критерию, что ставит задачу определения РС на новой методической основе, отличной от преимущественно словесного описания. Учитывая, что динамика выраженности нарушений в доменах «Международной классификации функционирования, нарушений жизнедеятельности и здоровья» (МКФ) является основным инструментом оценки эффективности медицинской реабилитации [1], логично применить домены МКФ в качестве РС.

Действительно: 1) определители доменов содержат специфические для каждого домена перечни жалоб и патологических изменений в организме пациента, т.е. домены МКФ соответствуют первому из вышеуказанных критериев для определения РС; 2) количественная оценка выраженности нарушений во всех доменах МКФ проводится в баллах (от 0 до 4) по единым критериям, что соответствует второму и третьему критериям. Оценка соответствия доменов МКФ четвертому критерию может быть получена на основе достоверных реабилитационных эффектов ЛКФ.

Цель работы – оценить возможности физиотерапевтической синдром-ориентированной медицинской реабилитации при БОД на климатическом курорте ЮБК.

Материалы и методы исследования

В одноцентровом ретроспективном обсервационном исследовании проведен анализ реабилитационных эффектов физиотерапевтических воздействий в контингенте 100 пациентов с БОД, включая 63 реконвалесцента после пневмонии (J12.8) с ДН0, 16 пациентов с хроническим бронхитом (J41) в стадии ремиссии и ДН0, 17 пациентов с контролируемой бронхиальной астмой (J45) с ДН1 и 4 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (J44) с ДН1; из них 29 пациентов мужского пола, средний возраст составил $61,0 \pm 1,0$ лет, длительность основного заболевания составила $4,7 \pm 1,4$ лет. Все пациенты получали курс санаторно-курортной медицинской реабилитации в клинике «АНИИ им. И.М.Сеченова» длительностью не

менее 18 дней. Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии со стандартом санаторно-курортной помощи пациентам с БОД [3] и действующими руководствами и методическими рекомендациями. Дополнительно проводились психологические исследования (тесты Ридер, Спилбергер-Ханин, Бек, SF-36) [4], и лечебные воздействия транскраниальной электростимуляцией [5], динамической электростимуляцией [6], пелоидотерапией сакской лечебной грязью [7], ароматерапией маслом шалфея лекарственного [8] и дыхательными тренировками с дыхательным тренажером «Новое дыхание» [9]. Состав примененного лечебного комплекса контролируемых физиотерапевтических воздействий представлен в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика примененного комплекса контролируемых физиотерапевтических воздействий у больных с БОД

Наименование физиотерапевтических воздействий	%	N
Переменное магнитное поле	37,0	9,6
Электрические поля ультравысокой частоты	4,0	5,4
Интерференционные 4 токи (транскраниальная электростимуляция)	13,0	7,4
Интерференционные токи (динамическая электростимуляция)	11,0	6,3
Диадинамические токи	1,0	5,0
Электросон	7,0	8,1
Ультразвуковая терапия	9,0	9,8
Низкоинтенсивная лазерная терапия	7,0	7,1
Электрофорез лекарственных средств	4,0	8,8
Коротковолновое ультрафиолетовое излучение	48,0	4,4
Дыхательные тренировки с тренажерами «Новое дыхание»	21,0	10,8
Ингаляционное введение лекарственных средств	89,0	20,3
Галотерапия	24,0	9,5
Ароматерапия маслом шалфея	52,0	18,8
Пелоидотерапия сакской лечебной грязью	4,0	9,0
Массаж	82,0	8,1
Лечебная физическая культура	59,0	10,9
Солнечные ванны	11,0	11,5
Терренкур	100,0	17,9

Примечание: % – процент охвата воздействием; N – среднее число процедур на курс примененного воздействия.

Оценка значений 23 доменов МКФ проводилась по методике, разработанной в «АНИИ им. И.М.Сеченова» [10–12], включая домены b122 «Глобальные психосоциальные функции», b2401 «Головокружение», b280 «Ощущение боли», b410 «Функции сердца», b420

«Функции артериального давления», b430 «Функции системы крови», b4301 «Кислородные транспортные функции крови», b4303 «Свертывающие функции крови», b43500 «Специфический иммунный ответ», b43501 «Неспецифический иммунный ответ», b4358

«Иммунный ответ, другой уточненный», b440 «Функции дыхания», b450 «Дополнительные дыхательные функции (кашель)», b455 «Функции толерантности к физической нагрузке», b4550 «Общая физическая выносливость», b4552 «Утомляемость», b4601 «Ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем», b530 «Функции сохранения массы тела», b5403 «Обмен жиров», b5408 «Общие метаболические функции, другие уточненные – метаболический синдром», b540 «Общие метаболические функции», d240 «Преодоление стресса и других психологических нагрузок», а также интегральную оценку функционального состояния. Оценивались значения доменов перед началом и в конце курса медицинской реабилитации, а также динамика доменов (равняется результату вычитания значений домена в конце курса из значения перед на-

чалом курса).

Математический анализ полученных данных проводился с использованием методов многофакторной вариационной статистики. Статистически значимыми считали различия средних значений и уравнения множественной регрессии при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенной медицинской реабилитации состояние пациентов улучшилось, общая эффективность составила 94% (суммарно по традиционным оценкам «улучшение» и «значительное улучшение»). Установлена статистически значимая (при $p < 0,05$) положительная динамика ряда доменов, свидетельствующая об успешности комплексного курса медицинской реабилитации в отношении РС (табл. 2).

Таблица 2

Статистически значимая (при $p < 0,05$) положительная динамика доменов МКФ в течение курса медицинской реабилитации

#	Значения (в баллах) доменов МКФ в течение курса МР					
	Наименование домена			Наименование домена		
	начало курса	конец курса	динамика	начало курса	конец курса	динамика
b2401 «Головокружение»				b410 «Функции сердца»		
М	0,111	0,020	0,091*	0,220	0,071	0,152*
±m	0,043	0,014	0,035	0,050	0,028	0,045
%	8,081	2,020	7,071	23,000	7,071	17,172
b420 «Функции артериального давления»				b450 «Дополнительные дыхательные функции (кашель)»		
М	1,115	0,775	0,340*	0,920	0,400	0,520*
±m	0,076	0,060	0,065	0,106	0,068	0,078
%	83,000	71,000	39,000	56,000	32,000	40,000
b455 «Функции толерантности к физической нагрузке»				b4552 «Утомляемость»		
М	1,201	0,973	0,228*	0,900	0,595	0,305*
±m	0,076	0,070	0,060	0,065	0,045	0,045
%	86,000	77,000	54,000	82,000	78,000	51,000
b4601 «Ощущения, связанные с сердечно-сосудистой и дыхательной системами»				Интегральная оценка функционального состояния (ИОФС, в баллах)		
М	0,430	0,323	0,107*	0,814	0,675	0,324*
±m	0,039	0,035	0,026	0,032	0,029	0,022
%	51,000	37,000	47,000	83,000	71,000	94,000

Примечание: # – статистические параметры; М – среднее значение; ±m – ошибка среднего значения; % – доля пациентов, имеющих значение домена более 0 баллов; динамика = значение перед началом курса медицинской реабилитации - значение в конце курса медицинской реабилитации; * – достоверное (при $p < 0,05$) значение динамики.

Для установления достоверных влияний отдельных физиотерапевтических воздействий на РС – домены МКФ – были проведены сравнения средних значений динамики доменов и регрессионные влияния. В ходе исследования эффектов каждого физиотерапевтического воздействия были проведены сравнения средних значений доменов МКФ в группах с применением дан-

ного воздействия (в т.н. основных группах) и в группах без применения данного воздействия (в т.н. контрольных группах). В таблице 3 представлены эти данные для тех физиотерапевтических воздействий, которые оказали статистически значимые (при $p < 0,05$) влияния на средние значения динамики доменов.

Таблица 3

Статистически значимые (при $p < 0,05$) различия средних значений функциональных доменов МКФ в основных и контрольных группах, вызванные курсовыми дозами физиотерапевтических воздействий

Коды доменов МКФ	ФТВ	#	Значения доменов (в баллах)					
			Основная группа, с ФТВ			Контрольная группа, без ФТВ		
			начало курса	конец курса	динамика	начало курса	конец курса	динамика
b2401	ИНГ	М	0,124	0,022	0,101*§	0,000	0,000	0,000
		±m	0,047	0,016	0,039	0,000	0,000	0,000
b410	АТ	М	0,135	0,077	0,058 §	0,319	0,064	0,255*
		±m	0,050	0,040	0,045	0,089	0,039	0,077
b420	КУФ	М	1,302	0,813	0,490*§	0,942	0,740	0,202
		±m	0,117	0,086	0,097	0,093	0,083	0,084
b4303	ЛТ	М	0,429	1,571	-1,357*§	1,204	1,038	0,038
		±m	0,277	0,429	0,446	0,136	0,139	0,127
b430	ЛТ	М	0,554	1,357	-0,804*§	0,694	0,604	0,098
		±m	0,090	0,383	0,410	0,074	0,081	0,074
b440	ИНГ	М	0,522	0,404	0,551 §	0,136	0,136	0,000
		±m	0,080	0,074	0,085	0,097	0,097	0,000
	ТЭС	М	0,929	0,596	0,333*§	0,500	0,625	-0,125
		±m	0,202	0,194	0,167	0,267	0,230	0,125
b4552	ИНГ	М	0,876	0,618	0,258*§	1,091	0,409	0,682*
		±m	0,069	0,047	0,047	0,200	0,132	0,122
	АТ	М	1,087	0,692	0,394*§	0,698	0,490	0,208
		±m	0,085	0,057	0,065	0,091	0,067	0,061
b4601	ГТ	М	0,323	0,385	-0,063 §	0,464	0,304	0,160*
		±m	0,077	0,085	0,053	0,045	0,037	0,027
b5408	КУФ	М	1,188	0,854	0,333 §	1,077	1,096	-0,019
		±m	0,208	0,171	0,105	0,178	0,172	0,108
b540	ЛТ	М	1,286	2,000	-0,714§	1,220	0,987	0,234
		±m	0,101	0,378	0,391	0,106	0,090	0,073
d240	ДТ	М	0,120	0,022	0,098*§	0,016	0,016	0,000
		±m	0,035	0,015	0,030	0,016	0,016	0,000
ИОФС, баллы	ЛТ	М	0,846	0,968	0,079§	0,812	0,653	0,343*
		±m	0,070	0,098	0,094	0,034	0,029	0,022

Примечание: ФТВ – физиотерапевтические воздействия; ЛТ – воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением; КУФ – воздействие коротким ультрафиолетовым излучением; ИНГ – ингаляционное введение лекарственных средств; ГТ – галотерапия; АТ – ароматерапия маслом шалфея; ДТ – дыхательные тренировки с тренажерами «Новое дыхание»; ТЭС – транскраниальная электростимуляция; ИОФС – интегральная оценка функционального состояния; * – достоверное (при $p < 0,05$) значение динамики; § – достоверные (при $p < 0,05$) различия значений динамики в основной и контрольной группах.

Далее был проведен регрессионный анализ влияния физиотерапевтических воздействий на динамику доменов МКФ с расчетом уравнений множественной регрессии вида: $Y = E + a \times X + b \times N$; где Y – значение динамики домена (в баллах); E – константа; X – значение домена перед началом курса, с приставкой «п» (в баллах); a – коэффициент при X ; N – количество доз на курс; b – коэффициент при N .

В результате получены 18 статистически значимых (при $p < 0,05$) уравнений положительного влияния на эффективность медицинской реабилитации для 12 доменов и для интегральной оценки функционального состояния (ИОФС).

Для влияния переменного магнитного поля (ПМП) – 6 уравнений:

1) $Yb2401 = 0,007 \times b2401n + 0,008 \times NПМП$; (R -квадрат = 0,914; значимость $F < 0,001$)

2) $Yb430 = 0,202 \times b430n + 0,008 \times NПМП$; (R -квадрат = 0,099; значимость $F < 0,05$)

3) $Yb4303 = 0,241 \times b4303n + 0,005 \times NПМП$; (R -квадрат = 0,100; значимость $F < 0,05$);

4) $Yb540 = 0,205 \times b540n + 0,012 \times NПМП$; (R -квадрат = 0,220; значимость $F < 0,001$)

5) $Yb5408 = 0,168 \times b5408n + 0,027 \times NПМП$; (R -квадрат = 0,252; значимость $F < 0,001$)

6) $YИОФС = 0,360 \times ИОФСn + 0,009 \times NПМП$; (R -квадрат = 0,786; значимость $F < 0,001$)

Для влияния динамической электростимуляции (ДЭНС) – 1 уравнение:

7) $Yb4601 = 0,271 \times b4601n + 0,012 \times NДЭНС$; (R -квадрат = 0,364; значимость $F < 0,001$)

Для влияния ультразвуковой терапии (УЗТ) – 1 уравнение:

8) $Yb280 = 0,140 \times b280n + 0,012 \times NUЗТ$; (R -квадрат = 0,105; значимость $F < 0,05$)

Для влияния галотерапии (ГТ) – 1 уравнение:

9) $Yb420 = 0,378 \times b420n + 0,004 \times NГТ$; (R -квадрат = 0,502; значимость $F < 0,001$)

Для влияния ингаляционной терапии (ИНГ) – 2 уравнения:

10) $Yb440 = 0,184 \times b440n + 0,001 \times NИНГ$; (R -квадрат = 0,280; значимость $F < 0,001$)

11) $Yb450 = 0,529 \times b450n + 0,003 \times NИНГ$; (R -квадрат = 0,717; значимость $F < 0,001$)

Для влияния ароматерапии (АТ) маслом шалфея лекарственного – 2 уравнения:

12) $Yb4301 = 0,206 \times b4301n + 0,003 \times NAT$; (R -квадрат = 0,131; значимость $F < 0,05$)

13) $Yb4303 = 0,100 \times b4303n + 0,002 \times NAT$; (R -квадрат = 0,131; значимость $F < 0,05$)

Для влияния пелоидотерапии (ПТ) сакской лечебной грязью – 1 уравнение:

14) $Yb5408 = 0,196 \times b5408n + 0,043 \times NПТ$; (R -квадрат = 0,227; значимость $F < 0,001$)

Для влияния коротковолнового ультрафиолетового облучения (КУФ) – 3 уравнения:

15) $Yb122 = 0,086 \times b122n + 0,029 \times NKУФ$; (R -квад-

рат = 0,111; значимость $F < 0,05$)

16) $Yb420 = 0,382 \times b420n + 0,002 \times NKУФ$; (R -квадрат = 0,502; значимость $F < 0,001$)

17) $Yb5408 = 0,188 \times b5408n + 0,023 \times NKУФ$; (R -квадрат = 0,224; значимость $F < 0,001$)

Для влияния массажа (М) – 1 уравнение:

18) $Yb5408 = -0,401 + 0,256 \times b5408n + 0,039 \times NM$; (R -квадрат = 0,244; значимость $F < 0,001$).

Достоверные регрессионные уравнения положительной динамики доменов МКФ могут служить основанием для прогноза искомых эффектов медицинской реабилитации в отношении РС.

Представленные регрессионные уравнения свидетельствуют о широких возможностях осуществления успешной синдром-ориентированной медицинской реабилитации, которыми обладает комплекс физиотерапевтических воздействий, применяемых в лечении пациентов с БОД на климатическом курорте ЮБК в соответствии с действующим стандартом оказания санаторно-курортной помощи [3], дополненным современными физиотерапевтическими воздействиями (транскраниальной электростимуляцией, динамической электростимуляцией, ароматерапией с маслом шалфея лекарственного и дыхательными тренировками с тренажером «Новое дыхание»).

Выводы

1. Обосновано использование доменов МКФ в качестве реабилитационных синдромов у пациентов с БОД.

2. Проведена оценка возможности физиотерапевтической синдром-ориентированной медицинской реабилитации при БОД на климатическом курорте ЮБК.

3. Комплекс физиотерапевтических воздействий, применяемых в лечении пациентов с БОД на климатическом курорте ЮБК, обладает достоверными возможностями для успешной синдром-ориентированной медицинской реабилитации.

4. Перспективным направлением дальнейших исследований является оценка возможности синдром-ориентированной медицинской реабилитации при БОД с использованием функциональных продуктов питания и лечебно-столовых питьевых вод, применяемых в составе диетотерапии, предусмотренной стандартом санаторно-курортной помощи.

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. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31.07.2020 г. №788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых». URL: <https://base.garant.ru/74681688/>
2. Петров К.Б. Синдромно-ориентированный подход в восстановительной медицине [Электронный ресурс]. 09.01.2011. URL: <https://dislife.ru/articles/view/11697>
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 г. №212 «Стандарт санаторно-курортной помощи больным с болезнями органов дыхания». URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7983-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-212-ot-22-noyabrya-2004-g>
4. Белова А.Н., Буйлова Т.В., Булюбаш И.Д., Григорьева В.Н., Новиков А.В., Полякова А.Г., Смирнов Г.В., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников / под ред. А.Н.Беловой, О.Н.Щепетовой. М.: Антидор, 2002. 440 с. ISBN 5-93751-011-9
5. Занин С.А., Каде А.Х., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г., Плотникова В.В., Шаров М.А., Азаркин Е.В., Кочарян В.Э. ТЭС-терапия. Современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. 2017. №1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26133>
6. Власов А.А., Николаева Н.Б., Умникова М.В., Сафронов А.А. Практическое руководство по динамической электростимуляции. Екатеринбург: Токмас-Пресс, 2011. 232 с. ISBN 978-5-903026-27-2
7. Шалыгин Л.Д. Природные лечебные факторы и средства в медицинской практике: руководство для врачей. М.: РАЕН, 2014. 634 с.
8. Костанова А.В., Дергачев Д.С., Суботялов М.А. Терапевтический потенциал ароматерапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т.17, №18. С.50–55. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-50-55>
9. Мизин В.И., Ежов В.В., Дышко Б.А., Дудченко Л.Ш., Царев А.Ю. Применение тренажера «Новое дыхание» в медицинской реабилитации пациентов с хроническими бронхолегочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями (методические рекомендации) // Вестник физиотерапии и курортологии. 2020; Т.26. №2. С.68–81. <https://doi.org/10.37279/2413-0478-2020-26-2-68-81>
10. Мизин В.И., Северин Н.А., Дудченко Л.Ш., Ежов В.В., Иващенко А.С., Беляева С.Н., Масликова Г.Г., Северина К.С. Методология оценки реабилитационного потенциала и эффективности медицинской реабилитации у пациентов с патологией кардио-респираторной системы в соответствии с «Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» // Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации. Ялта: АНИИ им. И.М.Сеченова, 2016. С.1–23. ISBN 5.7780-0951-8
11. Дудченко Л.Ш., Мизин В.И., Беляева С.Н., Масликова Г.Г., Кожемяченко Е.Н., Колесник Д.С., Дмитриевский А.А. Оценка эффективности санаторно-курортной медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой с использованием международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2018. Т.17, №3. С.133–140. <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-3-133-140>
12. Мизин В.И., Ежов В.В., Царев А.Ю., Яновский Т.С., Ежов А.В., Шилина Д.А. Использование опросника SF-36 в оценке эффективности медицинской реабилитации на основе критериев «Международной классификации функционирования, нарушения жизнедеятельности и здоровья» // Вестник физиотерапии и курортологии. 2020. Т.26, №4. С.85–89. <https://doi.org/10.37279/2413-0478-2020-26-4-85-89>

REFERENCES

1. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 31, 2020 No.788n “On approval of the procedure for organizing medical rehabilitation for adults”]. Available at: <https://base.garant.ru/74681688/> (in Russian)
2. Petrov K.B. [Syndrome-oriented approach in restorative medicine]. Data access: 01.09.2011. Available at: <https://dislife.ru/articles/view/11697> (in Russian).
3. [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated November 22, 2004 No.212 “Standard of health resort care for patients with respiratory diseases”]. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7983-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-212-ot-22-noyabrya-2004-g> (in Russian)
4. Belova A.N., Buylova T.V., Bulyubash I.D., Grigorieva V.N., Novikov A.V., Polyakova A.G., Smirnov G.V., Shchepe-tova O.N. [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. Moscow: Antidor; 2002 (in Russian). ISBN 5-93751-011-9
5. Zanin S.A., Kade A.Kh., Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Golubev V.G., Plotnikova V.V., Sharov M.A., Azarkin E.V., Kocharyan V.E. [TES therapy. The current state of the problem]. *Modern problems of science and education* 2017; (1). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26133> (in Russian).
6. Vlasov A.A. Nikolaeva N.B., Umnikova M.V., Safronov A.A. [A practical guide to dynamic electrical nerve stimulation]. Ekaterinburg: Tokmas-Press; 2011 (in Russian). ISBN 978-5-903026-27-2
7. Shalygin L.D. [Natural healing factors and remedies in medical practice: a guide for physicians]. Moscow: RAEN; 2014 (in Russian).

8. Kostanova A.V., Dergachev D.S., Subotyalov M.A. [Therapeutic Potential of Aromatherapy]. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2021; 17(18):50–55 (in Russian). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-18-50-55>

9. Mizin V.I., Ezhov V.V., Dyshko B.A., Dudchenko L.Sh., Tsarev A.Yu. [The use of the simulator «new breath» in the medical rehabilitation of patients with chronic bronchopulmonary and cardiovascular diseases (methodical recommendations)]. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2020; 26(2):68–81 (in Russian). <https://doi.org/10.37279/2413-0478-2020-26-2-68-81>

10. Mizin V.I., Severin N.A., Dudchenko L.Sh., Ezhov V.V., Ivaschenko A.S., Beliaeva S.N., Maslikova G.G., Severina K.S. [Methodology of evaluation of rehabilitation potency and efficacy under pathology of cardio-respiratory system in accordance to International Classification of Functioning, Disability and Health. In: Topical issues of physiotherapy, balneology and medical rehabilitation]. Yalta: Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; 2016:1–13 (in Russian). ISBN 5.7780-0951-8.

11. Dudchenko L.Sh., Mizin V.I., Belyaeva S.N., Maslikova G.G., Kozhemyachenko E.N., Kolesnik D.S., Dmitrievskiy A.A. [Assessment of effectiveness of sanatorium medical rehabilitation of patients with bronhial asthma by international classification of functioning, disability and health]. *Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation* 2018; 17(3):133–140 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-3-133-140>.

12. Mizin V.I., Yezhov V.V., Tsarev A.Yu., Yanovsky T.S., Yezhov A.V., Shilina D.A. [The SF-36 questionnaire in estimating the efficiency of medical rehabilitation based on the criteria of the “International Classification of Functioning, Disability and Health”]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2020; 26(4): 85–89 (in Russian). <https://doi.org/10.37279/2413-0478-2020-26-4-85-89>.

Информация об авторах:

Тарас Сергеевич Яновский, канд. мед. наук, директор ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; <https://orcid.org/0000-0002-8516-7015>; e-mail: taras.yanovsky@yandex.ru

Author information:

Taras S. Yanovskiy, MD, PhD (Med.), Director of Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; <https://orcid.org/0000-0002-8516-7015>; e-mail: taras.yanovsky@yandex.ru

Лейла Шамилевна Дудченко, д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отделом пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>; e-mail: vistur@mail.ru

Leyla Sh. Dudchenko, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Research Department of Pulmonology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>; e-mail: vistur@mail.ru

Владимир Иванович Мизин, д-р мед. наук, доцент, зав. научно-исследовательским отделом физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; <https://orcid.org/0000-0001-9121-8184>; e-mail: yaltamizin@mail.ru

Vladimir I. Mizin, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; <https://orcid.org/0000-0001-9121-8184>; e-mail: yaltamizin@mail.ru

Галина Георгиевна Масликова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; <https://orcid.org/0000-0003-1031-1227>; e-mail: nii-jubiley@mail.ru

Galina G. Maslikova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Research Department of Pulmonology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; <https://orcid.org/0000-0003-1031-1227>; e-mail: nii-jubiley@mail.ru

Светлана Николаевна Беляева, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; <https://orcid.org/0000-0002-6161-6058>; e-mail: belyaeva-1956@yandex.ru

Svetlana N. Beliaeva, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of Research Department of Pulmonology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; <https://orcid.org/0000-0002-6161-6058>; e-mail: belyaeva-1956@yandex.ru

Дина Александровна Шилина, специалист научно-исследовательского отдела неврологии и кардиологии, ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; <https://orcid.org/0000-0002-4445-3824>; e-mail: aniisn@mail.ru

Dina A. Shilina, Specialist of Research Department of Neurology and Cardiology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; <https://orcid.org/0000-0002-4445-3824>; e-mail: aniisn@mail.ru

Поступила 04.03.2022
Принята к печати 21.03.2022

Received March 04, 2022
Accepted March 21, 2022

УДК 616.233-002-053.2:612.112.92:576.524

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-39-43

ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНАЯ АДГЕЗИЯ, СОДЕРЖАНИЕ ЭОЗИНОФИЛОВ И IgE У ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

А.Н.Власова, Ю.А.Витковский

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить показатели лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, содержания эозинофилов и IgE у детей с обструктивным бронхитом. **Материалы и методы.** Обследовано 70 детей, первую группу составили 38 детей с острым обструктивным бронхитом, во вторую группу вошли 32 здоровых ребенка. У всех детей проводилось исследование в крови концентрации IgE, количества лимфоцитов и эозинофилов, подсчет лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. **Результаты.** У пациентов с обструктивным бронхитом не было выявлено разницы содержания относительного и абсолютного числа лимфоцитов по сравнению со здоровыми детьми. Высокая концентрация эозинофилов была обнаружена у детей с обструктивным бронхитом ($9,0 \pm 0,7\%$), в то время как у детей контрольной группы содержание эозинофилов было в пределах нормальных значений ($0,9 \pm 0,2\%$). Уровень IgE у детей с обструктивным бронхитом превышал концентрацию данного показателя у здоровых детей в 19 раз. У больных обструктивным бронхитом детей показатель и степень лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии составили $20,0 \pm 0,7\%$ и $10,5 \pm 0,09$, соответственно, статистически достоверно превышая аналогичные параметры у здоровых детей ($14,0 \pm 0,2\%$, $p=0,0001$ и $3,3 \pm 0,1$, $p=0,001$, соответственно). **Заключение.** В организме детей с обструктивным бронхитом развивается иммунный ответ, вовлеченный в патогенез рецидивирования заболевания, причинами которого являются инфекционные агенты, стимулирующие врожденный иммунитет, благодаря представлению РАР-молекул, а также адаптивный иммунитет, сопровождающийся киллерными реакциями, продукции иммуноглобулинов, в том числе IgE.

Ключевые слова: лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, эозинофилы, IgE, обструктивный бронхит, дети.

LYMPHOCYTE-PLATELET ADHESION, EOSINOPHIL AND IgE CONCENTRATION IN CHILDREN WITH OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

A.N.Vlasova, Yu.A.Vitkovsky

Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672090, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study lymphocytic-platelet adhesion, eosinophils and IgE concentration in children with acute obstructive bronchitis. **Materials and methods.** 70 children were examined, the first group consisted of children with acute bronchitis ($n=38$), the second group included healthy children ($n=32$). All children were examined for the concentration of IgE, the number of lymphocytes and eosinophils, and the count of lymphocyte-platelet aggregates. **Results.** In patients with obstructive bronchitis, there was no difference in the concentration of the relative and absolute number of lymphocytes compared with healthy children. High values of eosinophils were found in children with obstructive bronchitis ($9.0 \pm 0.7\%$) while in children of the control group the same indicator was determined within the limits of normal values ($0.9 \pm 0.2\%$). The level of IgE in children with obstructive bronchitis exceeded the concentration of this indicator in healthy children by 19 times. In children with obstructive bronchitis, the index and degree of lymphocytic-platelet adhesion were $20.0 \pm 0.7\%$ and 10.5 ± 0.09 , respectively, statistically significantly higher than similar indices in healthy children ($14.0 \pm 0.2\%$, $p=0.0001$ and 3.3 ± 0.1 , $p=0.001$, respectively). **Conclusion.** In the body of children with obstructive bronchitis, an immune

Контактная информация

Анна Николаевна Власова, ассистент кафедры поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: annamustang@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anna N. Vlasova, MD, Assistant of Department of Polyclinic Pediatrics, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672090, Russian Federation. E-mail: annamustang@mail.ru

Для цитирования:

Власова А.Н., Витковский Ю.А. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия, содержание эозинофилов и IgE у детей с обструктивным бронхитом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 83. С. 39–43. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-39-43

For citation:

Vlasova A.N., Vitkovsky Yu.A. Lymphocyte-platelet adhesion, eosinophil and IgE concentration in children with obstructive bronchitis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):39–43 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-39-43

response develops, which is involved in the pathogenesis of recurrence of the disease, the causes of which are infectious agents that stimulate innate immunity due to the presentation of PAMP molecules, as well as adaptive immunity, accompanied by killer reactions, the production of immunoglobulins, including IgE.

Key words: *lymphocytic-platelet adhesion, eosinophils, IgE, obstructive bronchitis, children.*

Болезни органов дыхания остаются одними из актуальных проблем в педиатрии. По данным официальной статистики они составляют 73% от общего числа заболеваний [1, 2].

Дети с рекуррентными респираторными инфекциями составляют группу риска по развитию обструктивного бронхита [1–4]. Бронхиальная обструкция – внезапный и резкий спазм бронхов мелкого и среднего калибра, причиной которого в 65-90% случаев являются вирусные патогены [2, 3, 5]. Воспалительный процесс, который при этом наблюдается, сопровождается реакциями иммунокомпетентных клеток, продукцией цитокинов, иммуноглобулинов.

В последние годы активно изучаются межклеточные взаимодействия. К настоящему времени обнаружена тесная связь между активацией межклеточных связей, степенью тяжести и ремиссий разных патологических состояний. Одним из звеньев иммунопатогенеза обструктивного бронхита является лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) – функция, обеспечивающая миграцию иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления [6].

Цель исследования – изучение показателей ЛТА, содержания эозинофилов и IgE в крови детей с острым обструктивным бронхитом.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 38 детей (18 мальчиков, 20 девочек) с обструктивным бронхитом (первая группа), средний возраст составил $5,0 \pm 0,2$ лет. Критерии включения: повторные эпизоды бронхообструкции (три и более) на протяжении года, информированное добровольное согласие родителей детей на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие хронической и врожденной патологии, прием лекарственных препаратов, глистные инвазии, нежелание родителей участвовать в исследовании.

Контрольную (вторую) группу составили 32 здоровых ребенка того же возраста (17 мальчиков, 15 девочек).

Принципы выполнения исследования соответство-

вали требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками 2013 г. «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» и Правилами надлежащей клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ №200н от 01.04.2016. Протокол исследования одобрен и контролировался Локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии. Родители пациентов были информированы о дизайне, методах обследования, было подписано добровольное информированное согласие.

Оценку ЛТА проводили по методу Ю.А.Витковского [6], вели подсчет числа лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов на 100 клеток. Степень адгезии определяли как число кровяных пластинок, адгезированных на поверхности одного лимфоцита.

Иммуноферментное определение концентрации IgE проводилось с помощью набора ООО «Вектор-Бест». Количество лимфоцитов и эозинофилов подсчитывали в мазках крови с использованием общепринятой методики (окраска азур-эозином по Романовскому).

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ Statistica 10.0. Проведён анализ вида распределения по методу Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представлены в виде $M \pm m$ с расчетом значимости различий между группами по критерию Стьюдента. При ненормальном распределении использовали U-критерий Манна-Уитни (Me [25-75 перцентили]).

Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В физиологических условиях лимфоциты способны образовывать агрегаты, в том числе с тромбоцитами. У пациентов с обструктивным бронхитом мы не выявили разницы содержания относительного и абсолютного числа лимфоцитов по сравнению со здоровыми детьми (табл. 1).

Таблица 1
Некоторые общеклинические показатели крови у детей с обструктивным бронхитом ($M \pm m$; Me [25–75 перцентили])

Показатели	1 группа	2 группа	Различия между группами
Лимфоциты, %	$54,0 \pm 2,0$	$47,0 \pm 3,0$	$p = 0,06$
Лимфоциты, абс.	$4,2 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,3$	$p = 0,05$
Эозинофилы, %	$9 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,2$	$p = 0,0001$
Общий IgE, МЕ/мл	135 (11–1309)	7 (0,1–135)	$p = 0,001$

Высокие значения содержания эозинофилов были обнаружены у детей с обструктивным бронхитом, в отличие от показателей в контрольной группе ($p=0,0001$).

Обращают на себя внимание высокие значения уровня IgE у детей с обструктивным бронхитом, превышающие концентрацию данного показателя у здоровых детей в 19 раз ($p=0,001$) (табл. 1).

Таким образом, подтверждается роль гиперчувствительности 1-го типа в патогенезе обструктивного бронхита.

Значения показателя и степени ЛТА у пациентов первой группы статистически достоверно превышали аналогичные параметры у здоровых детей (табл. 2).

Таблица 2

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	Различия между группами
Показатель ЛТА, %	20,0 $\pm$ 0,7	14,0 $\pm$ 0,2	$p=0,0001$
Показатель ЛТА, абс. $\times 10^9$ /л	0,82 $\pm$ 0,04	0,47 $\pm$ 0,07	$p=0,002$
Степень ЛТА	10,5 $\pm$ 0,09	3,3 $\pm$ 0,1	$p=0,001$

По данным литературы, ЛТА характеризует состояние иммунных реакций, протекающих в организме. Тромбоциты, являясь главным звеном в развитии клеточных взаимоотношений, образуют коагрегаты с лимфоцитами, участвуют в воспалительных и репаративных процессах [7, 8].

У детей с обструктивным бронхитом отмечается выраженные нарушения в образовании коагрегатов, сопровождающиеся увеличением показателя ЛТА. Увеличение абсолютного показателя ЛТА до 0,82 $\pm$ 0,04 $\times 10^9$ /л также свидетельствуют об иммунных нарушениях.

Полученные результаты подтверждают, что в организме детей активно развивается иммунный ответ, вовлеченный в патогенез рецидивирования заболевания. Причинами этого являются инфекционные агенты, стимулирующие врожденный иммунитет, благодаря представлению PAMP-молекул (Pathogen-Associated Molecular Patterns – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), а также адаптивный иммунитет, сопровождающийся киллерными реакциями, продукцией иммуноглобулинов, в том числе IgE. Повышение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии указывает на продукцию провоспалительных цитокинов, поддерживающих иммунный ответ. Так, ранее было установлено, что мощными индукторами ЛТА выступают IL-1 β и иммунный IL-2 [8–10].

Усиление функции ЛТА способствует миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Последними работами установлено, что в этом принимают участие $\alpha\beta$ Т-клетки и $\gamma\delta$ Т-киллеры, число которых прогрессивно снижается с возрастом детей [9, 10].

Бронхит с повторными эпизодами обструкции сопровождается повышением концентрации IgE и уве-

личением содержания эозинофилов, что указывает на возможную реакцию гиперчувствительности 1 типа. Это заболевание является одним из предрасполагающих факторов развития астматических проявлений в детском возрасте. Высокие показатели эозинофилов в крови свидетельствуют о наступлении второй фазы обструкции дыхательных путей, сопровождающейся постоянной гиперреактивностью бронхов. Именно во вторую фазу тучные клетки, базофилы и другие клетки высвобождают цитокины и хемокины, многократно усиливающие приток воспалительных клеток, в частности, эозинофилов.

Таким образом, у детей с повторным обструктивным бронхитом отмечаются нарушения со стороны иммунных механизмов, проявляющихся в поддержании местного воспаления дыхательных путей, с развитием аллергической реакции гиперчувствительности 1 типа.

Выводы

1. При обструктивном бронхите у детей в крови повышается содержание эозинофилов в 10 раз и концентрация IgE в 19 раз.

2. У детей с обструктивным бронхитом увеличивается показатель и степень ЛТА.

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. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика / под ред. Н.А.Геппе. М.: МедКом-Про. 2019. 78 с. ISBN 978-5-9500978-4-3
2. Гаймоленко И.Н., Петрова А.И., Дутова А.А., Марковский А.В. Бронхиальная обструкция при острых рес-

пираторных вирусных инфекциях у детей дошкольного возраста // Забайкальский медицинский вестник. 2018. №2. С.77–82.

3. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М., Кравчук Д.А., Ларина В.Н., Назарова В.В., Коробьянц Е.А. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики // Трудный пациент. 2017. Т.15, №1-2. С.43–52.

4. Власова А.Н., Гаймоленко И.Н., Потапова Н.Л., Андреева Е.В. От рекуррентных инфекций до бронхиальной астмы // Забайкальский медицинский вестник. 2020. №2. С.12–17.

5. Raaymakers M.J.A., Brand P.L.P., Landstra A.M., Brouwer M.L., Balemans W.A.F., Niers L.E.M., Merkus P.J., Boehmer A.L.M., Kluytmans J.A.J.W., de Jongste J.C., Pijnenburg M.W.H., Vaessen-Verberne A.A. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care // *Pediatr. Pulmonol.* 2019. Vol.54, №9. P.1439–1446. <https://doi.org/10.1002/ppul.24411>

6. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. 1999. №4. С.35–37.

7. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Единая гуморальная система защиты организма // Забайкальский медицинский вестник. 2004. №4. С.13–19.

8. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Медицинская иммунология. 2006. Т.8, №5-6. С.745–753. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753>.

9. Богомягкова Е.Н., Солпов А.В., Терешков П.П., Трушина Н.Г., Витковский Ю.А. Возрастные изменения содержания $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитов и их некоторых минорных субпопуляций у здоровых детей // Иммунология. 2021. Т.42, №5. С.526–535. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-526-535>

10. Иванова Н.М., Цыбиков Н.Н., Сормолотова И.Н. Современные представления о патогенезе «атопического марша» и возможной роли белков теплового шока // Вестник дерматологии и венерологии. 2018. Т.94, №2. С.27–32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32>.

REFERENCES

1. Geppe N.A., editor. [Bronchial obstruction on the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy, prevention]. Moscow: MedKom-Pro; 2019 (in Russian). ISBN 978-5-9500978-4-3

2. Gaymolenko I.N., Petrova A.I., Dutova A.A., Markovsky A.V. [Bronchial obstruction for acute respiratory viral infections in children of preschool age: literature review]. *Zabaikal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikal Medical Bulletin* 2018; (2):77–82 (in Russian).

3. Ovsyannikov D.Yu., Bolibok A.M., Khaled M., Kravchuk D.A., Larina V.N., Nazarova V.V., Korobyants E.A. [Heterogeneity of bronchial obstruction and asthma in children: diagnostic difficulties]. *Trudniy patsient* 2017; 15(1-2):43–52 (in Russian).

4. Vlasova A.N., Gaimolenko I.N., Potapova N.L., Andreeva E.V. [From recurrent infections to bronchial asthma]. *Zabaikal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikal Medical Bulletin* 2020; (2):12–17 (in Russian).

5. Raaymakers M.J.A., Brand P.L.P., Landstra A.M., Brouwer M.L., Balemans W.A.F., Niers L.E.M., Merkus P.J., Boehmer A.L.M., Kluytmans J.A.J.W., de Jongste J.C., Pijnenburg M.W.H., Vaessen-Verberne A.A. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54(9):1439–1446. <https://doi.org/10.1002/ppul.24411>

6. Vitkovskiy Yu.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. [Phenomenon of lymphocytic-platelet rosette formation]. *Immunologiya* 1999; (4):35–37 (in Russian).

7. Kuznik B.I., Tsybikov N.N., Vitkovskiy Yu.A. [Unified humoral body defense system]. *Zabaikal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikal Medical Bulletin* 2004; (4):13–19 (in Russian).

8. Vitkovsky Yu.A., Kuznick B.I., Solpov A.V. [Pathogenetic significance of lymphocyte-to-platelet adherence]. *Medical Immunology (Russia)* 2006; 8(5-6):745–753 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-745-753>.

9. Bogomyagkova E.N., Solpov A.V., Tereshkov P.P., Trushina N.G., Vitkovskiy Yu.A. [Age-related changes in the content of $\alpha\beta$ -, $\gamma\delta$ -T-lymphocytes and some of their minor subpopulations in healthy children]. *Immunologiya* 2021; 42(5):526–535 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-526-535>

10. Ivanova N.M., Cybikov N.N., Sormolotova I.N. [Modern ideas about “atopic march” pathogenesis and possible role of heat-shock proteins]. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2018; 94(2):27–32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32>

Информация об авторах:

Анна Николаевна Власова, ассистент кафедры поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1568-7111>; e-mail: annamustang@mail.ru

Юрий Антонович Витковский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-1038>; e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru

Author information:

Anna N. Vlasova, MD, Assistant of Department of Polyclinic Pediatrics, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1568-7111>; e-mail: annamustang@mail.ru

Yuri A. Vitkovsky, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9244-1038>; e-mail: yuvitkovsky@rambler.ru

Поступила 14.02.2022
Принята к печати 04.03.2022

Received February 14, 2022
Accepted March 04, 2022

УДК 618.36(612-017.1+612.13):616.233-002-036.12]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-44-52

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В.П.Колосов¹, И.Н.Гориков¹, И.А.Андреевская¹, А.Н.Одиреев¹, Л.Г.Нахамчен¹, А.В.Бушманов²

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Установить взаимосвязь иммунологических и гемодинамических показателей фетоплацентарной системы при обострении хронического бронхита цитомегаловирусной этиологии. **Материалы и методы.** Проводилось исследование в сыворотке крови содержания TNF α , IgA, IgM и систоло-диастолического отношения (СДО) в правой маточной артерии (ПМА) у 80 женщин во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). Ретроспективно выделялись 3 группы. В первую группу вошли 30 пациенток с серонегативной по ЦМВ физиологической беременностью, во вторую – 25 женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленным реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН), в третью группу – 25 беременных с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, индуцированного ЦМВИ, приводящей к формированию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) в третьем триместре гестации. **Результаты.** В первой группе концентрация TNF α в сыворотке крови равнялась Ме 16,4 (13,1–33,8) пг/мл, IgA – Ме 2,5 (2,23–2,62) мг/мл, IgM – Ме 0,99 (0,87–1,56) мг/мл, а СДО в ПМА – Ме 1,95 (1,87–2,30). Во второй группе по сравнению с первой наблюдалось увеличение содержания TNF α в 4,95 раза ($p=0,000001$), IgM – в 2,51 раза ($p=0,000001$) и СДО в ПМА – в 1,25 раза ($p=0,000001$) при падении уровня IgA в 1,49 раза ($p=0,000001$). В третьей группе по сравнению с первой отмечалось повышение показателей TNF α в 6,12 раза ($p=0,000001$), IgM – в 2,98 раза ($p=0,000001$) и величины СДО в ПМА – в 1,70 раза ($p=0,000001$) на фоне снижения концентрации IgA в 2,31 раза ($p=0,000001$). У пациенток третьей группы в сопоставлении со второй выявлялись более высокие показатели TNF α (в 1,23 раза, $p=0,000001$), IgM (в 1,18 раза, $p=0,000001$) и СДО в ПМА (в 1,35 раза, $p=0,000001$), а также более низкие значения содержания IgA (в 1,54 раза, $p=0,000001$). **Заключение.** У женщин с обострением хронического простого бронхита, обусловленным реактивацией ЦМВИ, приводящей к формированию ХСПН, в отличие пациенток с аналогичной бронхолегочной патологией цитомегаловирусного генеза и развитием ХКПН, более выраженной активация системного воспалительного ответа и дисбаланс гуморального звена иммунитета приводят к повышению сосудистого сопротивления в бассейне ПМА.

Ключевые слова: беременность, хронический простой бронхит, цитомегаловирусная инфекция, цитокины, иммуноглобулины, фетоплацентарная система, плацентарная недостаточность, правая маточная артерия.

INTERRELATION OF IMMUNOLOGICAL AND HEMODYNAMIC PARAMETERS OF THE FETOPLACENTAL SYSTEM IN EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS OF CYTOMEGALOVIRUS ETIOLOGY

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Колосов В.П., Гориков И.Н., Андреевская И.А., Одиреев А.Н., Нахамчен Л.Г., Бушманов А.В. Взаимосвязь иммунологических и гемодинамических показателей фетоплацентарной системы при обострении хронического простого бронхита цитомегаловирусной этиологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.44–52. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-44-52

For citation:

Kolosov V.P., Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Odireev A.N., Nahamchen L.G., Bushmanov A.V. Interrelation of immunological and hemodynamic parameters of the fetoplacental system in exacerbation of chronic bronchitis of cytomegalovirus etiology. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):44–52 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-44-52

V.P.Kolosov¹, I.N.Gorikov¹, I.A.Andrievskaya¹, A.N.Odireev¹, L.G.Nakhamchen¹, A.V.Bushmanov²

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

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

SUMMARY. Aim. To establish the relationship of immunological and hemodynamic parameters of the fetoplacental system during exacerbation of chronic bronchitis of cytomegalovirus etiology. **Materials and methods.** A study was carried out of the concentration of TNF α , IgA, IgM in the blood serum and the systolic-diastolic ratio (SDR) in the right uterine artery (RUA) in 80 women in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI). Three groups were retrospectively distinguished. The first group included 30 patients with CMV seronegative physiological pregnancy, the second group included 25 women with exacerbation of chronic bronchitis caused by CMVI reactivation, initiating the development of chronic compensated placental insufficiency (CCPI), in the third group – 25 pregnant women with chronic bronchitis in the acute stage, induced by CMVI, leading to the formation of chronic subcompensated placental insufficiency (CSPI) in the third trimester of gestation. **Results.** In the first group, the concentration of TNF α in the blood serum was Me 16.4 (13.1–33.8) pg/mL, IgA – Me 2.5 (2.23–2.62) mg/mL, IgM – Me 0.99 (0.87–1.56) mg/mL, and SDR in RUA – Me 1.95 (1.87–2.30). In the second group, compared with the first one, there was an increase in the concentration of TNF α by 4.95 times ($p=0.000001$), IgM – by 2.51 times ($p=0.000001$) and SDR in RUA by 1.25 times ($p=0.000001$) with a 1.49-fold decrease in the IgA level ($p=0.000001$). In the third group, compared with the first one, there was an increase in TNF α by 6.12 times ($p=0.000001$), IgM – by 2.98 times ($p=0.000001$) and the value of SDR in RUA by 1.70 times ($p=0.000001$) against the background of a 2.31-fold decrease in IgA concentration ($p=0.000001$). In patients of the third group, in comparison with the second group, higher levels of TNF α (by 1.23 times, $p=0.000001$), IgM (by 1.18 times, $p=0.000001$) and SDR in the RUA (by 1.35 times, $p=0.000001$), as well as lower values of the IgA concentration (1.54 times, $p=0.000001$). **Conclusion.** In women with exacerbation of chronic bronchitis caused by CMVI reactivation, leading to the formation of CSPI, in contrast to patients with a similar bronchopulmonary pathology of cytomegalovirus origin and the development of CCPI, a more pronounced activation of the systemic inflammatory response and an imbalance in the humoral component of immune system lead to an increase in vascular resistance in the RUA pool.

Key words: pregnancy, chronic bronchitis, cytomegalovirus infection, cytokines, immunoglobulins, fetoplacental system, placental insufficiency, right uterine artery.

В патогенезе обострения хронического простого бронхита (ХПБ) важная роль отводится вирусной инфекции [1–3], инициирующей активацию системного воспалительного ответа [4, 5] и нарушение синтеза неспецифических иммуноглобулинов [2]. Одним из маркеров системного воспаления является TNF α , участвующий в регуляции апоптоза эндотелиоцитов [6] и секреции вазоактивных половых гормонов [7].

Иммунная реакция сопровождается изменением уровня IgA, взаимодействующего с антигенами, способствующего их адгезии на мембране эпителиоцитов, а также миграции через гистогематические барьеры [8]. IgM принимает участие в реакциях агглютинации с нерастворимыми антигенами, в повышении активности комплемента, цитолитических и аутоиммунных процессов [9]. Развитие дисиммуноглобулинемии у беременных имеет важное значение в формировании циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [10], взаимодействующих с эндотелием артерий, а также нарушающих структурно-функциональное состояние стенки кровеносных сосудов [11].

Несмотря на значимость клеточного и гуморального звеньев иммунитета в патогенезе хронической плацентарной недостаточности [3] до настоящего времени не показана их взаимосвязь с сосудистым сопротивлением в маточной артерии у женщин во втором триместре гестации при обострении ХПБ, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ),

приводящей к развитию хронической компенсированной (ХКПН) и субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) в третьем триместре беременности.

Цель исследования – оценить взаимосвязь иммунологических и гемодинамических показателей фетоплацентарной системы при обострении ХПБ цитомегаловирусной этиологии.

Материалы и методы исследования

У 80 женщин с беременностью, неосложненной и осложненной обострением ХПБ, обусловленным реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации, в периферической крови определялась концентрация TNF α , IgA, IgM, а также сосудистое сопротивление в правой маточной артерии (ПМА). Ретроспективно выделялись 3 группы. Первую группу составили 30 серонегативных по цитомегаловирусу (ЦМВ) женщин на 21–24 неделях беременности (контроль). Во вторую группу вошли 25 пациенток с обострением ХПБ, инициированным реактивацией ЦМВИ, ассоциированной с развитием ХКПН. Третья группа была представлена 25 женщинами с ХПБ в стадии обострения, обусловленного острой фазой хронической ЦМВИ, инициирующей формирование ХСПН.

С целью верификации реактивации ЦМВИ при обострении ХПБ у беременных определялась ДНК ЦМВ в крови, буккальном эпителии, содержимом цервикаль-

ного канала и моче. В сыворотке крови выявлялись типоспецифические антитела к ЦМВ и вирусу простого герпеса (ВПГ) 1, 2 с помощью наборов «ЦМВ-IgM-стрип», «ЦМВ-IgG-стрип», «ВПГ-1,2-IgM-стрип», «ВПГ-1,2-IgG-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); индекс avidности IgG к ЦМВ и ВПГ-1,2 с использованием наборов «ВекторЦМВ-IgG-авидность» и «ВекторВПГ-1,2-IgG-авидность» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Клеточное звено иммунитета оценивалось при определении в сыворотке крови TNF α («альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест»), а изменения гуморального иммунитета – посредством определения неспецифических иммуноглобулинов класса А и М («IgA общий-ИФА-БЕСТ», «IgM общий-ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Сосудистое сопротивление на 21-24 неделях гестации в ПМА исследовали на аппарате ALOKA SSD-1700 (Япония) датчиком 5 МГц. У пациенток с симптомами угрозы невынашивания показатели маточно-плацентарного кровотока регистрировались между периодами повышения тонуса маточной мускулатуры. Во всех случаях рассчитывалось систоло-диастолическое отношение (СДО) как отношение между максимальной систолической (А) и максимальной диастолической (В) скоростью кровотока: $\text{СДО} = (A/B \text{ отн. ед.})$.

При диагностике стадии хронической плацентарной недостаточности были использованы функциональные [12] и морфологические критерии [13].

Забор крови для исследования и проведение доплерометрии маточных артерий проводились у беременных с их согласия, а также с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Исследование получило одобрение Комитета по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10.0. При определении достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали критерий Манна-Уитни ($\text{Me} [Q_1-Q_3]$), где Me – медиана, Q_1 – верхний квартиль, Q_3 – нижний квартиль. С целью установления зависимости между параметрами использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. При исследовании взаимосвязи показателей иммунной системы и гемодинамики использовали метод аппроксимации кривой – процесса построения кривой и математической функции (пакет программ Curve Fit-

ting Maple) [14].

Результаты исследования и их обсуждение

В сыворотке крови у женщин первой группы содержание TNF α равнялось 16,4 (13,1–33,8) пг/мл, IgA – Me 2,5 (2,23–2,62) мг/мл, IgM – Me 0,99 (0,87–1,56) мг/мл, а СДО в ПМА – Me 1,95 (1,87–2,30) отн. ед. (табл.). Между показателями TNF α , IgA, IgM и СДО в ПМА не обнаруживалась корреляционная зависимость. У пациенток второй группы в сопоставлении с первой возрастала концентрация TNF α в 4,95 раза ($p = 0,000001$), IgM – в 2,51 раза ($p = 0,000001$) и СДО в ПМА – в 1,25 раза ($p = 0,000001$) на фоне снижения уровня IgA в 1,49 раза ($p = 0,000001$). Регистрировалась сильная прямая корреляционная связь СДО в ПМА с содержанием TNF α ($r = 0,80$; $p < 0,001$), слабая позитивная – с IgM ($r = 0,43$; $p < 0,05$) и слабая обратная зависимость – с IgA ($r = 0,43$; $p < 0,05$). Это иллюстрировало участие активации Th-1 клеточного и гуморального иммунитета [10] при обострении ХПБ, инициированном реактивацией ЦМВИ, приводящем к росту сосудистого сопротивления в маточной артерии и предрасположенности к развитию ХКПН. В третьей группе по сравнению с первой регистрировалось повышение показателей TNF α в 6,12 раза ($p = 0,000001$), IgM – в 2,98 раза ($p = 0,000001$) и СДО в ПМА – в 1,70 раза ($p = 0,000001$). Обнаруживалось падение в сыворотке крови уровня IgA в 2,31 раза ($p = 0,000001$). При этом у женщин третьей группы в отличие от второй диагностировались более высокие значения TNF α (в 1,23 раза, $p = 0,000001$), IgM (в 1,18 раза, $p = 0,000001$) и СДО в ПМА – (в 1,35 раза, $p = 0,000001$), а также более низкие значения IgA (в 1,54 раза, $p = 0,000001$).

Обращает на себя внимание сильная прямая корреляция между величиной СДО в ПМА, уровнем TNF α ($r = 0,84$; $p < 0,001$), умеренная прямая – с IgM ($r = 0,57$; $p < 0,01$) и умеренная отрицательная – с IgA ($r = -0,52$; $p < 0,01$). Вышеуказанные показатели иллюстрировали более тесную зависимость между активацией системного воспалительного ответа и дисбалансом гуморального звена иммунитета и подъёмом сопротивления току крови в ПМА. Вероятно, высокая концентрация TNF α стимулирует экспрессию на поверхности эндотелиоцитов межклеточных молекул адгезии (ICAM-1), активацию и адгезию моноцитов и нейтрофилов [15], повышение активности эндотелиоцитов, которые через синтез эндотелина-1 инициируют вазоконстрикторную реакцию маточной артерии [16].

У пациенток на 21-24 неделях гестации с острой фазой хронической ЦМВИ, инициирующей формирование ХКПН в третьем триместре беременности, с помощью уравнения, полученного посредством регрессионного анализа, величина СДО в ПМА рассчитывалась по уровню TNF α в сыворотке крови: $Y (\text{СДО в ПМА, отн. ед.}) = 1,6154 + 0,0154 * X (\text{TNF}\alpha, \text{ пг/мл})$; $r = 0,7992$ (рис. 1).

Таблица

Изменение содержания TNF α , IgA, IgM в сыворотке периферической крови и СДО в ПМА на 21-24 неделях гестации у женщин в исследуемых группах, Ме (Q₁–Q₃)

Показатели	Исследуемые группы		
	Первая	Вторая	Третья
TNF α , пг/мл	16,4 (13,1–33,8)	81,2 (54,2–103,4) p=0,000001	100,4 (75,9–141,9) p=0,000001 p ₁ =0,000001
IgA, мг/мл	2,50 (2,23–2,62)	1,67 (1,24–2,13) p=0,000001	1,08 (0,97–1,21) p=0,000001 p ₁ =0,000001
IgM, мг/мл	0,99 (0,87–1,56)	2,49 (1,74–2,97) p=0,000001	2,96 (2,63–3,14) p=0,000001 p ₁ =0,0090
СДО в ПМА, отн. ед.	1,95 (1,87–2,30)	2,45 (2,35–3,46) p=0,000001	3,33 (2,51–4,12) p=0,000001 p ₁ =0,000001

Примечание: p – уровень значимости различий с показателями первой группы; p₁ – то же с показателями второй группы.

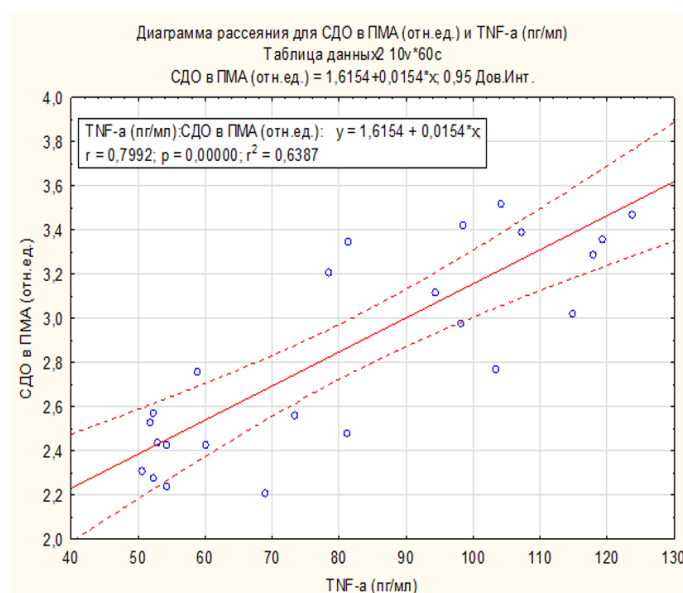


Рис. 1. Взаимосвязь концентрации TNF α и СДО в ПМА у женщин во втором триместре беременности при обострении ЦМВИ, приводящей к развитию ХКПН.

Величину СДО в ПМА во втором триместре гестации у женщин с обострением ЦМВИ, инициирующей формирование ХСПН в третьем триместре, можно определить по формуле: Y (СДО в ПМА, отн. ед.) = $1,302 + 0,0186 \cdot X$ (TNF α , пг/мл); $r = 0,8436$ (рис. 2).

При использовании метода аппроксимации кривой связь величины СДО в ПМА, концентрации IgA и IgM в сыворотке крови у пациенток на 21-24 неделях геста-

ции с ХПБ в стадии обострения, инициированного острой фазой хронической ЦМВИ, предопределяющей развитие ХКПН, описывается в виде параболы (рис. 3), на которой четко контурируются точки, отражающие максимальные, минимальные и средние значения показателей, математически представленные уравнением: $Y = 0,9 \cdot x^2 - 3,96 \cdot x + 5,9$.

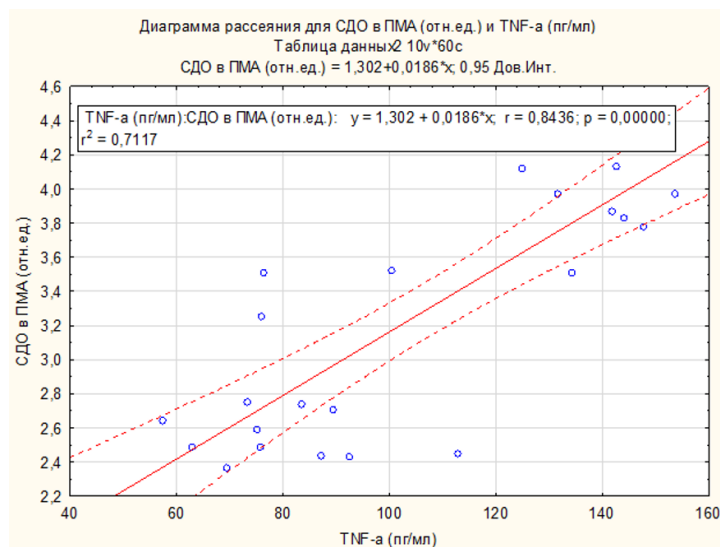


Рис. 2. Взаимосвязь концентрации TNFα и СДО в ПМА у женщин во втором триместре беременности при обострении ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН.

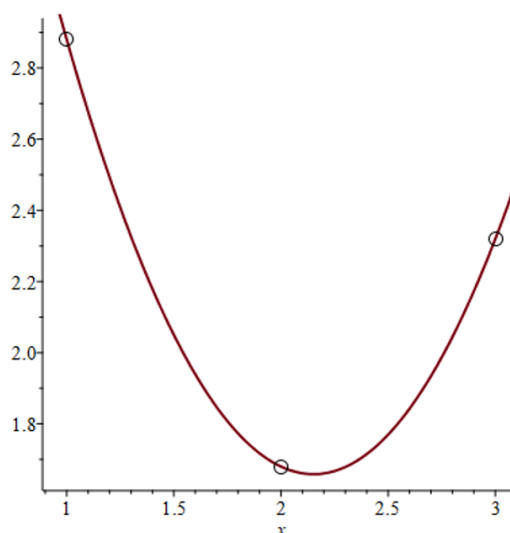


Рис. 3. Взаимосвязь СДО в ПМА, IgA и IgM у женщин во втором триместре гестации с обострением ХПБ, обусловленного реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие ХКПН.

У женщин с обострением ХПБ цитомегаловирусной этиологии, индуцирующем развитие симптомов ХКПН в третьем триместре беременности, с помощью аппроксимации кривой графическая визуализация индивидуальных параметров (СДО в ПМА, IgA, IgM) представлена в виде кривых. Обращало на себя внимание, что формирование ХКПН характеризовалось максимально частым (12 раз) пересечением кривой СДО в ПМА и уровня IgA в сыворотке периферической крови. В то же время не выявлялись контакты кривой СДО в ПМА с содержанием IgM. На графике пересечение кривых содержания неспецифических IgA и IgM обнаруживалось в 7 случаях (рис. 4).

У женщин с ХПБ во втором триместре гестации в стадии обострения, при реактивации ЦМВИ, предрасполагающей к формированию ХСПН, зависимость СДО в ПМА, концентрации IgA и IgM в сыворотке

крови проявлялась в виде параболы, на которой определялись более высокие максимальные и средние показатели. Математически эта взаимосвязь рассчитывалась по формуле: $Y = 2 \cdot x^2 - 8,3 \cdot x + 9,6$ (рис. 5).

Во втором триместре гестации при обострении ХПБ, обусловленном острой фазой хронической ЦМВИ, вызывающей развитие ХСПН в третьем триместре беременности, зависимость гемодинамических и иммунологических показателей иллюстрировалась в виде графика (рис. 6). При этом менее часто (в 2 случаях) обнаруживалось пересечение кривой СДО в ПМА и концентрации IgA в сыворотке крови, и не выявлялись контакты СДО в ПМА с сывороточными IgM. Одновременно до 10 случаев возрастала частота контактов между кривыми концентрации IgA и IgM.

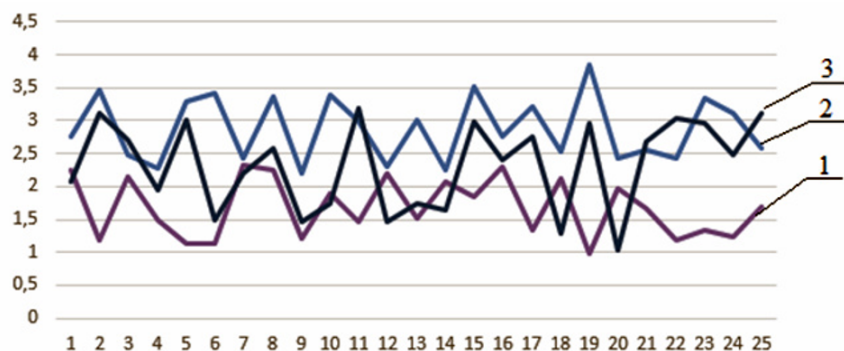


Рис. 4. Графическое выражение взаимосвязи индивидуальных кривых СДО в ПМА, IgA и IgM у женщин во втором триместре гестации с обострением ХПБ, обусловленного реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие ХКПН. *Примечание:* 1 – показатели СДО в ПМА; 2 – содержание IgA в сыворотке крови; 3 – содержание IgM в сыворотке крови.

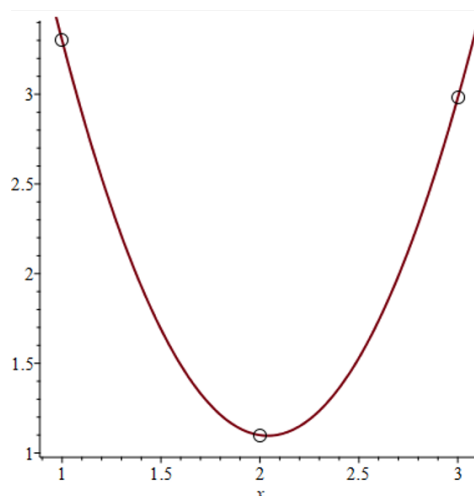


Рис. 5. Взаимосвязь СДО в ПМА, IgA и IgM у женщин во втором триместре гестации с обострением ХПБ, обусловленного реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие ХСПН.

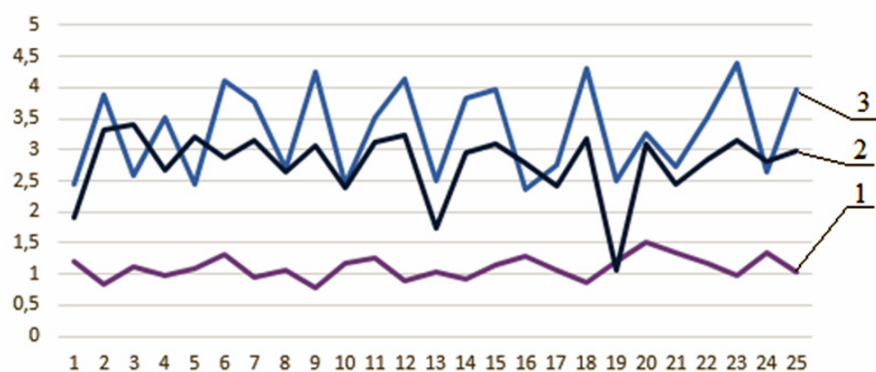


Рис. 6. Графическое выражение взаимосвязи индивидуальных кривых СДО в ПМА, IgA и IgM у женщин во втором триместре гестации с обострением ХПБ, обусловленного реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие ХСПН. *Примечание:* 1 – показатели СДО в ПМА; 2 – содержание IgA в сыворотке крови; 3 – содержание IgM в сыворотке крови.

Таким образом, обострение ХПБ, ассоциированное с реактивацией ЦМВИ и ХСПН, по сравнению с бронхолегочной патологией, обусловленной реактивацией аналогичной вирусной инфекцией, определяющей формирование ХКПН, сопровождается более выражен-

ным системным воспалительным ответом и нарушением синтеза сывороточных IgA и IgM, что может приводить к формированию циркулирующих иммунных комплексов, нарушающих функциональное состояние эндотелиоцитов и приводящих к более выраженной

вазоспастической реакции ПМА.

Выводы

1. У пациенток с обострением ХПБ во втором триместре гестации, инициирующим формирование ХКПН, в сравнении с женщинами с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью, отмечается рост концентрации TNF α , IgM и СДО в ПМА на фоне падения уровня IgA. Это документирует важное значение активации Th-1-клеточного иммунитета и дисбаланса гуморального иммунного ответа в развитии гемодинамических расстройств при хронической компенсированной дисфункции плаценты.

2. У женщин с обострением ХПБ во втором триместре гестации, осложненном острой фазой хронической ЦМВИ, приводящей к развитию ХКПН, в сопоставлении с таковыми в контрольной группе, диагностируется корреляционная связь между TNF α , IgA, IgM и СДО в ПМА. Вышеуказанная зависимость указывает на участие провоспалительного цитокина и неспецифических маркеров гуморального иммунитета в регуляции сосудистого сопротивления в бассейне ПМА.

3. Обострение ХПБ во втором триместре беременности цитомегаловирусной этиологии, осложненное развитием ХСПН, в отличие от острой фазы хронической ЦМВИ на аналогичном сроке гестации, инициирующей формирование ХКПН, характеризуется более высоким содержанием TNF α , IgM и СДО в ПМА при

более низких показателях IgA. Особенности клеточного и гуморального иммунного ответа документируют их значимость в регуляции сосудистого тонуса в ПМА при формировании этой формы ХПН.

4. При ХПБ в стадии обострения на фоне реактивации во втором триместре гестации ЦМВИ, предрасполагающей к развитию ХСПН, по сравнению с аналогичной бронхолегочной патологией цитомегаловирусного генеза и ХКПН, отмечается усиление корреляционных связей между уровнем TNF α , IgA, IgM в периферической крови и СДО в ПМА, а также изменение зависимости между показателями, установленной с помощью метода аппроксимации кривой. Это иллюстрирует ключевую роль изменения межсистемных интеграционных иммуно-гемодинамических связей в патогенезе ХСПН, диагностируемой в третьем триместре гестации.

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. Ганцева Х.Х., Азнабаева Л.Ф., Афлятунова С.Ф. Герпесвирусные инфекции при хронической обструктивной болезни легких // Фундаментальные исследования. 2011. №1. С.49–55.
2. Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Одириев А.Н. Состояние местного иммунитета и системного воспалительного ответа при хроническом бронхите вирусной этиологии у женщин в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.57. С.93–96.
3. Симонян Л.Г. Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний // Пульмонология. 2013. №2. С.105–108. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-105-108>
4. Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т.20, №2. С.148–159. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-148-159>
5. Karnati S., Siemetz M., Kleefeldt F., Sonawane A., Madhusudhan T., Bachhuka A., Kosanovic D., Weissmann N., Krüger K., Ergün S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target // Front. Cardiovasc. Med. 2021. Vol.8. Article number: 649512. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.649512>
6. Vince G.S., Jonson P.M. Leucocyte populations and cytokine regulation in human uteroplacental tissue // Biochem. Soc. Trans. 2000. Vol.28, Iss.2. P.191–195. <https://doi.org/10.1042/bst0280191>
7. Ломунова М.А., Талаев В.Ю. Клетки трофобласта плаценты человека: пути их созревания и взаимодействия с иммунной системой // Иммунология. 2007. Т.28, №1. С.50–58.
8. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. ISBN 978-5-02-023237-2
9. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с. ISBN 978-5-9704-4655-3
10. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т.5, №1. С.75–81.
11. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Циркулирующие иммунные комплексы беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. №1. С.54–56.
12. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с.

13. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В., Григорян Г.А. Мусаев З.М. Значение доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и методов родоразрешения // Акушерство и гинекология. 1989. №3. С.24–27.
14. Маркина Н.В., Степанова О.А., Шамаева Т.Н., Болотов А.А. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных. Челябинск: ЮУГМУ, 2014. 108 с. URL: <https://www.books-up.ru/ru/book/uchebnoe-posobie-po-statisticheskoy-obrabotke-mediko-biologicheskikh-dannyh-11852324>
15. Старикова Э.А., Фрейдлин И.С., Соколов Д.И., Сельков С.А. Изменение свойств эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 под влиянием фактора некроза опухолей α , интерлейкина-1 и интерлейкина-4 // Иммунология. 2005. Т.26, №2. С.83–87.
16. Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плодового кровотока и развитие эндотелиальной дисфункции при преждевременной отслойке плаценты // Евразийский Союз Ученых (ESU). Медицинские науки. 2016. №1(22). С.82–85.

REFERENCES

1. Ganceva H.H., Aznabaeva L.F., Aflyatunova S.F. [Herpesviral infections in chronic obstructive pulmonary disease]. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research* 2011; (1):49–55 (in Russian).
2. Nakhamchen L.G., Gorikov I.N., Odireev A.N. [The state of the local immunity and the system inflammation response at chronic bronchitis of a virus etiology in women in the third trimester of pregnancy]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; (57):93–96 (in Russian).
3. Simonyan L.G. [The role of viruses in the development of bronchopulmonary diseases]. *Pulmonologiya* 2013; (2):105–108 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-2-105-108>
4. Kurtukov E.A., Ragino Yu.I. Potential biochemical markers of chronic bronchitis. *Bulletin of Siberian Medicine* 2021; 20(2):148–159. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-148-159>
5. Karnati S., Siemetz M., Kleefeldt F., Sonawane A., Madhusudhan T., Bachhuka A., Kosanovic D., Weissmann N., Krüger K., Ergün S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8:649512. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.649512>
6. Vince G.S., Jonson P.M. Leucocyte populations and cytokine regulation in human uteroplacental tissue. *Biochem. Soc. Trans.* 2000; 28(2):191–195. <https://doi.org/10.1042/bst0280191>
7. Lomunova M.A., Talaev V.Yu. [Human placenta trophoblast maturation and interaction pathways with immune system]. *Immunologiya* 2007; 28(1):50–58 (in Russian).
8. Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. [Practical Aspects of Diagnosis and Treatment of Immune Disorders: A Guide for Physicians]. Novosibirsk: Nauka; 2009 (in Russian). ISBN 978-5-02-023237-2
9. Haitov R.M. [Immunology: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian). ISBN 978-5-9704-4655-3
10. Sidorova I.S., Galinova I.L. [Endothelial dysfunction in the development of gestosis]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* 2006; 5(1):75–81 (in Russian).
11. Solovieva A.S., Lutcenko M.T. [Circulating immune complexes in pregnant woman under herpes virus infection]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; (1):54–56 (in Russian).
12. Milovanov A.P. [Pathology of the mother-placenta-fetus system]. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
13. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev M.V., Grigorian G.A., Musaev Z.M. [Value of utero-placental and fetoplacental Doppler flowmetry in selecting rational tactics in the management of pregnancy and the method of delivery]. *Akush. Ginekol. (Mosk.)*. 1989; (3):24–27 (in Russian).
14. Markina N.V., Stepanova O.A., Shamaeva T.N., Bolotov A.A. [Biomedical Data Statistical Tutorial]. Chelyabinsk: YuUGMU; 2014 (in Russian). Available at: <https://www.books-up.ru/ru/book/uchebnoe-posobie-po-statisticheskoy-obrabotke-mediko-biologicheskikh-dannyh-11852324>
15. Starikova E.A., Freidlin I.S., Sokolov D.I., Selkov S.A. [Changes of properties of endothelial cells, line EA.hy 926, caused by TNF α , IFN γ and IL-4]. *Immunologiya* 2005; 26(2):83–87 (in Russian).
16. Pakhomova J.E. [Assessment of the uterine-fetal blood flow and development of endothelial dysfunction at premature detachment of placenta]. *Evraziyskiy Soyuz Uchenykh (ESU). Meditsinskiye nauki* 2016; (1):82–85 (in Russian).

Информация об авторах:

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

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

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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

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

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: bulletin.fpd@mail.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: bulletin.fpd@mail.ru

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

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

Александр Вениаминович Бушманов, канд. техн. наук, доцент, зав. кафедрой информационных и управляющих систем, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет»; e-mail: ciius@amursu.ru

Aleksandr V. Bushmanov, PhD (Tech.), Associate Professor, Head of Department of Information and Control Systems, Amur State University, e-mail: ciius@amursu.ru

Поступила 02.03.2022
Принята к печати 22.03.2022

Received March 02, 2022
Accepted March 22, 2022

УДК 618.3-06:578.825.12:616-036.65]616-053.31:611-018.74:616-008.64

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-53-58

ФЕТАЛЬНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Исследовать фетальный воспалительный ответ и эндотелиальную дисфункцию у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Обследовано 90 новорожденных с антенатальным анамнезом, неотягощенным и отягощенным острой фазой хронической ЦМВИ, диагностированной у их матерей на 21-24 неделях гестации. В сыворотке пуповинной крови определяли содержание TNF α , IL-6 и эндотелина-1. Контрольную группу составляли 30 новорожденных, внутриутробное развитие которых протекало на фоне серонегативной по цитомегаловирусу (ЦМВ) физиологической беременности. В основную группу были включены 60 новорожденных, которые были разделены на 2 подгруппы. В подгруппу 1 были включены 30 новорожденных от матерей, перенесших острую фазу хронической ЦМВИ, приводящую к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности, подгруппу 2 составили 30 новорожденных от матерей с обострением ЦМВИ, инициирующим формирование хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности. **Результаты.** В контрольной группе не определялись ДНК ЦМВ, антитела IgM к ЦМВ и антитела IgG к ЦМВ. В основной группе у новорожденных подгруппы 1 по сравнению с контролем ДНК ЦМВ как в пуповинной крови, так и в носоглоточном аспирате выделялась в 3,3% случаев, и не обнаруживалась в соскобах буккального эпителия. В сыворотке пуповинной крови в 3,3% случаев выявлялись IgM к ЦМВ. Определялись титры антител IgG к ЦМВ в соотношении 1:100 в 36,7%, 1:200 – в 43,3%, 1:400 – в 13,3% и 1:800 – в 6,7% случаев. При этом в парах мать–новорожденный более высокие титры антител IgG к ЦМВ у беременных, по сравнению с таковыми у их потомства, выявлялись в 18 случаях, а равные титры антител IgG к ЦМВ – в 12 диадах. В контрольной группе содержание TNF α равнялось (Me) 16,2 (12,9–32,7) пг/мл, IL-6 – 1,93 (1,65–2,21) пг/мл, эндотелина-1 – 0,52 (0,45–1,21) фмоль/мл. В подгруппе 1 основной группы в отличие от контроля наблюдалось увеличение концентрации TNF α в 2,6 раза ($p=0,000001$), IL-6 – в 2,1 раза ($p=0,000001$) и эндотелина-1 – в 2,1 раза ($p=0,000002$). У новорожденных подгруппы 2 в сравнении с подгруппой 1 антигены ЦМВ идентифицировались в крови в 6,7% ($p>0,05$), а в носоглоточном аспирате – в 10% ($p>0,05$) при отсутствии идентификации генома ЦМВ в буккальном эпителии. В 6,7% выявлялись антитела IgM к ЦМВ. Чаще определялись антитела IgG к ЦМВ 1:800 (в 33,3%, $p<0,05$), а также равные титры антител IgG к ЦМВ в 20 парах мать–потомство ($p<0,05$). Отмечалось повышение концентрации TNF α в 1,47 раза ($p=0,0076$), IL-6 – в 1,33 ($p=0,0016$) и эндотелина-1 – в 1,5 раза ($p=0,0161$), соответственно. **Заключение.** У потомства от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре беременности и с наличием хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, по сравнению с новорожденными от женщин с острой фазой хронической ЦМВИ на аналогичных сроках гестации и сформировавшейся хронической компенсированной плацентарной недостаточностью, регистрируются более высокие показатели провоспалительных цитокинов и эндотелина-1, указывающие на активацию фетальной иммунной системы в результате вирусной агрессии и проникновения IgG к ЦМВ материнского происхождения.

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Гориков И.Н. Фетальный воспалительный ответ и эндотелиальная дисфункция у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.53–58. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-53-58

For citation:

Gorikov I.N. Fetal inflammatory response and endothelial dysfunction in newborns from mothers with exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):53–58 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-53-58

Ключевые слова: новорожденные, фетальный воспалительный ответ, эндотелиальная дисфункция, цитомегаловирусная инфекция, беременность.

FETAL INFLAMMATORY RESPONSE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

I.N.Gorikov

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

SUMMARY. Aim. To study the fetal inflammatory response and endothelial dysfunction in newborns from mothers with an exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** We examined 90 newborns with an antenatal history, uncomplicated and aggravated by the acute phase of chronic CMVI, diagnosed in their mothers at 21-24 weeks of gestation. The concentration of TNF α , IL-6, and endothelin-1 was determined in cord blood serum. The control group consisted of 30 newborns whose intrauterine development proceeded against the background of physiological pregnancy seronegative for cytomegalovirus (CMV). The main group included 60 newborns, which were divided into 2 subgroups. Subgroup 1 included 30 newborns from mothers who had an acute phase of chronic CMVI, leading to the development of chronic compensated placental insufficiency, subgroup 2 consisted of 30 newborns from mothers with exacerbation of CMVI, initiating the formation of chronic subcompensated placental insufficiency. **Results.** In the control group, DNA of CMV, IgM antibodies to CMV and IgG antibodies to CMV were not detected. In the main group, in newborns of subgroup 1, compared with the control, DNA of CMV, both in the cord blood and in the nasopharyngeal aspirate, was isolated in 3.3% of cases, and was not detected in scrapings of the buccal epithelium. The titers of IgG antibodies to CMV were determined in the ratio of 1:100 in 36.7%, 1:200 in 43.3%, 1:400 in 13.3% and 1:800 in 6.7% of cases. At the same time, in mother-newborn pairs, higher titers of IgG antibodies to CMV in pregnant women, compared with those in their offspring, were detected in 18 cases, and equal titers of IgG antibodies to CMV were detected in 12 dyads. In the control group, the concentration of TNF α was equal to (Me) 16.2 (12.9-32.7) pg/ml, IL-6 – 1.93 (1.65-2.21) pg/mL, endothelin-1 – 0.52 (0.45–1.21) fmol/mL. In subgroup 1 of the main group, in comparison with the control one, there was an increase in the concentration of TNF α by 2.6 times ($p=0.000001$), IL-6 – by 2.1 times ($p=0.000001$) and endothelin-1 – by 2.1 time ($p=0.000002$). In newborns of subgroup 2, compared with subgroup 1, CMV antigens were identified in the blood in 6.7% ($p>0.05$), and in nasopharyngeal aspirate – in 10% ($p>0.05$) in the absence of identification of the CMV genome in the buccal epithelium. In 6.7%, IgM antibodies to CMV were detected. IgG antibodies to CMV 1:800 were detected more often (in 33.3%, $p<0.05$), as well as equal titers of IgG antibodies to CMV in 20 mother-offspring pairs ($p<0.05$). There was an increase in the concentration of TNF α by 1.47 times ($p=0.0076$), IL-6 - by 1.33 ($p=0.0016$) and endothelin-1 - by 1.5 times ($p=0.0161$), respectively. **Conclusion.** In the offspring of mothers who had an exacerbation of CMVI in the second trimester of pregnancy and with the presence of chronic subcompensated placental insufficiency, compared with newborns from women with the acute phase of chronic CMVI at similar gestation periods and formed chronic compensated placental insufficiency, higher levels of pro-inflammatory cytokines and endothelin-1 are recorded, indicating activation of the fetal immune system as a result of viral aggression and penetration of IgG to CMV of maternal origin.

Key words: newborns, fetal inflammatory response, endothelial dysfunction, cytomegalovirus infection, pregnancy.

Вирусная инфекция у женщин в период гестации часто сопровождается развитием у их потомства эндотелиальной дисфункции, которая ассоциируется с развитием фуникулита [1]. Обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у беременных характеризуется альтеративными и воспалительными изменениями в пуповине и плаценте [2]. Это способствует гематогенному проникновению материнских антител IgG с помощью Fc γ R рецепторов к внутриутробному плоду [3, 4], стимуляции его иммунной системы и синтезу провоспалительных цитокинов [5, 6], обладающих эндотелиотропными свойствами [7].

Цель работы – оценить фетальный воспалительный ответ и эндотелиальную дисфункцию у новорожденных от матерей с обострением ЦМВИ во втором три-

местре беременности.

Материалы и методы исследования

У 90 новорожденных от матерей с беременностью, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ на 21-24 неделях гестации, в сыворотке пуповинной крови определялось содержание TNF α , IL-6 и эндотелина-1. Первая (контрольная) группа была представлена 30 новорожденными от матерей с серонегативной по ЦМВ физиологической беременностью. Вторая (основная) группа состояла из 60 новорожденных, среди которых выделялись 2 подгруппы. В подгруппу 1 были включены 30 новорожденных от матерей, перенесших острую фазу хронической ЦМВИ, приводящую к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН), подгруппу 2 составили 30

новорожденных от матерей с обострением ЦМВИ, инициирующим формирование хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН).

Верификация обострения ЦМВИ у женщин во втором триместре беременности осуществлялась посредством выделения ДНК ЦМВ в крови, моче, буккальном эпителии и содержанием цервикального канала (НПО «ДНК-технология», г. Москва), а также определения в сыворотке крови антител IgM к ЦМВ, титров антител IgG к ЦМВ, а также индекса авидности антител IgG к ЦМВ (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

При рождении у детей ДНК ЦМВ исследовалась в крови из вены пупочного канатика, в соскобе буккального эпителия и в назофарингеальном аспирате (НПО «ДНК-технология», г. Москва).

Установление врожденной ЦМВИ у новорожденных в первые минуты жизни осуществлялось посредством определения ДНК ЦМВ в пуповинной крови, антител IgM к ЦМВ в сыворотке крови из вены пупочного канатика. Исследовались титры антител IgG к ЦМВ, рассчитывался индекс авидности антител IgG к ЦМВ (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), а также выявлялись различия титров антител IgG к ЦМВ в парах мать-дети.

Оценка фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции у новорожденных проводилась с помощью исследования в пуповинной крови уровня TNF α (пг/мл) («альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», ЗАО «Вектор-Бест»), и IL-6 (пг/мл) («Цитокин», г. Санкт-Петербург). Определение концентрации эндотелина-1 (фмоль/мл) осуществлялось посредством реагентов фирмы «Biomedica Group» (Вена, Австрия).

У всех беременных было получено согласие на проведение молекулярно-генетического и серологического анализа. Исследования проводились с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013), а также Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №266. Работа была одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

При определении достоверности различий значений сравниваемых параметров между разными выборками использовали критерий Манна-Уитни ($Me [Q_1-Q_3]$), где Me – медиана, Q_1 – верхний квартиль, Q_3 – нижний квартиль. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе у доношенных новорожденных от матерей, серонегативных по ЦМВ с неосложненным течением беременности, не выделялась ДНК ЦМВ в пуповинной крови и в биологических средах, а также

не обнаруживались антитела IgM и IgG к ЦМВ. В подгруппе 1 по сравнению с контролем ДНК ЦМВ в 3,3% случаев обнаружена в пуповинной крови и в 3,3% – в носоглоточном аспирате. При этом антиген ЦМВ не установлен в соскобах буккального эпителия. В сыворотке пуповинной крови в 3,3% выявлялись IgM к ЦМВ. Определялись титры антител IgG к ЦМВ 1:100 в 36,7%, 1:200 – в 43,3%, 1:400 – в 13,3% и 1:800 – в 6,7% случаев. При этом в парах мать-новорожденный более высокие титры антител IgG к ЦМВ у беременных, по сравнению с таковыми у их потомства, выявлялись в 18 случаях, а равные титры антител IgG к ЦМВ – в 12 диадах. У доношенных новорожденных подгруппы 2 в сопоставлении с подгруппой 1 антигены ЦМВ идентифицировались в крови в 6,7% ($p > 0,05$), а в носоглоточном аспирате – в 10% случаев ($p > 0,05$) при отсутствии идентификации генома ЦМВ маркера в буккальном эпителии. В сыворотке крови антитела IgM встречались в 6,7%, чаще обнаруживались титры антител IgG к ЦМВ 1:800 – в 33,3% случаев ($p < 0,05$), а также равные титры антител IgG к ЦМВ в 20 диадах мать-потомство ($p < 0,05$).

В пуповинной крови здоровых новорожденных содержание TNF α равнялось 16,2 (12,9–32,7) пг/мл, IL-6 – 1,93 (1,65–2,21) пг/мл, а эндотелина-1 – 0,52 (0,45–1,21) фмоль/мл (табл.). В подгруппе 1 в отличие от контроля наблюдалось увеличение концентрации TNF α в 2,60 раза ($p = 0,000001$), IL-6 – в 2,11 раза ($p = 0,000001$) и эндотелина-1 – в 2,11 раза ($p = 0,000002$). У новорожденных подгруппы 2 в сравнении с подгруппой 1 регистрировалось повышение уровня TNF α в 1,47 раза ($p = 0,0076$), IL-6 – в 1,33 раза ($p = 0,0016$) и эндотелина-1 – в 1,5 раза ($p = 0,0161$). Обнаруженные изменения способствуют взаимодействию провоспалительных цитокинов с эндотелиальной выстилкой кровеносных сосудов посредством усиления взаимодействия TNF α с рецептором p55 и p72 [8], а IL-6 – с gp130 при формировании высокоаффинного комплекса IL-6/IL-6R/gp130 на поверхности эндотелиоцитов [9]. Под влиянием TNF α возрастает экспрессия молекулы ICAM-1, взаимодействие моноцитов и Т-лимфоцитов с мембраной эндотелиоцитов и перемещение иммунных клеток в стенку кровеносных сосудов [10]. Ангиогенное влияние IL-6 проявляется стимуляцией активности Т- и В-клеток, синтеза белков острой фазы [11], выработки IL-1 β и TNF, а также усилением функциональной активности нейтрофилов, эндотелиальных и гладкомышечных клеточных элементов [12]. Вышеуказанные изменения свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции [1], которая характеризуется увеличением содержания эндотелина-1, взаимодействующего с соответствующими рецепторами (типа А или В) на мембране гладкомышечных клеток [13], повышением их сократительной активности и нарушением сосудистого сопротивления в артериях плода и провизорного органа.

Таблица

Содержание TNF α , IL-6 и эндотелина-1 в сыворотке пуповинной крови у новорожденных от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре беременности в исследуемых группах, Ме (Q₁–Q₃)

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
TNF α , пг /мл	16,2 (12,9–32,7)	42,2 (28,9–64,7) p=0,000001	62,3 (45,6–73,8) p=0,000001; p ₁ =0,0076
IL-6, пг/мл	1,93 (1,65–2,21)	4,08 (2,71–5,24) p=0,000001	5,43 (4,0–6,40) p=0,000001; p ₁ =0,0016
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,52 (0,45–1,21)	1,10 (0,56–1,57) p=0,00288	1,66 (0,83–2,38) p=0,000002; p ₁ =0,0161

Примечание: p – уровень значимости различий с показателями контрольной группы; p₁ – с показателями подгруппы 1.

Следует отметить, что вирусные инфекции у женщин после 20-й недели гестации при развитии хронической плацентарной недостаточности часто сочетаются с иммунным ответом у их внутриутробного плода [6]. Преждевременная стимуляция фетальной иммунной системы может индуцировать поликлональную активацию В-лимфоцитов, стимулировать избыточный синтез иммуноглобулинов и формирование циркулирующих иммунных комплексов. Это создаёт предпосылки для запуска аутоиммунных заболеваний у их детей в постнатальном онтогенезе [14, 15].

Таким образом, у доношенных новорожденных от матерей с ХСПН, инициированной острой фазой хронической ЦМВИ на 21–24 неделях беременности, в сопоставлении с новорожденными с антенатальным анамнезом, отягощенным обострением ЦМВИ на аналогичных сроках гестации, в первые минуты жизни диагностируются более выраженные признаки фетального воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, инициирующие структурно-функциональные изменения иммуноцитов и кровеносных сосудов в системе мать-плацента-плод.

Выводы

1. У потомства от матерей, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре беременности и с наличием ХСПН, в сопоставлении с пациентками с острой фазой хронической ЦМВИ на аналогичных сроках гестации и ХКПН, в 2 раза чаще обнаруживаются ДНК ЦМВ в пуповинной крови и носоглоточном аспирате, встречаются антитела IgM к ЦМВ и титры антител IgG к ЦМВ 1:800 в сыворотке крови, а также преобладают

равные титры антител IgG к ЦМВ в парах мать-новорожденный. Обнаружение вышеуказанных молекулярно-генетических и иммунологических маркеров указывает на доминирование материнских IgG к ЦМВ в диадах мать-дита и ответную реакцию фетальной иммунной системы.

2. Новорожденные с антенатальным анамнезом, отягощенным ХСПН, обусловленной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации, в отличие от таковых с внутриутробным развитием, осложненным ХКПН, инициированной острой фазой хронической ЦМВИ у их матерей на 21–24 неделях гестации, характеризуются более высокой концентрацией в сыворотке крови из вены пуповины TNF α , IL-6 и эндотелина-1. Это отражает развитие более выраженного фетального воспалительного ответа и дисфункции эндотелия, которые обусловлены активацией Th1-клеточного звена иммунитета, инициированной трансплацентарным проникновением вирусов и материнских антител в организм внутриутробного плода.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Александрович Ю.С., Нестеренко С.Н. Влияние плацентарного воспаления на развитие эндотелиальной дисфункции у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т.55, №6. С.13–19.

2. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43–47. <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>
3. Abrahamson D.R., Steenhard B.M., Stroganova L., Zelenchuk A., St. John P.L., Petroff M.G., Patarroyo M., Borza D.B. Maternal alloimmune IgG causes anti-glomerular membrane disease in perinatal transgenic mice that express human laminin $\alpha 5$ // *Kidney Int.* 2019. Vol.96, Iss.6. P.1320–1331. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.014>
4. Wang T.T. IgG Fc glycosylation in human immunity // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2019. Vol.423. P.63–75. https://doi.org/10.1007/82_2019_152
5. Сергеева В.А. Синдром фетального воспалительного ответа // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т.8, №6. С.62–70.
6. Баженова Л.Г., Ренге Л.В., Зорина В.Н. Механизмы противoinфекционной защиты плода // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т.16, №1. С.33–39. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616133-39>
7. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей // Детские инфекции. 2018. Т.17, №1. С.17–22. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>
8. Фрейдлин И.С., Старикова Э.А. Эндотелиальная клетка как мишень действия бактерий и их компонентов // Медицинский академический журнал. 2010. Т.10, №4. С.95–106. <https://doi.org/10.17816/MAJ10495-106>
9. Marin V., Montero-Julian F.A., Grès S., Boulay V., Bongrand P., Farnarier C., Kaplanski G. The IL-6-soluble IL-6R α autocrine loop of endothelial activation as an intermediate between acute and chronic inflammation: an experimental model involving thrombin // *J. Immunol.* 2001. Vol.167, Iss.6. P.3435–3442. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3435>
10. Татаурщикова Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок: в фокусе персонализированная иммунотерапия // Педиатрия (Приложение к журналу Consilium Medicum). 2018. №4. С.42–45. <https://doi.org/10.26442/24138460.2018.4.000025>
11. Ломова Н.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Коган Е.А., Демура Т.А. Оценка факторов врожденного иммунитета в тканях последа при плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. Т.12, №5. С.41–45.
12. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Тетюшкин Н.А., Шамеева М.А., Алиев М.А. Роль цитокинов воспаления в формировании и разрыве артерио-венозных мальформаций головного мозга // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018. Т.62, №4. С.185–194. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.185-194>
13. Алиева А.М., Чиркова Н.Н., Андреева О.Н., Пивоваров В.Ю. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология // Российский кардиологический журнал. 2014. №11. С.83–87. doi:10.15829/1560-4071-2014-11-83-87.
14. Орехов К.В., Голубева М.В., Барычева Л.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция // Детские инфекции. 2004. Т.3, №1. С.49–55.
15. Харламов Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н., Гусева Н.А., Новосад Е.В., Чернова Е.В., Учайкин В.Ф. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Детские инфекции. 2006. Т.5, №3. С.3–10.

REFERENCES

1. Sergeeva V.A., Shabalov N.P., Aleksandrovich Yu.S., Nesterenko S.N. [Impact of placental inflammation on the development of endothelial dysfunction in the newborn]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2010; 55(6):13–19 (in Russian).
2. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. [The architectonics of fetal placental veins in second trimester cytomegalovirus infection]. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2019; 81(4):43–47 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>.
3. Abrahamson D.R., Steenhard B.M., Stroganova L., Zelenchuk A., St. John P.L., Petroff M.G., Patarroyo M., Borza D.B. Maternal alloimmune IgG causes anti-glomerular membrane disease in perinatal transgenic mice that express human laminin $\alpha 5$. *Kidney Int.* 2019; 96(6):1320–1331. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.014>
4. Wang T.T. IgG Fc glycosylation in human immunity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2019; 423:63–75. https://doi.org/10.1007/82_2019_152
5. Sergeeva V.A. [Fetal inflammatory response syndrome]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2009; 8(6):62–70 (in Russian).
6. Bazhenova L.G., Renge L.V., Zorina V.N. [Mechanisms of anti-infective fetal protection]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiyskii Vestnik Akushera-Ginekologa* 2016; 16(1):33–39 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616133-39>
7. Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. [The role of cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the immune response in infectious lesions of CNS in children]. *Children Infections* 2018; 17(1):17–22 (in Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>
8. Freidlin I.S., Starikova E.A. [Endothelial cell as a target of bacteria and their components]. *Medical Academic*

Journal 2010; 10(4):95–106 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/MAJ10495-106>

9. Marin V., Montero-Julian F.A., Grès S., Boulay V., Bongrand P., Farnarier C., Kaplanski G. The IL-6-soluble IL-6R α autocrine loop of endothelial activation as an intermediate between acute and chronic inflammation: an experimental model involving thrombin. *J. Immunol.* 2001; 167(6):3435–3442. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.6.3435>

10. Tataurshchikova N.S. [Immunocompromised child: personalized immunotherapy in focus]. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)* 2018; (4):42–45 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/24138460.2018.4.000025>.

11. Lomova N.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Kogan E.A., Demura T.A. [The estimation of factors of innate immunity in the placenta during the placental insufficiency]. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2013; 12(5):41–45 (in Russian).

12. Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Tetyushkin N.A., Shameeva M.A., Aliyev M.A. [Role of inflammation cytokines in forming and rupture of brain arterio-venous malformations]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya (Pathological physiology and experimental therapy)* 2018; 62(4):185–194. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.185-194>

13. Alieva A.M., Chirkova N.N., Pinchuk T.V., Andreeva O.N., Pivovarov V.Yu. [Endothelins and cardiovascular pathology]. *Russian Journal of Cardiology* 2014; (11):83–87 (in Russian). doi:10.15829/1560-4071-2014-11-83-87

14. Orekhov K.V., Golubeva M.V., Barycheva L.Yu. [Congenital cytomegalovirus infection]. *Detskie infektsii* 2004; 3(1):49–55 (in Russian).

15. Kharlamov F.S., Egorova N.Yu., Guseva L.N., Guseva N.A., Novosad E.V., Chernova E.V., Uchaykin V.F. [Herpesviruses and immunity]. *Detskie infektsii* 2006; 5(3):49–55 (in Russian).

Информация об авторах:

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: dncfpd@dnscfpd.ru

Author information:

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dnscfpd.ru

Поступила 20.01.2022
Принята к печати 10.02.2022

Received January 20, 2022
Accepted February 10, 2022

УДК 618.36-06:616.13.133:611.137.3]616.24-002"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-59-65

НАРУШЕНИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КРОВотоКА У БЕРЕМЕННЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИМИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНОЙ (COVID-19) ЭТИОЛОГИИ

А.С.Абулдинов, И.А.Андриевская

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Плацентарная недостаточность входит в число наиболее часто развивающихся осложнений у беременных с острой дыхательной недостаточностью, являющейся следствием внебольничных пневмоний (ВП), в том числе вирусной этиологии. Влияние COVID-19 инфекции на течение беременности, состояние плода и новорождённых изучено недостаточно. **Цель.** Изучить состояние маточно-плацентарно-плодового кровообращения, плаценты и плода у женщин с бактериальной и COVID-19-ассоциированной ВП во втором и в третьем триместрах беременности. **Материалы и методы.** Проанализированы истории родов и результаты обследований 120 женщин во втором и третьем триместрах беременности, из них 37 женщин с ВП средней степени тяжести бактериальной этиологии, 48 женщин с COVID-19 инфекцией. Группу сравнения составили 35 женщин с неосложненным течением беременности. Проводили оценку состояния плаценты и плода по данным ультразвукового и маточно-плацентарно-плодового кровотока – доплерографического исследования. Анализировались пульсационные индексы (ПИ) и церебро-плацентарное отношение (ЦПО). **Результаты.** По нашим данным, риск развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19-ассоциированной ВП средней степени тяжести был выше, чем в группах женщин с ВП бактериальной этиологии и в группе сравнения. В группах с ВП выявлены значимые различия в показателях ЦПО, ПИ маточных артерий, артерий пуповины и средней мозговой артерии, соответствующие I (А, Б) или II степени нарушения маточно-плацентарного и/или плацентарно-плодового кровотока. Хроническая внутриутробная гипоксия плода и задержка роста плода были чаще выявлены в группе с COVID-19-ассоциированной ВП. Новорождённые, рождённые от матерей с COVID-19 инфекцией, имели повышенный риск неонатальных повреждений центральной нервной системы (ЦНС). **Заключение.** COVID-19-ассоциированная ВП в сравнении с ВП бактериальной этиологии увеличивает риск хронической плацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии плода и задержки роста плода, и развития неонатальных повреждений ЦНС.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, беременность, маточно-плацентарный кровоток, плодовой кровоток, плацентарная недостаточность, COVID-19.

DISTURBANCE OF UTERO-PLACENTAL-FETUS BLOOD FLOW IN PREGNANT WOMEN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA OF BACTERIAL AND VIRAL (COVID-19) ETIOLOGY

A.S.Abuldinov, I.A.Andrievskaya

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

SUMMARY. Introduction. Placental insufficiency is one of the most frequently developing complications in pregnant women with acute respiratory failure, which is a consequence of community-acquired pneumonia (CAP), including viral etiology. The impact of COVID-19 infection on the course of pregnancy, the condition of the fetus and newborns has not been studied enough. **Aim.** To study the state of uteroplacental-fetal circulation, placenta and fetus in women with bacterial

Контактная информация

Антон Сергеевич Абулдинов, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: abuldinov@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Anton S. Abuldinov, Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: abuldinov@yandex.ru

Для цитирования:

Абулдинов А.С., Андриевская И.А. Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с внебольничными пневмониями бактериальной и вирусной (COVID-19) этиологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.59–65. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-59-65

For citation:

Abuldinov A.S., Andrievskaya I.A. Disturbance of utero-placental-fetus blood flow in pregnant women with community-acquired pneumonia of bacterial and viral (COVID-19) etiology. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83);59–65. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-59-65

and COVID-19-associated CAP in the second and third trimesters of pregnancy. **Materials and methods.** The history of childbirth and the results of examinations of 120 women in the second and third trimesters of pregnancy were analyzed, including 37 women with moderate CAP of bacterial etiology, 48 women with COVID-19 infection. The comparison group consisted of 35 women with uncomplicated pregnancy. The state of the placenta and fetus was assessed according to the data of ultrasound and utero-placental-fetal blood flow – Doppler study. Pulsation indices (PI) and cerebro-placental ratio (CPR) were analyzed. **Results.** According to our data, the risk of developing chronic placental insufficiency in pregnant women with COVID-19-associated CAP of moderate severity was higher than in groups of women with CAP of bacterial etiology and in the comparison group. In groups with CAP, significant differences were found in the indices of CPR, PI of the uterine arteries, umbilical cord arteries and middle cerebral artery, corresponding to I (A, B) or II degree of disturbance of the uteroplacental and/or placental-fetal blood flow. Chronic intrauterine fetal hypoxia and fetal growth retardation were more frequently detected in the group with COVID-19-associated CAP. Newborns born to mothers with COVID-19 infection have an increased risk of neonatal damage to the central nervous system (CNS). **Conclusion.** COVID-19-associated CAP, compared with CAP of bacterial etiology, increases the risk of chronic placental insufficiency, intrauterine fetal hypoxia and fetal growth retardation, and the development of neonatal CNS damage.

Key words: community-acquired pneumonia, pregnancy, uteroplacental blood flow, fetal blood flow, placental insufficiency, COVID-19.

Плацентарная недостаточность является серьезной проблемой во всем мире, как для матерей, так и для развивающихся внутриутробно плодов. Задержка роста плода (ЗРП) – частое осложнение беременности, данное состояние встречается в 5-10% беременностей и является второй по распространенности причиной перинатальной смертности [1]. ЗРП по-прежнему остается основной причиной предотвратимого мертворождения и неблагоприятных исходов развития плода, и, кроме того, тесно связана с такими акушерскими осложнениями, как ятрогенные преждевременные роды и преэклампсия [2]. Этиологические причины возникновения ЗРП могут быть разделены на материнские, связанные с плодом и с маточно-плацентарной сосудистой недостаточностью. Нередко этиологические факторы «накладываются» друг на друга [1, 3, 4]. Основным этиологическим фактором асимметричной ЗРП является плацентарная недостаточность [1]. Последняя представляет собой процесс, ведущий к прогрессирующему ухудшению функции плаценты и снижению трансплацентарного переноса кислорода и питательных веществ к плоду. Возникающая гипоксемия плода является основным стимулом для ЗРП в попытке уменьшить метаболические потребности растущего плода [5]. Доказано, что плацентарная недостаточность чаще возникает у беременных с неоднократным и длительным инфицированием [6]. По данным ряда авторов, плацентарная недостаточность входит в число наиболее часто развивающихся осложнений у беременных с острой дыхательной недостаточностью, являющейся следствием внебольничных пневмоний, в том числе вирусной этиологии [7, 8]. Вспышка нового коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19) привела к серьезной эпидемической угрозе во всем мире. Однако влияние новых вирусов на инфицированных беременных и особенно на их плод и новорожденных изучено недостаточно хорошо. У беременных влияние гипоксии на трансплацентарный транспорт кислорода могут вызвать тяжелые перинатальные осложнения. Кроме того, имеются

данные, что SARS-CoV-2 может нарушить иммунную толерантность между матерью и плодом и вызвать иммунологическое повреждение эмбрионов [9]. Степень влияния патологических факторов на функциональную активность плаценты и развитие плода зависит не только от срока беременности, длительности их воздействия, но и от возможностей компенсаторно-приспособительных механизмов в системе «мать–плацента–плод». Изучение состояния плода у беременных с внебольничной пневмонией (ВП) остается актуальной медико-социальной проблемой. Более глубокое понимание многофакторного патогенеза ЗРП, роли вирусной и бактериальной пневмонии, приводящей к патологическим изменениям в системе «мать–плацента–плод», может дать представление о целевых стратегиях лечения, сохраняющих функцию плаценты, предотвращающих гипоксию плода, и, как следствие предупреждающих нарушения развития плода и его гибели.

Цель исследования – изучить состояние маточно-плацентарно-плодового кровообращения, плаценты и плода у женщин с бактериальной и COVID-19-ассоциированной ВП во втором и в третьем триместрах беременности.

Материалы и методы исследования

В ходе исследования были проанализированы истории родов и результаты обследования 85 беременных во втором и в третьем триместрах беременности с ВП средней степени тяжести, проходивших стационарное лечение в пульмонологических отделениях Амурской областной клинической больницы и Благовещенской городской клинической больницы, из них 37 женщин с ВП бактериальной этиологии и 48 женщин с COVID-19-ассоциированной ВП. Группу сравнения составили 35 женщин с аналогичными сроками физиологически протекающей беременности. Все женщины были сопоставимы по возрасту и сроку беременности. Средний возраст беременных с ВП составил $30,31 \pm 0,53$ лет, срок беременности на момент заболевания – $22,71 \pm 0,56$ недель; средний возраст беременных с не-

осложненным течением беременности $31,01 \pm 0,6$ лет ($p > 0,05$), срок беременности – $22,8 \pm 0,71$ недель ($p > 0,05$).

Проведены бактериологические исследования мокроты, исследование мазков носоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Состояние плода оценивали по данным ультразвукового исследования (УЗИ) маточно-плацентарно-плодового кровотока – доплерографического исследования, УЗИ плода и плаценты, которые проводили ультразвуковой системой высокого класса Voluson 730 Expert (General Electric, США).

Состояние маточно-плацентарно-плодового кровообращения изучалось с помощью доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях с двух сторон, артериях пуповины и средней мозговой артерии плода на 32-33 неделях беременности. Для анализа кровообращения в данных сосудах использовался общепринятый метод вычисления пульсационного индекса (ПИ), отражающий отношение разности пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к усредненной по времени максимальной скорости кровотока.

Для оценки компенсаторных возможностей плода использовалось церебро-плацентарное отношение (ЦПО), как показатель гипоксических расстройств. ЦПО рассчитывали по данным доплерометрии, как отношение ПИ средней мозговой артерии к ПИ артерии пуповины.

Нарушения гемодинамики в системе «мать–плацента–плод» оценивали согласно классификации А.Н.Стрижакова и соавт. (1989) с выделением следующих степеней: IA – изолированное нарушение маточно-плацентарного кровотока; IB – изолированное нарушение плодово-плацентарного кровотока; II – нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических изменений; III – декомпенсированное нарушение с централизацией кровотока.

Ввод и анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 23.0 (США). Возраст участников, срок беременности и показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока при нормальном распределении случайных величин и фиксированной дисперсии проводили с использованием непарного параметрического t-критерия Стьюдента. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Сравнение частот альтернативного распределения клинических признаков (паритет беременности, состояние новорожденных), проводилось с использованием критерия Фишера. Статистически значимые различия были определены как $p < 0,05$. Все переменные со значением $p < 0,05$ были включены в регрессионные модели, и были представлены в виде относительных рисков (ОР) с их 95% доверительными интервалами (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка состояния маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока у женщин в исследуемых группах показала, что в группе с COVID-19-ассоциированной ВП средней степени тяжести хроническая плацентарная недостаточность выявлялась у 79,2% беременных, что в 4,64 раза (ДИ 95%: 2,48-8,68) и в 3,32 раза (ДИ 95%: 2,48-8,68) чаще, чем в группе без осложнений беременности (8,57%) и в группе с ВП бактериальной этиологии (29,7%), соответственно (табл. 1). В группе с ВП бактериальной этиологии хроническая плацентарная недостаточность выявлялась в 1,75 раза (ДИ 95%: 1,18-2,6) чаще, чем в группе с неосложненным течением беременности. У беременных с COVID-19-ассоциированной ВП в 50% случаев выявлялась IA степень нарушения маточно-плацентарного кровотока при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке (компенсированная форма), что в 2,07 раза (ДИ 95%: 1,49-2,89) и в 1,58 раза (ДИ 95%: 1,1-2,26) чаще, чем в группе с неосложненным течением беременности и в группе с ВП бактериальной этиологии; у 22,9% – нарушения плацентарно-плодового кровотока (IB степень), что в 1,94 раза (ДИ 95%: 1,35-2,8) чаще, чем в группе с ВП бактериальной этиологии. Одновременное нарушение маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока (II степень) было отмечено у 6,3% беременных в группе с COVID-19-ассоциированной ВП.

Исследование показателей маточно-плацентарного кровотока (табл. 2) у беременных в группе с COVID-19-ассоциированной ВП показало, что ПИ маточных артерий был в 1,39 раза, ПИ артерий пуповины – в 1,18 раза больше, а ПИ средней мозговой артерии – в 1,19 раза меньше, чем в группе женщин без осложнений беременности. Значения ЦПО были ниже в 1,41 раза. В группе беременных с ВП бактериальной этиологии показатели ПИ маточных артерий были в 1,25 раза, ПИ артерии пуповины – в 1,1 раза больше, а ПИ средней мозговой артерии в 1,1 раза меньше, чем у женщин в группе с неосложненным течением беременности. Значения ЦПО были ниже в 1,17 раза.

При сравнении показателей между группами женщин с ВП выявлены значимые различия в ЦПО ($p < 0,05$), ПИ маточных артерий ($p < 0,05$), ПИ артерий пуповины ($p < 0,05$) и ПИ средней мозговой артерии ($p < 0,05$), что свидетельствовало о более выраженных нарушениях маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных с COVID-19-ассоциированной ВП с последствиями для развития плода, связанных с гипоксией.

Хроническая внутриутробная гипоксия плода в группе с COVID-19-ассоциированной ВП выявлена у 79,2% беременных, что в 3,32 раза (ДИ 95%: 2,48-8,68) выше, чем в группе женщин с ВП бактериальной этиологии (29,7%) (табл. 1). Частота выявления задержки роста плода 1 степени (отставание внутриутробного

развития плода на 1-2 недели) в группе беременных с COVID-19-ассоциированной ВП составила 18,8%, что

в 1,63 раза (ДИ 95%: 1,1-2,49) выше, чем в группе женщин с ВП бактериальной этиологии (8,1%).

Таблица 1

Частота и структура осложнений беременности в исследуемых группах

Характеристики		COVID-19 ассоциированная ВП		ВП бактериальной этиологии		Неосложненное течение беременности	
Размер выборки		48		37		35	
Частота		абс	%	абс	%	абс	%
Хроническая плацентарная недостаточность	IA степень	24	50* [#]	9	24,3*	3	8,6
	IB степень	11	22,9*	2	5,4		
	II степень	3	6,3				
	Всего	38	79,2* [#]	11	29,7*	3	8,6
Хроническая внутриутробная гипоксия плода		38	79,2 [#]	11	29,7		
Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери ОЗ6.5		9	18,8	3	8,1		

Примечание: * – значимость различий между показателями в группе с ВП бактериальной этиологии и в группе без осложнений беременности ($p < 0,05$); [#] – значимость различий между показателями в группе с COVID-19 ассоциированной ВП и в группе без осложнений беременности ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных в группах с COVID-19 и бактериальной пневмонией средней степени тяжести

Показатели		COVID-19 ассоциированная ВП (n=48)	p ₁	ВП бактериальной этиологии (n=37)	p ₂	Неосложненное течение беременности (n=35)
ПИ	Маточные артерии	0,85±0,02	<0,001	0,76±0,04	<0,0001	0,61±0,02
	Артерии пуповины	1,05±0,03	<0,001	0,98±0,02	<0,0001	0,89±0,01
	Средняя мозговая артерия	1,67±0,04	<0,05	1,81±0,03	<0,0001	1,98±0,06
ЦПО		1,63±0,06	<0,001	1,90±0,07	<0,0001	2,23±0,07

Примечание: p₁ – значимость различий между показателями группы беременных с COVID-19 ассоциированной ВП и группы беременных без осложнений беременности; p₂ – значимость различий между показателями группы беременных с ВП бактериальной этиологии и группы беременных без осложнений беременности.

В структуре заболеваний новорожденных в группе беременных с COVID-19-ассоциированной ВП нарушения церебрального статуса (ишемия мозга Р.91.0) были выявлены в 24 (50%) случаях, что в 2,03 раза (ДИ 95%: 1,43-2,89) выше, чем в группе женщин с ВП бактериальной этиологии – в 5 (14%) случаях. Внутрижелудочковые кровоизлияния (Р.52) у новорожденных выявлены в 4 (8,3%) случаях в группе беременных с COVID-19-ассоциированной ВП и в 1 случае в группе женщин с ВП бактериальной этиологии, что статисти-

чески не значимо ($p > 0,05$).

На основании полученных нами данных можно заключить, что ВП являются грозными осложнениями ежегодных эпидемий острых респираторных вирусных инфекций у беременных. Пневмонии, возникающие во время беременности, связаны с повышенной заболеваемостью по сравнению с небеременными женщинами [10], что приводит к неблагоприятным исходам, как со стороны матери, так и плода [11]. И это неудивительно, учитывая физиологические и механические

изменения при беременности, приводящие к повышению восприимчивости к инфекциям, особенно при поражении кардиореспираторной системы, что способствует быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности у женщин [12]. Вирусные пневмонии часто имеют более тяжелое клиническое течение по сравнению с бактериальными пневмониями из-за прямого повреждения слизистой оболочки, нарушения регуляции иммунных реакций и изменений в микробиоме дыхательных путей [13]. Эти проблемы требуют разработки комплексного подхода к мониторингу беременности при COVID-19. Также необходимы исследования для уточнения факторов риска, связанных с развитием хронической внутриутробной гипоксии плода, синдромом задержки внутриутробного развития и прочих неблагоприятных состояний неонатального периода при COVID-19. Предполагается, что дыхательная недостаточность матери, связанная с COVID-19, является неблагоприятным прогностическим фактором клинического течения заболевания и развития осложнений беременности [14]. Показано, что задержка роста плода и преждевременные роды могут возникать из-за недостатка в крови матери и фетальной крови плода кислорода [15]. В другом исследовании приводятся данные о том, что цитокиновый шторм, вызванный COVID-19 у беременных, так же может быть причиной развития хронической плацентарной недостаточности [16].

Наши данные подтвердили, что COVID-19-ассоциированная ВП средней степени тяжести в большей степени, чем ВП бактериальной этиологии, приводит к развитию хронической плацентарной недостаточности, связанной с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровообращения I (А, Б) или II степени. Основными причинами этого могут быть изменения, возникающие в эндотелии на фоне COVID-19, что приводит к дисциркуляторным расстройствам в концевых артериях миометрия и, реже, в артериальных сосудах пуповины. Подтверждением являются значимые различия в группах беременных с ВП показателей ЦПО,

ПИ маточных артерий, артерий пуповины и средней мозговой артерии. Нарушения маточно-плацентарно-плодового кровообращения, более выраженные в группе женщин с COVID-19-ассоциированной ВП, чем в группе с ВП бактериальной этиологии, являются причиной хронической внутриутробной гипоксии плода и задержки роста плода. Новорожденные, рожденные от матерей с COVID-19 инфекцией, имеют повышенный риск неонатальных повреждений ЦНС.

В заключение следует отметить, что в результате недавно проведенного исследования, у беременных с COVID-19 в значительной части плаценты обнаружены гистопатологические изменения, свидетельствующие о плацентарной гипоперфузии и воспалении [17], тем не менее, каких-либо специфических изменений выявлено не было.

Следовательно, наиболее важным прогностическим фактором, является гипоксия матери и плода в контексте пневмонии [18], что подтверждается ранними нашими исследованиями [19].

Эти обстоятельства требуют дальнейшего детального изучения и предметного анализа механизмов и степени влияния ВП, в том числе ассоциированной с COVID-19, на уровень развития осложнений беременности и состояния новорожденных. Установление причинно-следственной связи между материнской инфекцией, вызывающей ВП, и исходами беременности имеет важное значение для практического здравоохранения в сложный период глобальной пандемии.

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. Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., Mazzola J.B., Silva C.P., Marçal V.M., Lobo T.F., Peixoto A.B., Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge // Arch. Gynecol. Obstet. 2017. Vol.295, Iss.5. P.1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
2. Audette M.C., Kingdom J.C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency // Semin. Fetal Neonatal Med. 2018. Vol.23, Iss.2. P. 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.004>
3. ACOG Practice Bulletin №204: Fetal Growth Restriction // Obstet. Gynecol. 2019. Vol.133, Iss.2. P.e97-e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>
4. Zur R.L., Kingdom J.C., Parks W.T., Hobson S.R. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2020. Vol.47, Iss.1. P.81–98. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.008>
5. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2003. Vol.110, Iss.1. P.99–107. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(03\)00179-9](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(03)00179-9)
6. Кривчик Г. В., Кравченко Е. Н., Безнощенко Г. Б. Фетоплацентарная недостаточность и перинатальные инфекции // Омский научный вестник. 2007. №1. С.99–101.
7. Hollingsworth H. M., Irwin R. S. Acute respiratory failure in pregnancy // Clin. Chest Med. 1992. Vol.13, Iss.4. P.723–740.

8. Rabiei M., Soori T., Abiri A., Farsi Z., Shizarpour A., Pirjani R. Maternal and fetal effects of COVID-19 virus on a complicated triplet pregnancy: a case report // *J. Med. Case Rep.* 2021. Vol.15, Iss.1. Article number: 87. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02643-y>
9. Dang D., Wang L., Zhang C., Li Z., Wu H. Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020. Vol.46, Iss.10. P.1951–1957. <https://doi.org/10.1111/jog.14406>
10. Goodnight W.H., Soper D.E. Pneumonia in pregnancy // *Crit. Care Med.* 2005. Vol.33, Iss.10(Suppl.). P.S390–S397. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66>
11. He Y.J., Mai C.Y., Chen L.J., Zhang X. M., Zhou J.Y., Cai M., Chen Y.X., Qi Q.L., Yang Z.D. Clinical characteristics and risk factors in pregnancy with severe community-acquired pneumonia // *Chin. J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol.53, Iss.12. P.842–848. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.12.008>
12. Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., Li S., Biswas A., Choolani M., Mattar C., Su L.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020. Vol.222, Iss.6. P.521–531. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
13. Hanada S., Pirzadeh M., Carver K.Y., Deng J.C. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number: 2640. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02640>
14. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Smirnova N.A., Demura O.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. The clinical course of community-acquired pneumonia caused by SARS-COV-2 in pregnant women // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol.58, Iss.65(Suppl.). PA287. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA287>
15. Gajbhiye R.K., Mahajan N.N., Kamath N., Bahirat S., Patokar G., Bhurke A.V., Modi D.N., Mahale S.D. Clinical presentations, pregnancy complications, and maternal outcomes in pregnant women with COVID-19 and tuberculosis: A retrospective cohort study // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021. Vol.153, Iss.1. P.176–179. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13588>
16. Wong Y.P., Khong T.Y., Tan G.C. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? // *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol.11, Iss.1. Article number: 94. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010094>
17. Di Girolamo R., Khalil A., Alameddine S., Di Girolamo R., Khalil A., Alameddine S., D'Angelo E., Galliani C., Matarrelli B., Buca D., Liberati M., Rizzo G., D'Antonio F. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2021. Vol.3, Iss.6. Article number: 100468. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100468>
18. Suhren J.T., Meinardus A., Hussein K., Schaumann N. Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern // *Placenta*. 2022. Vol.117. P.72–77. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.010>
19. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-COV-2 // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol.58, Iss.65(Suppl.). PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>

REFERENCES

1. Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., Mazzola J.B., Silva C.P., Marçal V.M., Lobo T.F., Peixoto A.B., Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(5):1061–1077. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4341-9>
2. Audette M.C., Kingdom J.C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2018; 23(2):119–125. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.11.004>
3. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(2):e97–e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>
4. Zur R.L., Kingdom J.C., Parks W.T., Hobson S.R. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2020; 47(1):81–98. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.008>
5. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003; 110(1):99–107. [https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(03\)00179-9](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(03)00179-9)
6. Krivchik G.V., Kravchenko E.N., Beznoshchenko G.B. [Fetoplacental insufficiency and perinatal infections]. *Omskiy nauchnyy vestnik* 2007; 1:99–101 (in Russian).
7. Hollingsworth H.M., Irwin R.S. Acute respiratory failure in pregnancy. *Clin. Chest Med.* 1992; 13(4):723–40.
8. Rabiei M., Soori T., Abiri A., Farsi Z., Shizarpour A., Pirjani R. Maternal and fetal effects of COVID-19 virus on a complicated triplet pregnancy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2021; 15(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02643-y>
9. Dang D., Wang L., Zhang C., Li Z., Wu H. Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2020; 46(10):1951–1957. <https://doi.org/10.1111/jog.14406>
10. Goodnight W.H., Soper D.E. Pneumonia in pregnancy. *Crit. Care. Med.* 2005; 33(10 Suppl.):S390–S397. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66>

-
11. He Y.J., Mai C.Y., Chen L.J., Zhang X. M., Zhou J.Y., Cai M., Chen Y.X., Qi Q.L., Yang Z.D. Clinical characteristics and risk factors in pregnancy with severe community-acquired pneumonia. *Chin. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 53(12):842–848. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.12.008>
 12. Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., Li S., Biswas A., Choolani M., Mattar C., Su L.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222(6):521–531. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>
 13. Hanada S., Pirzadeh M., Carver K.Y., Deng J.C. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Front. Immunol.* 2018; 9:2640. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02640>
 14. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Smirnova N.A., Demura O.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. The clinical course of community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2 in pregnant women. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(65 Suppl.):PA287. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA287>
 15. Gajbhiye R.K., Mahajan N.N., Kamath N., Bahirat S., Patokar G., Bhurke A.V., Modi D.N., Mahale S.D. Clinical presentations, pregnancy complications, and maternal outcomes in pregnant women with COVID-19 and tuberculosis: A retrospective cohort study. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021; 153(1):176–179. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13588>
 16. Wong Y.P., Khong T.Y., Tan G.C. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel)* 2021. 11(1):94. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010094>
 17. Di Girolamo R., Khalil A., Alameddine S., Di Girolamo R., Khalil A., Alameddine S., D'Angelo E., Galliani C., Matarrelli B., Buca D., Liberati M., Rizzo G., D'Antonio F. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM* 2021; 3(6):100468. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100468>
 18. Suhren J.T., Meinardus A., Hussein K., Schaumann N. Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern. *Placenta* 2022; 117:72–77. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.010>
 19. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Bardov V.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Abuldinov A.S., Lyazgian K.S., Kolosov V.P. Oximetry and acid-base balance features in pregnant women with pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(65 Suppl.):PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>
-

Информация об авторах:

Антон Сергеевич Абулдинов, аспирант, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: abuldinov@yandex.ru

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

Author information:

Anton S. Abuldinov, Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: abuldinov@yandex.ru

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

Поступила 08.02.2022
Принята к печати 22.02.2022

Received February 08, 2022
Accepted February 22, 2022

УДК 618.36:611.018/.1]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-66-71

АНАТОМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КРОВЕНОСНОГО РУСЛА КОТИЛЕДОНОВ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

И.Н.Гориков

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Дать анатомическую характеристику кровеносного русла котиледонов плаценты у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре гестации. **Материалы и методы.** Проводилось исследование 117 плацент, из них 101 от женщин с доношенной беременностью и 16 – с преждевременными родами. Во всех случаях ЦМВИ приводила к развитию хронической компенсированной (ХКПН), субкомпенсированной (ХСПН) и декомпенсированной плацентарной недостаточности (ХДПН). Были выделены 5 групп: первую группу составили 30 плацент от женщин с доношенной серонегативной по цитомегаловирусу (ЦМВ) беременностью; вторую – 27 плацент от пациенток, у которых отмечалась острая фаза хронической ЦМВИ, инициирующая развитие ХКПН; третью – 23 плаценты от женщин с обострением ЦМВИ, приводящим к формированию ХСПН; четвертую – 21 плацента от пациенток с обострением ЦМВИ, которое вызывало развитие ХДПН и пролонгирование беременности до срока родов; пятую – 16 плацент от женщин с острой фазой хронической ЦМВИ, инициирующей формирование ХДПН и невынашивание беременности. Оценка кровеносного русла котиледонов плаценты осуществлялась посредством нагнетания контраста (свинцовый сурик на олифе) через вену пупочного канатика. Для получения рентгенофлебограмм использовали аппарат РУМ-20М «Сапфир». **Результаты.** Показано, что общее количество котиледонов не отличалось в исследуемых группах. В первой группе анатомические формы с хорошо контрастированным кровеносным руслом составляли $21,4 \pm 2,17$, со слабо контрастированными сосудами – $9,3 \pm 0,47$ и с отсутствием контраста в венах, артериях и капиллярах ворсин – $2,9 \pm 0,22$. В плацентах второй группы в отличие от первой не обнаруживались различия числа котиледонов, в которых четко визуализировались и не выявлялись кровеносные сосуды. Однако возрастало количество анатомических форм со слабо контрастированными сосудами в 1,51 раза ($p < 0,05$). Плаценты третьей группы в сравнении со второй характеризовались снижением в 1,97 раза ($p < 0,001$) доли котиледонов с четким контурированием сосудистой сети и увеличением анатомических форм с плохо контрастированным кровеносным руслом в 2,34 раза ($p < 0,001$). В четвертой группе в сопоставлении с третьей уменьшалось количество котиледонов с четкой визуализацией сосудов в 2,05 раза ($p < 0,001$), и в 1,44 раза ($p < 0,01$) возрастало число анатомических форм, в которых при рентгенофлебографии не определялась сосудистая сеть. В пятой группе в сравнении с четвертой в 2,83 раза реже обнаруживались котиледоны с хорошо контрастированным кровеносным руслом ($p < 0,01$). **Заключение.** При обострении ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящем к формированию ХДПН, по сравнению с ХКПН и ХСПН в плаценте чаще обнаруживается редукция кровотока в котиледонах в результате прямого эндотелиотропного и опосредованного влияния ЦМВ. Это является анатомической основой плацентарной ишемии и одним из патогенетических механизмов развития невынашивания беременности.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, плацента, рентгенофлебография, котиледон, кровеносное русло.

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Гориков И.Н. Анатомическая характеристика кровеносного русла котиледонов плаценты у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.66–71. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-66-71

For citation:

Gorikov I.N. Anatomical characteristics of the placental cotyledon blood-stream in women with exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of gestation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):66–71 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-66-71

ANATOMICAL CHARACTERISTICS OF THE PLACENTAL COTYLEDON BLOODSTREAM IN WOMEN WITH EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING THE SECOND TRIMESTER OF GESTATION

I.N.Gorikov

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

SUMMARY. Aim. To give an anatomical description of the placental cotyledon bloodstream in women who had an exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of gestation. **Materials and methods.** A study was conducted on 117 placentas, of which 101 were from women with full-term pregnancy and 16 from women with premature birth. In all cases, CMVI led to the development of chronic compensated (CCPI), subcompensated (CSPI) and decompensated placental insufficiency (CDPI). 5 groups were identified: the first group consisted of 30 placentas from women with full-term pregnancy seronegative for cytomegalovirus (CMV); the second – 27 placentas from patients who had an acute phase of chronic CMVI, initiating the development of CCPI; the third – 23 placentas from women with exacerbation of CMVI, leading to the formation of CSPI; the fourth – 21 placentas from patients with an exacerbation of CMVI, which caused the development of CDPI and prolongation of pregnancy to the term of delivery; the fifth – 16 placentas from women with an acute phase of chronic CMVI, initiating the formation of CDPI and miscarriage. The assessment of the bloodstream of cotyledons of the placenta was carried out by injection of contrast (red lead-paint on drying oil) through the vein of the umbilical cord. To obtain X-ray phlebograms, the apparatus RUM-20M “Sapphire” was used. **Results.** It was shown that the total number of cotyledons did not differ in the studied groups. In the first group, anatomical forms with a well-contrasted bloodstream were 21.4 ± 2.17 , with weakly contrasted vessels – 9.3 ± 0.47 , and with no contrast in the veins, arteries and capillaries of the villi – 2.9 ± 0.22 . In the placentas of the second group, in comparison with the first one, no differences were found in the number of cotyledons, in which blood vessels were clearly visualized and not detected. However, the number of anatomical forms with poorly contrasted vessels increased by 1.51 times ($p < 0.05$). The placentas of the third group in comparison with the second one were characterized by a decrease by 1.97 times ($p < 0.001$) in the proportion of cotyledons with a clear contouring of the vascular network and an increase in anatomical forms with a poorly contrasted bloodstream by 2.34 times ($p < 0.001$). In the fourth group, in comparison with the third group, the number of cotyledons with clear visualization of vessels decreased by 2.05 times ($p < 0.001$), and the number of anatomical forms increased by 1.44 times ($p < 0.01$), in which X-ray phlebography did not determine the vasculature. In the fifth group compared to the fourth one, cotyledons with a well-contrasted bloodstream were found 2.83 times less frequently ($p < 0.01$). **Conclusion.** With an exacerbation of CMVI in the second trimester of gestation, leading to the formation of CDPI, in comparison with CCPI and CSPI in the placenta, a reduction of blood flow in cotyledons is more often detected as a result of direct endotheliotropic and mediated effects of CMV. This is the anatomical basis of placental ischemia and one of the pathogenetic mechanisms for the development of miscarriage.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, placenta, X-ray phlebography, cotyledon, bloodstream.

Обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре гестации, приводящее к развитию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН), сопровождается более выраженной перестройкой архитектоники венозного русла плаценты [1], а также нарушением строения её стволовых, промежуточных, терминальных ворсин и утолщением гематоплацентарного барьера [2]. Котиледон является основной структурно-функциональной единицей органа, васкуляризация которого обеспечивает полноценное функционирование гемодинамической системы мать-плацента-плод [3]. Несмотря на имеющиеся в литературе сведения о нарушении внутриплацентарного кровотока [4], до настоящего времени не установлена роль острой фазы хронической ЦМВИ во втором триместре гестации в изменении морфологического строения кровеносных сосудов котиледонов при хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести.

Цель работы – дать анатомическую характеристику кровеносного русла котиледонов плаценты у женщин,

перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре гестации.

Материалы и методы исследования

Проводилось исследование 117 плацент, из них 101 от женщин с доношенной беременностью и 16 – с преждевременными родами. Во всех случаях ЦМВИ приводила к развитию хронической компенсированной (ХКПН), субкомпенсированной (ХСПН) и декомпенсированной плацентарной недостаточности (ХДПН). Были выделены 5 групп: первую группу составили 30 плацент от женщин с доношенной серонегативной по ЦМВ беременностью; вторую – 27 плацент от пациенток, у которых отмечалась острая фаза хронической ЦМВИ, инициирующая развитие ХКПН; третью – 23 плаценты от женщин с обострением ЦМВИ, приводящим к формированию ХСПН; четвертую – 21 плацента от пациенток с обострением ЦМВИ, которое вызывало развитие ХДПН и пролонгирование беременности до срока родов; пятую – 16 плацент от женщин с острой фазой хронической ЦМВИ, инициирующей формиро-

вание ХДПН и невынашивание беременности.

Верификация обострения ЦМВИ осуществлялась посредством выделения ДНК ЦМВ в крови, моче, соскобе буккального эпителия и слизистой шейки матки («Комплект реагентов для выделения ДНК» и «Комплект реагентов для ПЦР- амплификации ДНК ЦМВ и ВПГ-1,2» (ООО НПО ДНК-технология, г. Москва).

Выявлялись антитела IgM к ЦМВ, нарастание титра антител IgG к ЦМВ в парных сыворотках крови и индекс avidности антител IgG к ЦМВ более 65% (наборы «ЦМВ-IgM-стрип», «ЦМВ-IgG-стрип», «ВПГ-1,2-IgM-стрип», «ВПГ-1,2-IgG-стрип» ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск; «ВекторЦМВ-IgG-авидность» и «ВекторВПГ-1,2-IgG-авидность» ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Оценка васкуляризации котиледонов осуществлялась посредством введения в вену пупочного канатика взвеси свинцового сурика на олифе (соотношение 1:3), а из периферической части плаценты забирались участки тканей (размером 2×3 см) для гистологического исследования. После этого на края периферической части органа накладывались зажимы, которые не позволяли вытекать контрастной массе. Проводилась гомогенизация свинцового сурика с оценкой размеров частиц контраста с помощью микроскопа Micros (Австрия). Поддерживались стандартные показатели давления при введении контраста в венозные сосуды плаценты через вену пупочного канатика с помощью специального устройства [5]. Получение рентгенологических снимков контрастированного сосудистого русла плаценты осуществлялось с помощью аппарата РУМ-20М с УРИ Сапфир (Россия). На рентгенофлюбограммах обращалось внимание на следующие показатели: 1) общее количество анатомических форм; 2)

котиледоны с четко контурируемыми кровеносными сосудами; 3) котиледоны со слабо контрастированным кровеносным руслом; 4) котиледоны, в которых не выявлялась сеть кровеносных сосудов. У обследованных пациенток получали согласие на проведение молекулярно-генетического и серологического анализа. При проведении морфологического исследования соблюдались требования Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013), а также Правила клинической практики в Российской Федерации, утвержденные приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 №266. Работа получила одобрение комитета по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Достоверность различия значений сравниваемых параметров между разными выборками оценивалась с помощью непарного t-критерия Стьюдента ($M \pm m$). Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В плацентах первой группы обнаруживалось $33,6 \pm 2,01$ котиледонов, которые были представлены стволовой ворсиной с отходящими от неё более мелкими ворсинками и были отграничены друг от друга перегородками (септами), проникающими из базальной пластинки (табл.). Основанием этих анатомических образований являлась хориальная пластинка с проходящими в ней фетальными кровеносными сосудами [3].

Таблица

Изменение количества котиледонов в плаценте с различным контрастированием кровеносных сосудов в исследуемых группах ($M \pm m$)

Исследуемые группы	Количество котиледонов с различным контрастированием кровеносных сосудов			
	Общее количество	С хорошо контрастированными сосудами	Со слабо контрастированными сосудами	С неконтрастированными сосудами
Первая	$33,7 \pm 2,01$	$21,4 \pm 2,17$	$9,3 \pm 0,47$	$2,9 \pm 0,22$
Вторая	$37,6 \pm 1,82$ $p > 0,05$	$20,7 \pm 1,40$ $p > 0,05$	$14,1 \pm 1,44$ $p < 0,05$	$4,3 \pm 0,69$ $p > 0,05$
Третья	$36,1 \pm 2,08$ $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	$10,5 \pm 0,88$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$	$15,5 \pm 1,47$ $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	$10,1 \pm 0,93$ $p < 0,0014$; $p_1 < 0,001$
Четвертая	$30,6 \pm 2,45$ $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$5,1 \pm 0,88$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	$10,9 \pm 1,18$ $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$14,6 \pm 1,21$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Пятая	$32,6 \pm 1,84$ $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$	$1,8 \pm 0,28$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$; $p_3 < 0,01$	$14,8 \pm 1,69$ $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$; $p_3 > 0,05$	$16,1 \pm 1,52$ $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$; $p_3 > 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_1 – с показателями второй группы; p_2 – с показателями третьей группы; p_3 – с показателями четвертой группы.

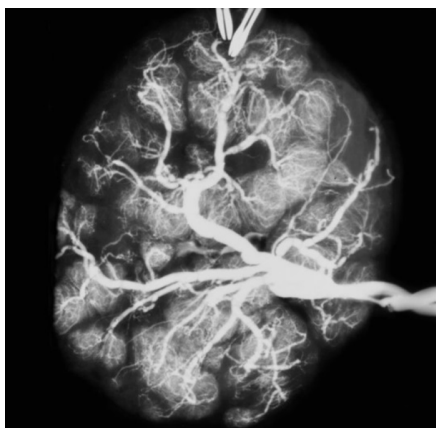


Рис. 1. Рентгенофлебограмма зрелой плаценты от женщины с физиологическим течением беременности. Преобладают прямой и дугообразный ход магистральных вен плодной части органа и контрастированная внутрикотиловонная сосудистая сеть. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

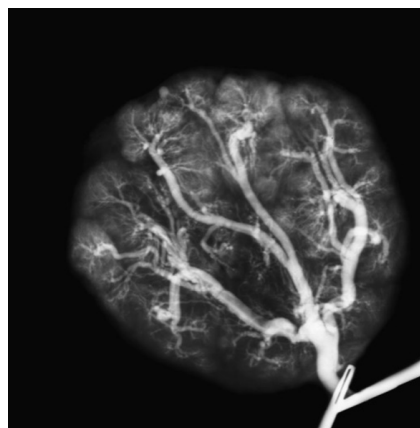


Рис. 2. Рентгенофлебограмма зрелой плаценты от женщины с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности и ХКПН. Чаще встречаются котиловонные сегменты с менее контрастированной сосудистой внутрикотиловонной сетью. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

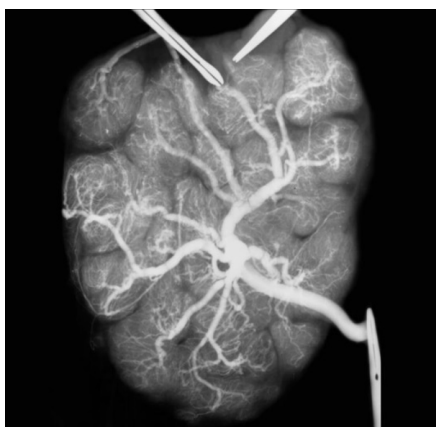


Рис. 3. Рентгенофлебограмма зрелой плаценты от женщины с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности и ХСПН. Более выражены границы между котиловонными сегментами. Преобладают анатомические образования со слабым заполнением контрастом сосудистого русла. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

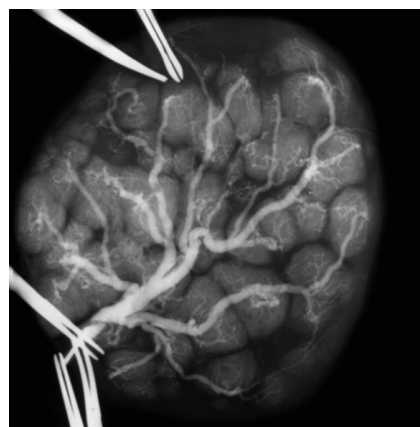


Рис. 4. Рентгенофлебограмма зрелой плаценты от женщины с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности и ХДПН. Роды в срок. Среди котиловонных сегментов с нечеткой визуализацией вен, артерий и капилляров на периферии плаценты встречаются анатомические образования с отсутствием контраста в кровеносных сосудах. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

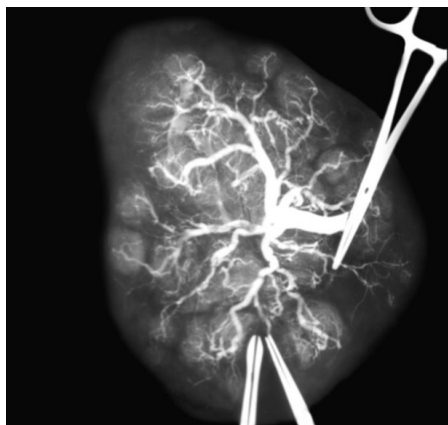


Рис. 5. Рентгенофлебограмма незрелой плаценты от женщины с обострением ЦМВИ во втором триместре беременности и ХДПН. Преждевременные роды. На периферии плаценты часто встречаются котиловонные сегменты с отсутствием контраста в кровеносных сосудах. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

Из ворот котиледонов отток артериальной крови осуществлялся с помощью вены, идущей по наружной поверхности хориальной пластинки и участвующей в формировании вены пуповины. На рентгенофлебограмме плаценты у женщин с неосложненным гестационным процессом в $21,4 \pm 2,17$ случаях выявлялись котиледоны с хорошо контрастированной сосудистой сетью, в $9,3 \pm 0,47$ – со слабо выраженными кровеносными сосудами, и в $2,9 \pm 0,22$ – с анатомическими образованиями, в которых не обнаруживались венозные корни и артериальные стволы (рис. 1).

В плацентах второй группы в отличие от первой отсутствовали различия количества котиледонов с четкой визуализацией внутриплацентарных сосудов, а также анатомических структур с отсутствием контрастной массы в просвете кровеносных сосудов. Однако в 1,51 раза ($p < 0,05$) возрастало число котиледонов с нечетким выявлением вен, артерий и капилляров. Возможно, обнаруженные особенности рентгенофлебографической картины способствуют частому выявлению компенсаторно-приспособительных и патологических изменений в органе в виде роста синцитиальных узелков, увеличению процентного содержания фибриноида в строме и вокруг ворсин, а также кальцификатов [3], которые являются морфологическим эквивалентом ХКПН [1] (рис. 2).

В плацентах третьей группы в сравнении с первой отмечалось меньшее число анатомических форм с хорошо контрастированными сосудами (в 2,03 раза, $p < 0,001$) и большее количество котиледонов, в которых на рентгеновском снимке не выявлялись сосуды (в 3,48 раза, $p < 0,001$). Третья группа в сопоставлении со второй характеризовалась падением в 1,97 раза доли котиледонов с четкой визуализацией кровеносного русла ($p < 0,001$), увеличением в 2,34 раза ($p < 0,001$) анатомических структур с плохо контрастированными сосудами, что подтверждало редукцию кровотока при ХСПН у пациенток, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре гестации (рис. 3).

В четвертой группе по сравнению с первой и второй наблюдалось падение доли анатомических форм с четкой визуализацией сосудов, соответственно, в 4,19 и 4,05 раза ($p < 0,001$; $p < 0,05$), а также рост количества котиледонов с плохо контрастированными сосудами, соответственно, в 5,03 и 3,39 раза ($p < 0,001$; $p < 0,001$). В четвертой группе в сопоставлении с третьей уменьшалось количество котиледонов с четко контурированными сосудами в 2,05 раза ($p < 0,001$) и возрастало в 1,44 раза число анатомических форм, в которых не выявлялись венозные корни и артериальные стволы ($p < 0,01$) (рис. 4). Вероятно, одной из причин затруднения поступления контрастной массы в сосудистое русло являются более выраженные патогистологические изменения ворсинчатого хориона, инициирующие развитие гемодинамических расстройств в системе мать-плацента-плод и ХДПН, приводящие к задержке роста плода и рождению потомства при родах в срок

[6].

Пятая группа в сопоставлении с первой группой характеризовалась снижением доли анатомических образований с четкой визуализацией (в 11,9 раза, $p < 0,001$) и увеличением таковых с нечетким контурированием (в 1,59 раза, $p < 0,01$) и с отсутствием контраста в кровеносных сосудах (в 5,55 раза, $p < 0,001$). В плацентах пятой группы в отличие от второй и третьей групп реже выявлялись котиледоны с хорошим контрастированием сосудов, соответственно, в 11,5 ($p < 0,001$) и 5,83 раза ($p < 0,001$), и чаще встречались плохо контрастированные анатомические структуры, соответственно, в 3,74 ($p < 0,001$) и 1,59 раза ($p < 0,01$).

В пятой группе в сравнении с четвертой в 2,83 раза реже обнаруживались котиледоны с хорошо контрастированными сосудами ($p < 0,01$) (рис. 5), что может быть обусловлено их альтеративными и воспалительными изменениями при гематогенном инфицировании [7]. Максимально выраженная редукция внутриплацентарного кровотока в плацентах пятой группы сопровождалась развитием плацентарной ишемии и ХДПН, приводящей к развитию внутриутробной гипотрофии и рождению недоношенных детей.

Выводы

1. Развитие ХКПН у пациенток с обострением ЦМВИ на 21-24 неделях гестации по сравнению с физиологическим течением беременности сопровождается увеличением в плаценте количества котиледонов со слабо контрастированной сосудистой сетью. Вышеуказанные анатомические изменения кровеносного русла способствуют развитию в плаценте морфологических компенсаторно-приспособительных реакций.

2. При ХСПН, обусловленной острой фазой хронической ЦМВИ во втором триместре беременности, в отличие от ХКПН, отмечается снижение числа котиледонов с хорошей визуализацией кровеносного русла и возрастает количество анатомических форм с плохо контрастированными сосудами. Это создает менее благоприятные условия для трансплацентарного транспорта кислорода, энергетического и пластического субстратов, необходимых для роста и дифференцировки органов плода.

3. Обострение ЦМВИ во втором триместре беременности, инициирующее формирование ХДПН, при родах в срок, характеризуется снижением числа котиледонов с хорошо контрастированными кровеносными сосудами и увеличением анатомических форм с неконтрастированным сосудистым руслом. Изменение васкуляризации сопровождается нарушением плацентарно-плодового и плодового кровотока, что приводит к замедлению внутриутробного роста плода.

4. У женщин, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре гестации, в патогенезе ХДПН, приводящей к невынашиванию беременности, в отличие от таковой при доношенной беременности, важная роль отводится снижению числа котиледонов с хорошо

контрастированными кровеносными сосудами, что может быть причиной досрочного прерывания беременности и рождения недоношенных детей с врожденной гипотрофией.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публика-

цией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43–47. <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>
2. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекциях // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т.30, №3. С.137–140.
3. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с. ISBN: 978-5-225-02775-9
4. Закурина А.Н., Коржевский Д.Э., Павлова Н.Г. Плацентарная недостаточность – морфофункциональные параллели // Журнал акушерства и женских болезней. 2010. Т.59, №5. С.51–55.
5. Беков Д.Б., Нехворский А.И., Садовников Г.П., Сиротенко Г.З. Устройство для инъекции сосудов анатомических препаратов. Авторское свидетельство СССР на изобретение №253300/30.09.1969. Бюл.34. URL: <https://patents.su/2-253300-ustrojstvo-dlya-inekicii-sosudov-anatomicheskikhpreparatov.html>
6. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И. Эхографические предикторы критического состояния плода // Акушерство и гинекология. 2016. №6. С.62–66. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.62-66>
7. Поморцев А.В., Астафьева О.В., Агаева З.А., Корчагина Е.Е., Кривоносова Н.В. Особенности венозного кровотока плода при внутриутробном инфицировании // Российский вестник акушера-гинеколога. 2003. №5. С.33–36.

REFERENCES

1. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. [The architectonics of fetal placental veins in second trimester cytomegalovirus infection]. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2019; 81(4):43–47 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>
2. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. [Morphometric researches fetoplacental of the barrier of villus of the placenta at herpes and cytomegalovirus infections]. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* 2010; 30(3):137–140 (in Russian).
3. Milovanov A.P. [Pathology of the mother-placenta-fetus system]. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN 978-5-225-02775-9
4. Zakurina A.N., Korzhevskii D.E., Pavlova N.G. [Placental insufficiency – morphofunctional parallels]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney* 2010; 59(5):51–55 (in Russian).
5. Bekov D.B., Nekhvorskiy A.I., Sadovnikov G.P., Sirotenko G.Z. [Device for injection into the vessels of anatomical preparations]. USSR author's certificate for the invention No.253300/09/30/1969. Bull.34 (in Russian). Available at: <https://patents.su/2-253300-ustrojstvo-dlya-inekicii-sosudov-anatomicheskikhpreparatov.html>
6. Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shchegolev A.I. [Echographic predictors for fetal critical condition]. *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology* 2016; (6):62–66 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.62-66>
7. Pomortsev A.V., Astafeva O.V., Agaeva Z.A., Korchagina E.E., Krivonosova N.V. [Features of fetal venous blood flow in intrauterine infection]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2003; (5):33–36 (in Russian).

Информация об авторе:

Игорь Николаевич Гориков, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

Author information:

Igor' N. Gorikov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Поступила 07.02.2022
Принята к печати 22.02.2022

Received February 07, 2022
Accepted February 22, 2022

УДК 311.14:314.4:616.31-006.04(571.6)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-72-80

ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЛОСТИ РТА В ВОСТОЧНЫХ РЕГИОНАХ РОССИИ

В.П.Гордиенко¹, Е.В.Филиппова²

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

РЕЗЮМЕ. Введение. Последние десятилетия восточные регионы России характеризуются постоянным увеличением числа больных с онкологической патологией, в структуре которой первое место по причинам смертности занимают злокачественные новообразования дыхательной системы. **Цель.** Научная оценка основных показателей заболеваемости и смертности населения от рака органов полости рта в восточных регионах России за период 2008–2020 гг. **Материалы и методы.** В процессе работы использованы показатели заболеваемости и смертности, отчетные формы статистического учета онкологических больных и регламентирующие документы вышестоящих организаций, информация о наблюдениях за динамикой изменений цифровых значений исследуемой патологии. **Результаты.** Приведены основные показатели заболеваемости и смертности больных раком органов полости рта в восточных регионах Российской Федерации, где в 2020 году, зарегистрировано 596 новых случаев злокачественных новообразований, что на 53,7% больше, чем тринадцать лет назад (2008 г. – 320 чел.). По России подобное увеличение произошло на 76,7%. За исследуемый промежуток времени возросло количество больных с I–II стадиями заболевания (2020 г. – 39,5%; 2008 г. – 27,6%) с одновременным увеличением числа пациентов с запущенными формами болезни (2020 г. – 33,7; 2008 г. – 25,9%). За последние годы показатели заболеваемости и смертности постоянно увеличивались. Процент активно выявленных больных снизился (2020 г. – 23,5%; 2019 г. – 24,3%), тогда как индекс накопления контингентов на конец года стал больше (4,5%). Морфологическое подтверждение диагноза (свыше 95,4%) не превысило среднереспубликанские показатели (98,3%). Удельный вес больных, состоящих на учёте 5 и более лет, оказался ниже среднероссийских значений, но в сравнении с 2008 годом снизились показатели смертности на первом году с момента постановки диагноза (2020 г. – 28,0%; 2008 г. – 42,0%). **Заключение.** Таким образом, на территориях восточных регионов Российской Федерации на фоне возрастающего общего числа больных со злокачественными новообразованиями отмечается постоянное увеличение заболеваемости и смертности при раке органов полости рта.

Ключевые слова: рак органов полости рта, заболеваемость, смертность, Дальний Восток России.

ASSESSMENT OF THE MAIN INDICATORS OF MORBIDITY AND MORTALITY IN CANCER PATIENTS WITH ORAL LESIONS IN THE EASTERN REGIONS OF RUSSIA

V.P.Gordienko¹, E.V.Filippova²

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

²Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Over the past decades, the eastern regions of Russia are characterized by a constant in-

Контактная информация

Виктор Петрович Гордиенко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, 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

Viktor P. Gordienko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gen-45@rambler.ru

Для цитирования:

Гордиенко В.П., Филиппова Е.В. Оценка основных показателей заболеваемости и смертности онкологических больных с поражением полости рта в восточных регионах России // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.72–80. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-72-80

For citation:

Gordienko V.P., Filippova E.V. Assessment of the main indicators of morbidity and mortality in cancer patients with oral lesions in the eastern regions of Russia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):72–80 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-72-80

crease in the number of patients with oncological pathology, in the structure of which malignant neoplasms of the respiratory system occupy the first place in the cause of death. **Aim.** A scientific assessment of the main indicators of morbidity and mortality of the population from the cancer of oral organs in the Far East of Russia (2008-2020). **Materials and methods.** The morbidity and mortality rates, reporting forms of statistical records of cancer patients and regulatory documents of superior organizations, information on observations of the dynamics of changes in the numerical values of the pathology under study were used in the course of the work. **Results.** We present the main indices of morbidity and mortality of patients with oral cancer in the eastern regions of the Russian Federation where 596 new cases of malignant neoplasms were registered in 2020, which is 53.7% more than thirteen years ago (in 2008 – 320 people). There was a similar increase of 76.7% for Russia. During the studied period of time the number of patients with I-II stages of disease has increased (in 2020 – 39.5%; in 2008 – 27.6%) with simultaneous increase of the number of patients with advanced forms of the disease (in 2020 – 33.7%; in 2008 – 25.9%). In recent years the morbidity and mortality rates have been steadily increasing. The percentage of actively diagnosed patients has declined (in 2020 – 23.5%; in 2019 – 24.3%), while at the end of the year contingent accumulation index has become higher (4.5%). Morphological confirmation of the diagnosis (over 95.4%) did not exceed the national average (98.3%). The ratio of patients who had been on the registry for 5 and more years was lower than the average Russian values, but the mortality rate during the first year after the diagnosis has improved (in 2020 – 28.0%; in 2008 – 42.0%). **Conclusion.** Thus, against the background of increasing total number of patients with malignant neoplasms in the territories of the eastern regions of the Russian Federation there is a steady increase in morbidity and mortality in oral cancer.

Key words: oral cancer, morbidity, mortality, Far East of Russia.

Злокачественные новообразования органов полости рта являются одними из самых распространенных опухолевых заболеваний проксимальных отделов дыхательной системы («входные ворота»), непосредственно контактирующих с внешними факторами окружающей среды, которые в 80-90% случаев представляют собой факторы риска развития рака органов полости рта, гортани, трахеи, бронхов и легкого. Реализация целого ряда биологических, биосоциальных и социальных потребностей человека через участие органов полости рта в акте дыхания, в процессе речи и глотания подтверждает требование особого внимания к этим анатомическим образованиям [1, 2].

В 2020 году Российская Федерация (РФ) потеряла 702072 человека (1436514 родившихся против 2138586 умерших), что превысило показатель 2019 г. в 2,2 раза (317233 чел.). Значительный вклад в негативную демографическую ситуацию внесли злокачественные новообразования, смертность от которых стоит на втором месте после сердечно-сосудистых заболеваний [3, 4]. В структуре общей онкологической патологии злокачественные новообразования дыхательной системы занимают третье место (9,8%), а по причинам смертности и инвалидизации – первое (16,9%). Следует отметить, что на различных территориях РФ наблюдаются неравномерности заболеваемости злокачественными новообразованиями органов дыхания, связанные с различиями климатогеографических условий огромной страны [5]. Восточные регионы России располагаются на территории в 6952555 км², которые составляют 40,1% площади всей РФ с населением 8146628 человека (5,6% от всех проживающих в РФ) и с плотностью заселения – 1,17 чел/км², что определяет особенности онкологической ситуации в регионе, где жители отдалены от ведущих медицинских центров и, где отмечается недостаток подготовленных по онкологии специалистов на фоне общего уменьшения врачебных кадров [6]. Все перечисленное выше представляет

определенный интерес в плане изучения качества оказания медицинской помощи онкологическим больным с возможностью дальнейшей разработки эффективных мероприятий противораковой борьбы [7, 8].

Целью исследования явилась научная оценка основных показателей заболеваемости и смертности населения и их производных от рака органов полости рта в восточных регионах России (2008-2020 гг.).

Материалы и методы исследования

В рамках выполнения настоящей работы изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных с онкологической патологией в соответствии с Международной статистической классификацией болезней десятого пересмотра [9], формой №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях» по региону и его административным территориям за 2008- 2020 гг. и годовыми отчетами ЛПУ отдельных регионов. В качестве объекта для сопоставления данных использовались публикуемые в открытом доступе официальные справочные материалы МНИОИ им. П.А.Герцена, информация Федеральной службы государственной статистики и регламентирующие документы МЗ РФ, интерпретируемые авторами с учетом собственных предложений по совершенствованию онкологической помощи населению на территории отдельно взятого региона РФ [10, 11]. В ретроспективном анализе осуществлен расчет абсолютных, относительных и средних величин. Все полученные результаты были обработаны с помощью стандартных программ в системе Excel и Statistica 10.0 с использованием информационных технологий онкологической статистики, предложенных В.М.Мерабишвили [12].

Результаты исследования и их обсуждение

Основными причинами смертности населения РФ в отчетном году прошедшего десятилетия остаются заболевания органов кровообращения – 640,8, злокаче-

ственные новообразования – 199,0 и внешние причины – 98,7 случаев на 100 тыс. населения [14].

В 2020 г. в России было выявлено 556036 новых случаев злокачественных новообразований. Убыль данного показателя по сравнению с 2019 г. составила 13,2%. В территориальных специализированных онкологических учреждениях страны под диспансерным наблюдением находились 3973295 пациентов (2019 г. – 3920338 чел.; 2008 г. – 2607223 чел.).

Обобщенные данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что в 2020 г. в России было учтено 9046 случаев рака органов полости рта. Смерть от злокачественных новообразований полости рта в 2020 г. установлена у 9515 человек (2008 г. – 8736 чел.), что составило 3,3% (2008 г. – 3,1%) от общего числа ушедших из жизни в стране онкологических больных.

В Дальневосточном Федеральном округе (ДФО) в 2020 г. было выявлено 29289 новых случаев злокачественных новообразований, среди которых рак органов полости рта регистрировался в 352 случаях у мужчин

и в 243 случаях у женщин

Структура основных локализаций злокачественных новообразований в 2020 г. по округу выглядит следующим образом: на первом месте рак кожи с меланомой – 12,6% (2019 г. – 13,9%), на втором – рак трахеи, бронхов и легкого – 12,4% (2019 г. – 11,7%), на третьем – рак молочной железы – 10,7% (2019 г. – 10,8%).

Ежегодно регистрируется свыше 500 (595) новых случаев злокачественных новообразований полости рта, из них рак языка – 201 (мужчины – 121, женщины – 80), рак больших слюнных желез – 100 (мужчины – 57, женщины – 43), другие и неуточненные локализации – 295 (мужчины – 174, женщины 121). Следует отметить, что регионы ДФО характеризуются разными уровнями распространения данной патологии. Наиболее высокие стандартизованные показатели (на 100 тыс. населения) регистрировались в Забайкальском крае (56,27) и в Амурской области (46,22), а низкие отмечены в Чукотском автономном округе (18,58) и в Республике Саха (Якутия) – 27,79 (табл. 1).

Таблица 1

Злокачественные новообразования органов полости рта. Абсолютные показатели заболеваемости и смертности в ДФО (2020 год)

Территория	Заболеваемость (С 01-09)						Смертность					
	Язык			Большие слюнные железы			Другие и неуточненные части полости рта			Все локализации (С 00-14)		
	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж	Всего	м	ж
Приморский край	53	33	20	29	18	11	84	47	37	102	108	54
Хабаровский край	38	27	11	15	9	6	47	28	19	90	68	22
Амурская область	19	12	7	8	6	2	39	26	13	60	47	13
Камчатский край	11	8	3	2	2	0	20	15	5	15	12	3
Магаданская область	6	1	5	0	0	0	8	7	1	14	12	2
Сахалинская область	12	8	4	5	2	3	21	10	11	43	34	9
Забайкальский край	24	12	12	16	8	8	32	17	15	56	32	23
Чукотский АО	1	1	0	0	0	0	3	2	1	3	2	1
Республика Бурятия	23	8	15	18	9	9	21	10	11	72	56	16
Республика Саха (Якутия)	10	7	3	7	3	4	10	6	4	29	17	12
Еврейская АО	4	4	0	0	0	0	10	6	4	7	7	0
ДФО	201	121	80	100	57	43	295	174	121	550	395	155
РФ	3225	2191	1034	1153	577	576	4668	3321	1347	9515	7496	2019

Примечание. Здесь и далее: м – мужчины, ж – женщины.

В таблице 2 представлена динамика абсолютных, интенсивных («грубых») и стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями различных частей полости рта у населения ДФО с 2008 по 2020 гг., из которой следует, что коли-

чество больных раком отдельных частей полости рта имело тенденцию к увеличению общего прироста при злокачественных новообразованиях больших слюнных желез +62,8% (среднегодовой +4,8%) у мужчин, и +43,3% (среднегодовой +3,3%) у женщин. Аналогич-

ная картина и при поражении языка у женщин (общий прирост +220,0%, среднегодовой +16,9%). Увеличение числа больных раком языка у мужчин (общий +75,4%, среднегодовой +5,8%) вместе с другими и неуточненными частями полости рта (общий +46,2%, среднегодовой +3,5%) фиксировало общую картину отрицательного развития ситуации с этими локализациями опухолевой болезни в исследуемом промежутке времени [13, 14].

Распространенность злокачественного процесса является основным показателем прогноза и качества жизни онкологического больного и определяется стадийностью течения болезни на момент его диагностики [15, 16]. В 2020 г. в РФ с I-II стадиями были диагностированы 39,5% больных (2008 г. – 27,6%), что возможно рассматривать как стремление российского

здравоохранения улучшить качество профилактических мероприятий в общем объеме противораковой борьбы. Значительное снижение числа пациентов в III стадии (2020 г. – 26,2 %; 2008 г. – 44,1%) болезни нивелировалось увеличением их числа в IV стадии (2020 г. – 33,7%; 2008 г. – 25,9%). Рассматриваемая патология относится к визуальным локализациям опухолевой болезни, когда увеличение количества больных в III-IV стадиях характеризует степень запущенности злокачественных новообразований полости рта, оставляя их в разделе важнейших проблем онкологии и практически сокращая сроки благоприятного прогноза и качества жизни. Существенно уменьшилось число больных с неустановленной стадией в 2020 г. – 0,5% (2008 г. – 2,4%), что, как правило, к сожалению, объединяет их с категорией запущенных случаев (табл. 3).

Таблица 2

Динамика заболеваемости населения злокачественными новообразованиями полости рта (С 01-09) в ДФО

Годы	Абсолютное число						«Грубый» показатель						Стандартизованный показатель					
	Язык		Большие слюнные железы		Другие и неуточненные		Язык		Большие слюнные железы		Другие и неуточненные		Язык		Большие слюнные железы		Другие и неуточненные	
	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
2008	69	25	35	30	119	42	2,2	0,7	1,1	0,9	3,8	1,3	2,0	0,5	1,1	0,6	3,2	0,8
2012	70	44	42	23	126	35	2,3	1,4	1,4	0,7	4,2	1,1	1,8	0,8	1,2	0,5	3,3	0,7
2016	95	47	36	15	135	66	3,2	1,5	1,2	0,5	4,5	2,1	2,4	0,9	0,9	0,3	3,5	1,2
2019	113	65	55	51	200	110	2,9	1,5	1,4	1,2	5,3	2,6	2,2	0,9	1,1	0,8	4,0	1,6
2020	121	80	57	43	174	121	3,1	1,9	1,5	1,0	4,5	2,9	2,4	1,1	1,1	0,6	3,4	1,7
Δ, %	+75,4	+220	+62,8	+43,3	+46,2	+188	+39,6	+155	+30,3	+13,4	+16,4	+128	+17,9	+120	+1,9	+1,8	+4,7	+113
Δ, % за год	+5,8	+16,9	+4,8	+3,3	+3,5	+14,5	+3,1	+11,9	+2,3	+1,0	+1,3	+9,9	+1,4	+9,2	+0,2	+0,1	+0,4	+8,8

Примечание. Здесь и далее: Δ – прирост показателей.

Таблица 3

Динамика распределения злокачественных новообразований полости рта (С 01-09) по стадиям заболевания (оба пола, данные по РФ)

Годы	I-II		III		IV		Не установлена		Всего:	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2008	117	27,6	187	44,1	110	25,9	10	2,4	424	100
2012	114	34,3	129	38,9	84	25,3	5	1,5	332	100
2016	144	37,3	114	29,5	121	31,3	7	1,8	386	100
2019	200	34,1	170	29,0	208	35,5	8	1,4	586	100
2020	232	39,5	154	26,2	198	33,7	3	0,5	587	100

Подтверждением качества деятельности первичного медицинского звена здравоохранения служат показатели активного выявления злокачественных новообразований на ранних этапах развития болезни. Из таблицы 4 видно, что этот важнейший раздел профилактической работы [17] имеет довольно неутешительные показатели, которые в целом по округу в 2020 г. составили 23,5% (РФ – 16,1%), что не даёт возможности своевременно оказывать специализированную медицинскую помощь 75% онкологических больных с поражением органов полости рта на территории вос-

точных регионов России. Очень низкими оказались показатели активного выявления данной категории больных в Сахалинской (11,4%) и Еврейской автономной (18,2%) областях. Не выявлено активно ни одного больного в 2019 г. со злокачественными новообразованиями полости рта в Чукотском автономном округе (0,0%). Таким образом, признать этот раздел работы удовлетворительным не представляется возможным, так как ни в одной из областей количество активно выявляемых больных не превысило пятидесятипроцентной отметки.

Таблица 4

Показатели активного выявления злокачественных новообразований полости рта (С 01-09) в ДФО

Территория	Выявлены активно, %				
	2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.
Приморский край	3,9	7,4	13,4	19,0	18,8
Хабаровский край	1,2	15,8	26,2	32,9	24,1
Амурская область	3,6	7,9	14,3	18,2	25,0
Камчатский край	0,0	0,0	75,0	26,3	21,2
Магаданская область	9,1	0,0	14,3	47,1	27,1
Сахалинская область	14,3	6,9	32,4	18,6	11,4
Забайкальский край	4,5	39,0	8,1	33,3	34,4
Чукотский автономный округ	28,6	0,0	33,3	0,0	25,0
Республика Бурятия	4,2	18,4	23,6	15,8	32,1
Республика Саха (Якутия)	5,5	3,0	17,1	26,9	3,8
Еврейская АО	11,1	0,0	0,0	33,3	18,2
ДФО	5,2	8,0	20,9	24,3	23,5
РФ	6,9	10,8	17,2	18,0	16,1

Современные требования, предъявляемые к различным методикам лечения онкологической патологии обусловлены морфологической характеристикой клеточного строения опухоли с обязательной их паспортизацией и указанием не только распространенных, но и редких «драйвер-мутаций» для подбора таргетных препаратов при проведении химиотерапии злокачественных новообразований полости рта. На территории восточных регионов России начиная с 2008 г. отмечается постоянное увеличение числа больных с верифицированным диагнозом, но в процентном соотношении необходимо улучшить показатели у лиц обо-его пола (95,4%), так как неохваченные этим видом диагностики больные не смогут получать адекватного лечения, отвечающего современным требованиям медицины (табл. 5).

Контингент больных раком органов полости рта в 2020 г. на 100 тыс. населения составил 30,2 против 20,7 в 2008 г. Основное число больных, представляющих данную локализацию злокачественных новообразова-

ний, приходилось на возрастную группу 65 лет и старше. Индекс накопления контингентов увеличивался по нарастающей с 2008 г., однако не достиг среднероссийского уровня в отчетном году (2020 г. – 4,5; РФ – 5,6) (табл. 6). Данный показатель оставил ДФО на восьмом месте среди всех регионов РФ.

Динамика стандартизованных показателей смертности от рака органов полости рта в 2020 г. на территории ДФО определялась неоднозначными цифровыми колебаниями (табл. 7). Если у мужского населения общий прирост/убыль за прошедшее время имел отрицательный баланс (-4,7%), то число умерших от этой патологии женщин в абсолютных, интенсивных и стандартизованных значениях указывает на постоянное и стойкое увеличение их количества с общим приростом в +103,9, +61,9 и +49,3%, соответственно. Некоторые изменения в количестве умерших в отдельные временные отрезки не отразились на цифрах общего и среднегодового уровней прироста/убыли при всех локализациях опухолей полости рта.

Таблица 5

Динамика удельного веса морфологически подтвержденных диагнозов (МПД) злокачественных новообразований полости рта (С 01-09, 46.2) в ДФО

Пол	2008 г.			2012 г.			2016 г.			2019 г.			2020 г.*		
	абс.	МПД		абс.	МПД		абс.	МПД		абс.	МПД		абс.	МПД	
		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Оба пола	424	392	92,5	332	318	95,8	386	367	95,1	586	556	94,9	587	560	95,4
Мужчины	310	287	92,6	232	222	95,6	306	290	94,9	365	337	92,3	347	330	95,1
Женщины	114	105	92,1	100	96	96,0	80	76	95,3	221	219	99,1	240	230	95,8

Примечание. * – в 2020 г. показатель по РФ – 98,3%.

Таблица 6

Индекс накопления контингентов (ИНК) больных злокачественными новообразованиями полости рта (С 01-09)

Показатель		ДФО					РФ
		2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.	2020 г.
ИНК		3,2	4,0	4,2	4,4	4,5	5,6
Количество случаев на конец года	абс.	1344	1250	1542	2366	2470	45072
	на 100 тыс.	20,7	19,9	24,9	28,8	30,2	30,7

Таблица 7

Динамика смертности населения от злокачественных новообразований полости рта (С 00-14) в ДФО

Годы	Мужчины			Женщины		
	Абсолютное число	«Грубый показатель»	Стандартизованный показатель	Абсолютное число	«Грубый показатель»	Стандартизованный показатель
2008	280	8,99	8,20	76	2,26	1,40
2012	286	9,51	7,69	88	2,71	1,59
2016	299	10,06	7,68	98	3,05	1,83
2019	395	10,07	7,72	158	3,71	2,04
2020	395	10,10	7,74	155	3,66	2,09
Δ, %	+41,1	+12,3	-4,7	+103,9	+61,9	+49,3
Δ, % за год	+3,16	+1,02	-0,4	+7,99	+4,76	+3,79

Летальность на первом году с момента установления диагноза у больных раком отдельных органов полости рта при общей тенденции к снижению показателей с 2008 г. (42,0%) практически на всех территориях восточных регионов России отличалась волнообразными колебаниями цифровых значений с постоянным их снижением к 2020 г. Практически каждый третий больной (28,0%; РФ – 28,0%) с опухолями полости рта в ДФО умирал на первом году со времени постановки диагноза (табл. 8). Учитывая, что данная патология относится к визуальным локализациям злокачественных новообразований, показатели общей смертности и годичной летальности являются крайне

неблагоприятными в оценке противораковых мероприятий на востоке РФ, хотя в сравнении с другими регионами страны ДФО находится на пятом месте (табл. 9).

Недостаточная активность первичного звена здравоохранения в работе по улучшению онкологической ситуации в восточных регионах страны компенсируется использованием новейших технологий в лечении злокачественных новообразований, которые играют положительную роль в увеличении числа больных раком органов полости рта, состоящих на учёте 5 лет и более (2020 г. – 1219 человек, 49,4%; 2008 г. – 562 человека, 41,8%), что, в то же время, при значительном

росте абсолютного числа заболевших не может считаться удовлетворительным по отношению к визуаль-

ным локализациям злокачественных новообразований (табл. 10).

Таблица 8

Динамика показателей летальности на первом году с момента установления диагноза злокачественного новообразования полости рта (С 01-09) в территориальных образованиях ДФО

Территория	Летальность (в %)				
	2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.
Приморский край	51,2	36,6	35,0	31,9	32,9
Хабаровский край	33,8	31,8	29,2	27,3	27,6
Амурская область	45,9	46,3	40,0	31,7	34,1
Камчатский край	19,4	25,0	17,2	11,5	15,8
Магаданская область	46,2	40,0	21,4	46,2	41,2
Сахалинская область	51,7	48,0	35,1	37,8	23,3
Забайкальский край	46,2	45,2	17,4	30,2	23,5
Чукотский АО	33,3	0,0	50,0	0,0	0,0
Республика Бурятия	39,6	44,1	24,1	20,0	28,1
Республика Саха (Якутия)	31,8	25,9	26,2	31,9	21,2
Еврейская АО	28,6	50,0	57,1	22,2	19,0
ДФО	42,0	36,7	32,4	29,6	28,0
Россия	40,1	37,0	34,0	32,3	28,0

Таблица 9

Летальность на первом году с момента установления диагноза злокачественного новообразования полости рта (С 01-09) (регионы России)

Годы	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	КФО, РК	ПФО	УФО	СФО	ДФО	РФ
2008	41,5	41,1	35,2	-	-	43,1	38,5	36,8	42,0	40,1
2012	38,6	33,7	34,7	47,2	-	35,6	35,1	37,8	36,7	37,0
2016	34,5	30,0	29,8	39,7	48,0	35,3	34,5	36,6	32,4	34,0
2019	31,5	31,7	31,1	34,7	37,2	32,8	34,8	34,6	29,6	32,3
2020	25,6	27,5	24,1	24,6	32,7	30,9	31,5	32,3	28,0	28,0

Примечание. ЦФО – Центральный федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; КФО, РК – Крымский федеральный округ, Республика Крым; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ.

Таблица 10

Удельный вес больных злокачественными новообразованиями полости рта (С01-09), состоявших на учёте пять и более лет

Показатель		ДФО					РФ
		2008 г.	2012 г.	2016 г.	2019 г.	2020 г.	2020 г.
Количество случаев на конец года	абс.	562	550	647	1152	1219	23447
	%	41,8	44,0	42,0	48,7	49,4	52,0

Подводя итоги проведенной работы следует признать, что на фоне существенного снижения количества населения, проживающего в восточных регионах РФ ежегодно растёт число онкологических больных с высоким уровнем смертности среди них. Техническое и лекарственное обеспечение онкологической службы на территории Дальнего Востока остается до последнего времени не полностью востребованным и поэтому большие усилия первичного звена практического здравоохранения не дают обнадеживающих результатов в борьбе со злокачественными новообразованиями.

Улучшение основных показателей заболеваемости и смертности от рака органов полости рта (как и всей онкопатологии) видится в обеспечении квалифицированным кадровым составом ЛПУ первичного звена здравоохранения, дальнейшем укреплении матери-

ально-технической базы с одновременным контролем работы с группами онкологического риска и санитарно-просветительской деятельностью среди населения. Это позволит выявлять визуальные проявления злокачественных новообразований на максимально ранних этапах их развития.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П., Кочеткова А.В. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. М.: Медика, 2006. 208 с.
2. Онищенко Г.Г. Критерии опасности загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. 2003. №6. С.3–4.
3. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России // Вопросы онкологии. 2018. Т.64, №5. С.578–591. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591>
4. Россия в цифрах, 2020: краткий статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2021. 275 с.
5. Тенденции и динамика загрязнения природной среды Российской Федерации на рубеже XX–XXI веков / под ред. Ю.А.Израэля. М.: Росгидромет, 2007. 64 с
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Алексеева Г.С., Балашов П.Ю. Внедрение порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Онкология». Совершенствование структурной и кадровой политики онкологической службы // Вестник Росздравнадзора. 2013. №5. С.9–13.
7. Nunez C., Bauman A., Egger S., Egger S., Sitas F., Nair-Schalliker W. Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR) // Cancer Epidemiol. 2017. Vol.47. P.56–63. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.01.002>
8. Roden R.B.S., Stern P.L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer // Nat. Rev. Cancer. 2018. Vol.18, Iss.4. P.240–254. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.13>
9. МКБ 10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр. ВОЗ. Женева, 1995. Т.1. 698 с. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/87721>
10. Гордиенко В.П. Заболеваемость и смертность больных злокачественными новообразованиями полости рта // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.64. С.43–49. https://doi.org/10.12737/article_59360a7dea5566.29299729
11. Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М. Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона // Социальные аспекты здоровья населения. 2014. №3. С.1–11. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang,ru/>
12. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть 1, 2. СПб.: Коста, 2011.
13. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2010. 256 с. ISBN 5-85502-024-X
14. Злокачественные новообразования в России в 2020 году / под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2021. 252 с. ISBN 978-5-85502-268-1
15. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году // под ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2009. 192 с. ISBN 5-85502-010-X
16. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, А.О.Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2021. 239 с. ISBN 978-5-85502-262-9
17. Cuzick J. Preventive therapy for cancer // Lancet Oncol. 2017. Vol.18, Iss.8. P.472–482. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30536-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30536-3)

REFERENCES

1. Aghajanian N.A., Uyba V.V., Kulikova M.P., Kochetkova A.V. [Actual problems of adaptation, ecological and restorative medicine]. Moscow: Medika; 2006 (in Russian).
2. Onishchenko G.G. [Criteria of danger of environmental pollution]. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation* 2003; (6):3–4 (in Russian).
3. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. [Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia]. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology* 018; 64(5):578–591 (in Russian). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591>
4. [Russia in figures 2020: short statistical collection]. Moscow: Federal State Statistics Service (Rosstat); 2021 (in Russian).
5. Israel Yu. A., editor. [Environmental pollution in Russian Federation at the end of XX century and the beginning of the XXI century: status and tendencies]. Moscow; 2007 (in Russian).
6. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Alexseyeva G.S., Balashov P.Yu. [Introducing procedure for medical care in the area of oncology. Improvement of organizational and staff policy at oncology service]. *Vestnik Roszdravnadzora* 2013; (5):9–13 (in Russian).
7. Nunez C., Bauman A., Egger S., Egger S., Sitas F., Nair-Schalliker W. Obesity, physical activity and cancer risks: Results from the Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk Study (CLEAR). *Cancer Epidemiol.* 2017; 47:56–63. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.01.002>
8. Roden R.B.S., Stern P.L. Opportunities and challenges for human papillomavirus vaccination in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2018; 18(4):240–254. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.13>
9. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision. WHO: Geneva; 2008. Available at: https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2008.pdf
10. Gordienko V.P. [Morbidity and mortality of patients with malignant neoplasms of the oral cavity]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; (64):43–49 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_59360a7dea5566.29299729
11. Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapegina O.V., Rolko E.M. [Major avenues of work for improving medical care for cancer patients in the context of modern social and economic conditions in a particular region]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya* 2014; (3):1–11 (in Russian). Available at: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/568/30/lang,ru/>.
12. Merabishvili V.M. [Cancer statistics (traditional methods, new information technologies)]. Part 1, 2. St. Petersburg: Kosta; 2011 (in Russian).
13. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2008]. Moscow; 2010 (in Russian). ISBN 5-85502-024-X
14. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2020]. Moscow; 2010 (in Russian). ISBN 978-5-85502-268-1
15. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors. [The state of Cancer Care in Russia in 2008]. Moscow; 2009 (in Russian). ISBN 5-85502-010-X
16. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., editors. [The state of Cancer Care in Russia in 2020]. Moscow; 2021 (in Russian). ISBN 978-5-85502-262-9
17. Cuzick J. Preventive therapy for cancer. *Lancet Oncol.* 2017; 18(8):e472–e482. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30536-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30536-3)

Информация об авторах:

Виктор Петрович Гордиенко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9289-8513>; e-mail: gen-45@rambler.ru

Елена Владимировна Филиппова, врач-онколог, заместитель главного врача, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6814-8517>; e-mail: elena_filippova_28@mail.ru

Author information:

Viktor P. Gordienko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9289-8513>; e-mail: gen-45@rambler.ru

Elena V. Filippova, MD, Oncologist, Deputy Chief Physician for Medical Work, Amur Regional Oncology Dispensary; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6814-8517>; e-mail: elena_filippova_28@mail.ru

Поступила 17.12.2021
Принята к печати 11.01.2022

Received December 17, 2021
Accepted January 11, 2022

УДК 616.2-006.81

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-81-90

МЕЛАНОМА С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

А.А.Григоренко¹, В.В.Войцеховский², С.Н.Рощин¹, Е.А.Филатова³

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация случаев меланомы редкой локализации – с поражением органов дыхания. **Материалы и методы.** Представлен краткий обзор литературы по меланомам некожных локализаций; особое внимание уделено меланомам дыхательных путей и легких, первичной локализации и метастатическому поражению. Приведены клинические наблюдения данной патологии. **Результаты.** В работе представлены два редких случая из личной практики авторов: диагностики первичной меланомы придаточных пазух носа с прорастанием основания черепа, и метастатического поражения легкого, при котором были сложности определения первичной локализации опухоли. В обоих случаях проводилась дифференциальная диагностика с другими образованиями соответствующих областей. Окончательный диагноз установлен при помощи гистологического и иммуногистохимического исследований. **Заключение.** Диагноз меланомы с поражением органов дыхания требует дифференциальной диагностики с другими образованиями данной локализации. Окончательный диагноз помогают установить гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

Ключевые слова: меланома, меланомы дыхательных путей и легких, меланома придаточных пазух носа, метастаз меланомы в легкое.

MELANOMA WITH RESPIRATORY DAMAGE

A.A.Grigorenko¹, V.V.Voytsekhovskiy², S.N.Roshchin¹, E.A.Filatova³

¹Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

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

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

SUMMARY. Aim. Demonstration of cases of melanoma of rare localization – with damage to the respiratory system. **Materials and methods.** A brief review of the literature on non-skin melanomas is presented; special attention is paid to melanomas of airways and lungs, primary localization and metastatic lesions. Clinical observations of this pathology are given. **Results.** The paper presents two rare cases from the personal practice of the authors: the diagnosis of primary melanoma of the paranasal sinuses with germination of the base of the skull and metastatic lung damage, in which it was difficult to determine the primary localization of the tumor. In both cases, differential diagnosis was carried out with other formations in the respective areas. The final diagnosis was made by histological and immunohistochemical studies. **Conclusion.** The diagnosis of melanoma with damage to the respiratory organs requires differential diagnosis with other formations of this localization. A histological and immunohistochemical study helps to establish the final diagnosis.

Key words: melanoma, melanomas of the airways and lungs, melanomas of the paranasal sinuses, lung metastasis of melanoma.

Контактная информация

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 11. E-mail: gvg069@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gvg069@mail.ru

Для цитирования:

Григоренко А.А., Войцеховский В.В., Рощин С.Н., Филатова Е.А. Меланома с поражением органов дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.81–90 DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-81-90

For citation:

Grigorenko A.A., Voytsekhovskiy V.V., Roshchin S.N., Filatova E.A. Melanoma with respiratory damage. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):81–90 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-81-90

Меланома (*melanoma, melanoma malignum* от древнегреческого μέλας – «чёрный» и – ома «опухоль», устаревшее – меланобластома) – злокачественная опухоль развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланин [1]. В большинстве случаев меланома первично локализуется на коже, значительно реже может поражать первично другие органы – сетчатку глаза, слизистые оболочки полости рта и верхних дыхательных путей, вульву, влагалище, шейку, аноректальную область, желудок, желчный пузырь, легкие [2–4]. Меланома – одна из наиболее злокачественных опухолей человека, метастазирующая во все органы [1].

По данным Е.М.Непомнящей меланома вульвы – наиболее частая неплоскоклеточная опухоль, составляет 5% первичных опухолей данной локализации. Частота встречаемости меланом орофарингеальной области находится в пределах от 0,5 до 1,7% [5]. Аноректальная меланома составляет 1-2% всех анальных злокачественных опухолей [5]. Первичная меланома пищевода встречается в 0,1-0,2% случаев всех злокачественных поражений пищевода [6, 7], к 2011 г. в мировой литературе имелось упоминание лишь о 337 случаях первичной меланомы пищевода [6–9]. Первичная меланома желудка насчитывала всего 11 случаев, описанных к 2015 г. в мировой литературе [6, 10].

Вопрос о возможности развития первичной меланомы легкого является дискуссионным. Считается, что поражение нижних дыхательных путей опухолью из меланинообразующей ткани может быть только метастатическим, однако в последние годы все чаще появляются публикации о первичных меланомах бронхов и легких [11–13].

Встречаются беспигментные первичные меланомы дыхательных путей [14].

Поражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей первичной меланомой составляет 8-9% всех наблюдений этой опухоли [15]. В 60% случаев первичный очаг расположен в полости носа или придаточных пазухах, в 30% – в полости рта, в 10% – в гортани и глотке [15]. По данным разных авторов меланомы слизистых оболочек головы и шеи составляют 0,2-8,0% всех меланом, 1% – всех новообразований головы и шеи, и более 50% всех меланом слизистых оболочек, и локализуются (в убывающем порядке по частоте встречаемости) в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани и верхней трети пищевода [16–18]. Меланомы слизистых оболочек головы и шеи ассоциируются с плохим клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 0 до 20% [19–22]. В отличие от меланомы кожи, меланомы слизистых оболочек головы и шеи в большинстве случаев диагностируются на поздних стадиях, в единичных случаях описаны опухоли *in situ* [23]. Пик заболеваемости приходится на 40-70 лет, средний возраст больных на момент постановки диагноза состав-

ляет 60 лет, у пациентов моложе 30 лет данная патология встречается крайне редко [24].

Злокачественные меланомы слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух относятся к редкому типу этой патологии и составляют менее 1% всех меланом и менее 5% всех новообразований данной локализации [23–26]. Большая часть таких опухолей располагается в полости носа, чаще всего в области носовых раковин, боковых стенок носа и носовой перегородки [27]. Самой частой околоносовой локализацией является верхнечелюстная пазуха [23]. Вдыхание канцерогенов, особенно табака и формальдегида, занимает важное место в патогенезе как меланомы слизистых оболочек полости носа и околоносовых пазух, так и других злокачественных опухолей полости носа [28]. При меланоме слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух самыми частыми симптомами являются заложенность носа и носовые кровотечения, реже встречаются диплопия, экзофтальм, боли и деформация контуров лица [23]. Чаще всего на момент появления на слизистой оболочке меланомы представляет собой полиповидную рыхлую опухоль черного цвета, которая внешне мало похожа на классические доброкачественные полипы слизистой оболочки [23–30]. Опухоли, расположенные на слизистой оболочке полости носа или носовой перегородке, имеют более благоприятный прогноз по сравнению с меланомами околоносовых пазух [31]. Эти различия объясняются более легкой ранней диагностикой и, следовательно, выявлением на ранних стадиях. На момент постановки диагноза 70-80% случаев представлены локализованными формами заболевания, в 10-20% имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы и менее чем в 10-15% отдаленные метастазы [23]. Однако в течение болезни у 20% пациентов развиваются метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 40-50% – в легкие, кости, печень, головной мозг [26]. Сосудистая и периневральная инвазия выявляется в 40% случаев [32]. Также злокачественная меланома слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух характеризуется ранними и многократными местными рецидивами [23].

В связи с редкостью патологии приводим случай диагностики меланомы околоносовых пазух из личной практики авторов.

Больная П., 57 лет. Считала себя больной с августа 2016 года, когда после физической нагрузки появилось сукровичное выделение из носа. В декабре 2016 года выделения из носа стали обильными, появился неприятный запах. Обратилась к оториноларингологу по месту жительства, проходила лечение по поводу гайморита – без эффекта. В апреле 2017 года установлен диагноз «полип носа». В мае 2017 года проходила обследование в городской больнице г. Благовещенска. Выполнена КТ головного мозга, выявлена опухоль придаточных пазух носа с прорастанием в переднюю черепную ямку. Проведена биопсия опухоли основной пазухи. В июле 2017 года установлен

гистологический диагноз: эстеziонейробластома (тотальный рост в пределах исследуемого материала).

Больная направлена в онкологический диспансер для уточнения диагноза и дальнейшей тактики лечения. 24 июля 2017 года консультация микропрепаратов в патологоанатомическом отделении Амурского областного онкологического диспансера. В исследованных микропрепаратах в слизистой оболочке диффузный рост мелких клеток со скудной цитоплазмой, гиперхромными ядрами с плохо различимыми ядрышками, большим количеством митозов, обширные поля некрозов (рис. 1). Проводилась дифференциальная диагностика между недифференцированным раком, лимфомой, меланомой. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали Melan A (рис. 2), S100 (рис. 3); негативная реакция с CK AE1/AE3 (рис. 4), CD45 (рис. 5), Synaptophysin (рис. 6), Chromogranin A. Заключительный диагноз: беспи- гментная меланома.

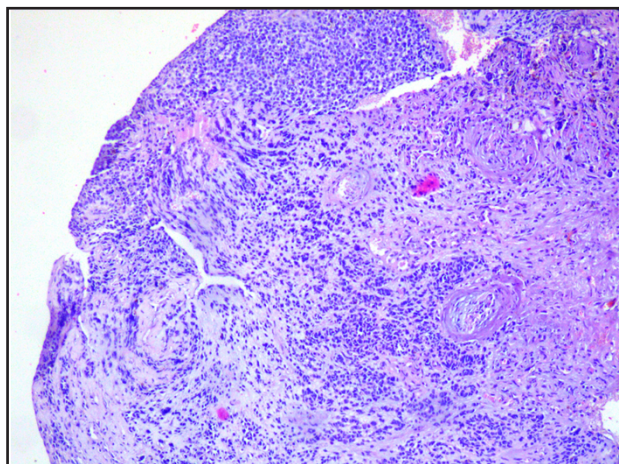


Рис. 1. Беспи- гментная меланома гайморовой па- зухи: опухоль представлена мелкими клетками со скуд- ной цитоплазмой (гематоксилин-эозин). Ув. $\times 100$.

В июне 2018 года выявлено метастатическое по- ражение лимфатических узлов шеи справа. Выполнена операция Крайля. Гистологическое заключение от 22 июня 2018 года: в одном лимфатическом узле (из 16 ис- следованных) метастаз беспи- гментной меланомы. При молекулярно-генетическом исследовании в 15 эк- зоне гена BRAF мутации не обнаружено. В 9, 11, 13, 17 и 18 экзонах гена c-kit мутации не обнаружено. На- значена иммунотерапия ниволумабом (12 курсов).

Март 2020 года – прогрессирование заболевания: МРТ признаки продолженного роста образования пра- вой половины носа на фоне послеоперационных изме- нений с распространением на решетчатую кость, правую лобную пазуху, правую орбиту, на нижние от- делы правой и левой лобных долей и передние отделы серпа головного мозга (интракраниальное распро- странение). По поводу чего проведено лечение темозоло- мидом 200 мг/м² (4 курса). В июле 2020 года, через 3 года после постановки диагноза больная скончалась.

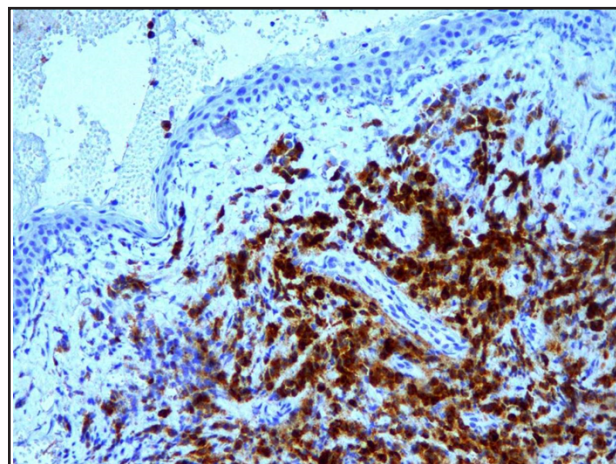


Рис. 2. Опухолевые клетки позитивны к Melan A. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

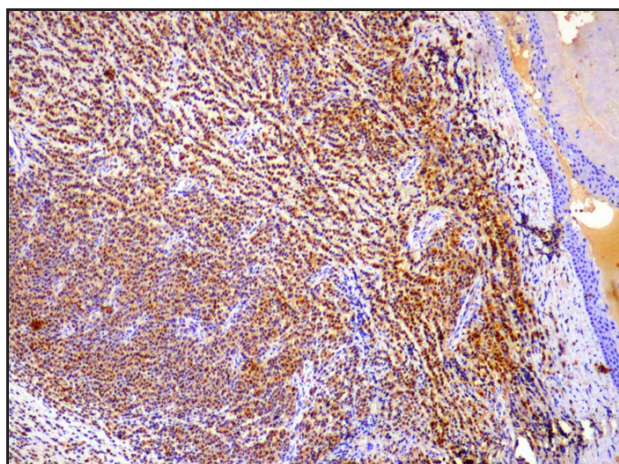


Рис. 3. Опухолевые клетки позитивны к S100. Им- муногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

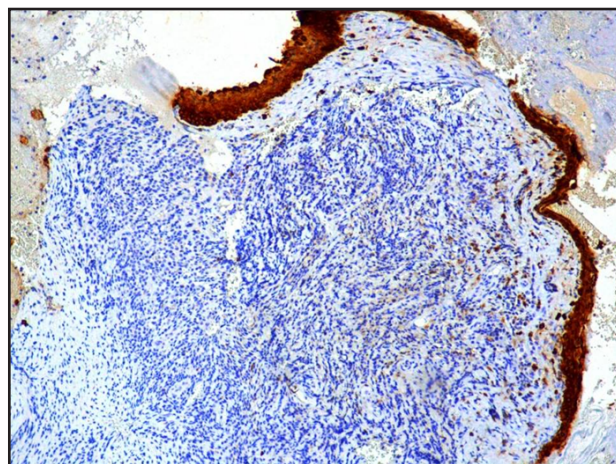


Рис. 4. Опухолевые клетки негативны к CK AE1/AE3. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

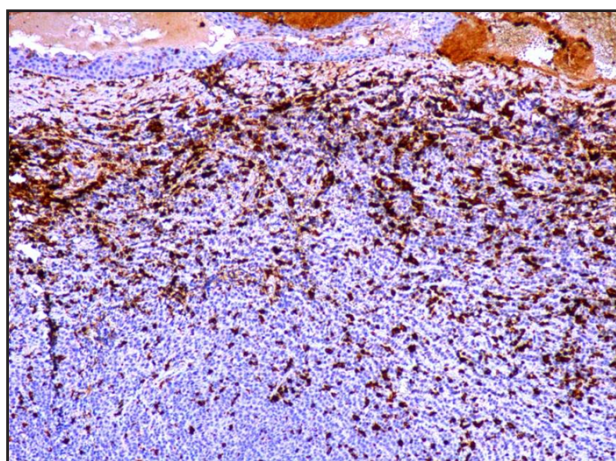


Рис. 5. Опухолевые клетки негативны к CD45. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

Вопросы метастазирования злокачественных опухолей являются одной из ведущих проблем онкологии. Привлекает внимание возможность метастазирования опухолей в одни органы и ткани, и отсутствие или редкое метастазирование в другие.

Опухоль с невыявленной первичной локализацией – это группа злокачественных опухолей, первым проявлением которых является обнаружение метастазов, когда клиническое обследование не дает возможность определить первичную локализацию, особенно когда опухоль менее 1 см [33]. В таких случаях важную роль в диагностике играет результат гистологического исследования.

В данном сообщении будут рассмотрены подходы и возможности морфологической диагностики опухолей с невыявленной первичной локализацией по результатам исследования метастазов с использованием световой микроскопии и иммуногистохимического исследования.

Известный первичный опухолевый очаг позволяет определить первичную природу клеток метастазов и назначить специфические схемы лечения. Отсутствие известного источника метастаза приводит к использованию дополнительных диагностических исследований, задержке химиотерапии, применению неэффективных или неверных схем лечения, ухудшению прогноза заболевания. Диагностика опухолей с невыявленной первичной локализацией это многоэтапный процесс, с междисциплинарным подходом.

Первый этап – анализ клинической информации. Полученные данные позволяют онкопатологу сузить поиск источника метастаза, уменьшить необходимый набор антител для иммуногистохимического исследования, а соответственно снизить финансовые затраты.

Второй этап – это морфологическая диагностика. Имеются различные подходы в плане определения первичного опухолевого очага. Существует так называемая прогностическая классификация опухолей с

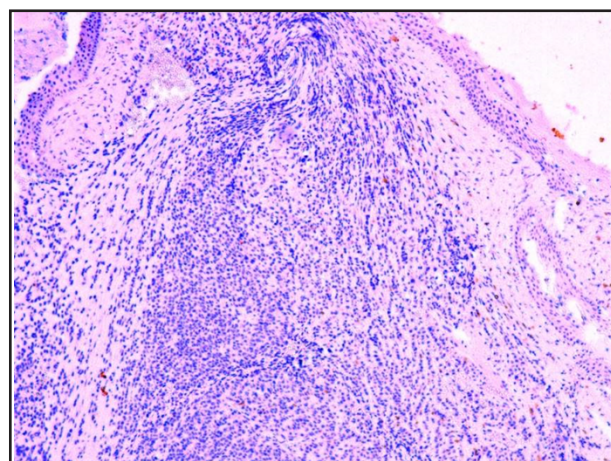


Рис. 6. Опухолевые клетки негативны к Synaptophysin. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

невыявленной первичной локализацией, условно объединяющая две группы – благоприятную и неблагоприятную. Морфологическая особенность опухолей благоприятной группы предполагает возможность постановки определенного диагноза даже при отсутствии анатомически выявленного первичного очага, что позволяет выбрать определённую тактику. Например, у мужчин с метастазами в костях в сочетании с повышенным уровнем PSA в первую очередь необходимо думать о раке предстательной железы; у женщин с метастазами в подмышечном лимфатическом узле необходимо исключить рак молочной железы [34]. В то же время необходимо помнить, что встречаются случаи при опухолях с невыявленной первичной локализацией с нетипичным характером метастазирования – метастазы рака предстательной железы в лимфатических узлах шеи.

При иммуногистохимическом исследовании метастазов алгоритм действий может быть двоякий. Выбор антител может происходить поэтапно, постепенно увеличивая их количество или сразу применить широкую панель с большим количеством антител. В первом случае значительно экономятся реагенты, но при этом увеличивается время проведения исследования. Во втором случае затрачивается большое количество антител, при этом лишь незначительная часть из них поможет в постановке диагноза. В этих случаях большое значение имеет опыт онкоморфолога.

Некоторые исследователи предлагают в практической работе пользоваться разделением метастазов с неустановленной первичной локализацией на три группы. Первая группа – метастазы с наличием признаков, позволяющих предположить тип опухоли (очаги ороговения, плоскоклеточной метаплазии, сосочковые структуры, продукция слизи или коллоида). Вторая группа – метастазы опухолей с железистой дифференцировкой (высокодифференцированные и умереннодифференцированные). Третья группа – метастазы с неопределённой линией дифференцировки

(веретенноклеточные, мелкоклеточные, крупноклеточные, эпителиодноклеточные, недифференцированные). В недифференцированных опухолях с большой гетерогенностью часто не удается выделить, какой клон клеток является источником метастазирования. Это не позволяет однозначно высказаться о возможном источнике опухоли. Следует отметить, что в этой группе метастатических опухолей всегда надо помнить о меланоме.

Меланома – одна из наиболее часто метастазирующих опухолей. В ряде случаев врачам приходится иметь дело с метастазами меланомы с неизвестной первичной локализацией опухоли [35]. Приводим собственное наблюдение.

Пациентка Ж., 28 лет. На профилактическом осмотре в феврале 2020 года при флюорографическом исследовании выявлено образование верхней доли левого лёгкого. Консультирована фтизиатром: данных за туберкулёз нет. Выполнена КТ ОГК: сосудистое образование верхнедолевого бронха слева. В сентябре

2020 года появилось кровохарканье. В октябре 2020 года в Амурской областной клинической больнице выполнена операция – торакотомия слева, верхняя лобэктомия. Гистологическое заключение от 02 ноября 2020 года: в ткани легкого опухоль представлена эпителиоидно-веретеновидными клетками миоидного типа с эозинофильной цитоплазмой, формирующие пучки и солидные поля, картина соответствует лейомиосаркоме. Гистологические препараты консультированы в патологоанатомическом отделении Амурского областного онкологического диспансера 10 ноября 2020 года: в готовых гистологических препаратах в ткани лёгкого эпителиоидно-веретенноклеточная опухоль с формированием железистоподобных (рис. 7) и солидных структур (рис. 8); в 2 лимфатических узлах гиперплазия лимфоидной ткани. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют S100, HMB45 (рис. 9); негативны к SMA. Заключение: в легком метастаз беспигментной меланомы, лейомиосаркома исключена.

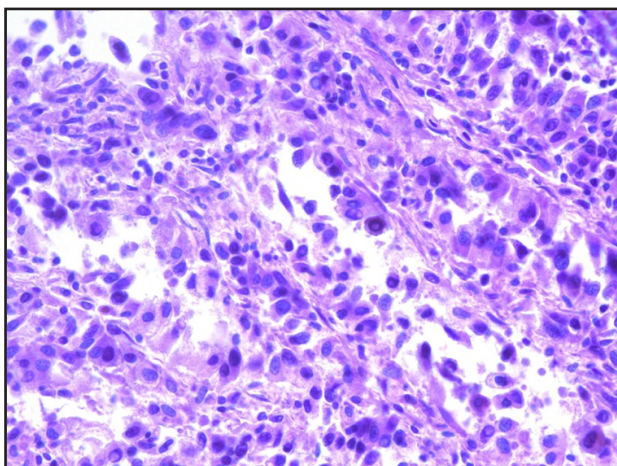


Рис. 7

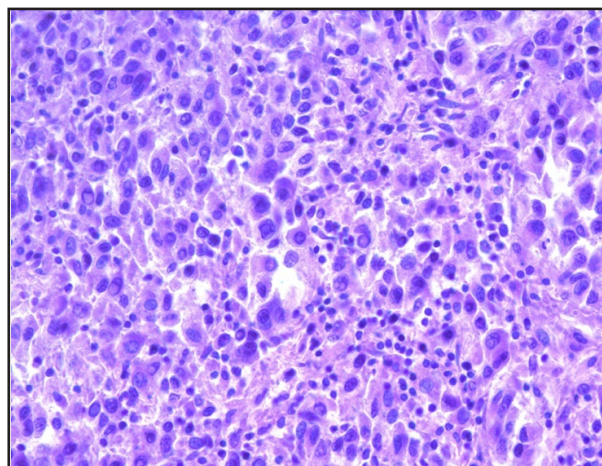


Рис. 8

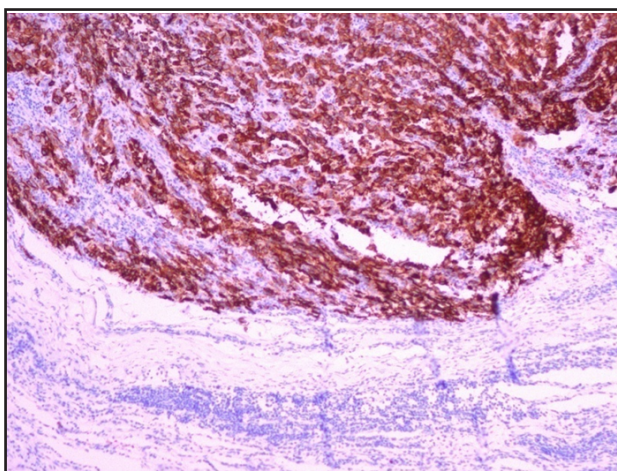


Рис. 9

Рис 7. Метастаз меланомы в лёгком (2020 г.): опухолевые клетки формируют железистоподобные структуры (гематоксилин-эозин). Ув. ×200.

Рис 8. Метастаз меланомы в лёгком (2020 г.): опухолевые клетки формируют солидные структуры (гематоксилин-эозин). Ув. ×200.

Рис 9. Метастаз меланомы в лёгком (2020 г.): экспрессия HMB45 опухолевыми клетками. Иммуногистохимический метод. Ув. ×100.

При дополнительном сборе анамнеза выяснилось, что в сентябре 2010 года в медицинском центре было широкое иссечение образования кожи спины. Гистологическое заключение от 09 сентября 2010 года: макропрепарат – лоскут кожи с подкожно-жировой клетчаткой размерами 2,5×2,5×1,0 см, в 1,0 см от края отсечения образование в виде бляшки 0,4×0,3×0,2 см коричневого цвета с шероховатой поверхностью; заключение: меланома кожи без изъязвления, инвазия по Кларку 3 степени, толщина по Бреслоу 2 мм, края резекции в пределах здоровых тканей (рис. 10-11). Экспрессия опухолевыми клетками *Melan A* (рис. 12). Лечение не получала.

Пациентка была направлена на консультацию в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, где при дообследовании на МРТ головного мозга 10 декабря 2020 года выявлен метастаз в головном мозге. ПЭТ/КТ от 15 декабря 2020 года: наличие активной опухолевой ткани в надключичном лимфатическом узле справа и во внутригрудных лимфатических узлах. 16 декабря 2020 года проведен сеанс радиохирургии на аппарате «Кибернож» метастаза головного мозга на фоне противоточной терапии. При молекулярно-генетическом

тестировании (определение мутации в 15 экзоне гена *BRAF*) выявлена мутация V600E.

С 26 января 2021 года по 6 июня 2021 года проведено 4 курса лекарственной терапии в условиях дневного стационара: дабрафениб + траметиниб с выраженным противоопухолевым эффектом. С 08 июня 21 года лечение прервано по семейным обстоятельствам.

На ПЭТ/КТ от 22 июня 2021 года получены данные о наличии остаточной опухолевой ткани во внутригрудных лимфоузлах – положительная динамика в виде уменьшения количества, размеров и метаболической активности по сравнению с ПЭТ/КТ от 15 декабря 2020 года. При контрольном обследовании на МРТ головного мозга от 25 июня 2021 года выявлен новый очаг (метастаз) в левом полушарии головного мозга. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина 26 июля 2021 года проведен сеанс радиохирургии на аппарате «Кибернож». 2 августа 2021 года коллегиально решено возобновить терапию препаратами дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг №22. В настоящее время пациентка лечение получает, состояние компенсированное.

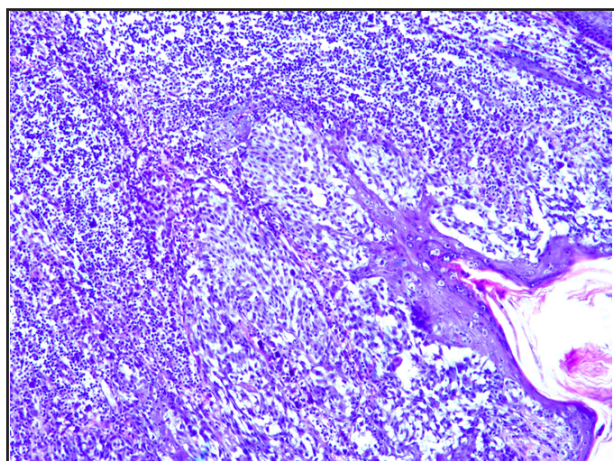


Рис. 10

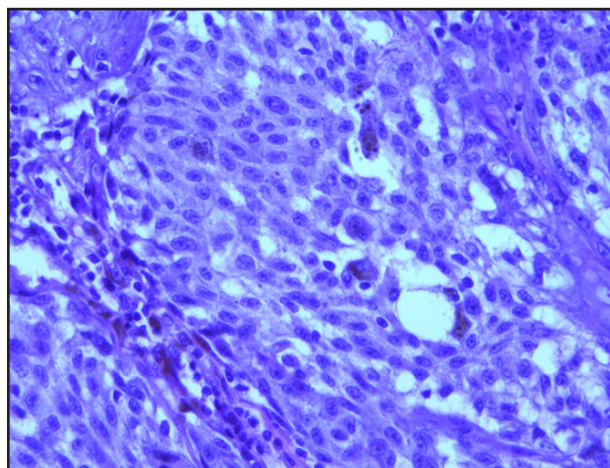


Рис. 11

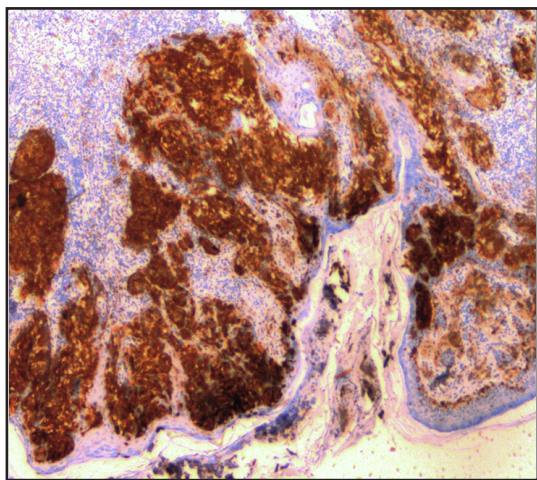


Рис. 12

Рис 10. Меланома кожи, первичная опухоль (2010 г.), гематоксилин-эозин. Ув. ×100.

Рис 11. Меланома кожи, первичная опухоль (2010 г.), гематоксилин-эозин. Ув. ×400.

Рис 12. Меланома кожи: экспрессия *Melan A* опухолевыми клетками. Иммуногистохимический метод. Ув. ×100.

Заключение

Меланома, в большинстве случаев, первично локализуется на коже, значительно реже может поражать первично другие органы – сетчатку глаза, слизистые оболочки полости рта и верхних дыхательных путей, лёгкие, женские половые органы, аноректальную область, желудок, желчный пузырь. Меланома – одна из наиболее злокачественных опухолей человека, метастазирующая во все органы. Поражение верхних и нижних дыхательных путей встречается редко. В большинстве случаев имеет место метастатическое поражение, реже – первичное поражение. В работе были представлены два редких случая диагностики меланомы редкой локализации: первичная меланома придаточных пазух носа с прорастанием основания черепа, и метастатическое поражение легкого, при ко-

тором имели место сложности определения первичной локализации и дифференциальной диагностики с другими образованиями соответствующих областей. Окончательный диагноз помогло установить гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

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. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2018. 94 с. URL: http://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/melanoma_kozhi_pr2018.pdf
2. Возный Э.К., Белоногов А.В. Меланома некожных локализаций // Практическая онкология. 2001. №4(8). С.65–68.
3. Сафронова К.В., Артёмьева А.С., Сидорук А.А., Чуглова Д.А., Хидишян К.Е., Микая Н.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А. Меланома нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения // Опухоли женской репродуктивной системы. 2019. Т.15, №3. С.44–53. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-44-53>
4. Мухина Т.С., Дмитриев В.Н., Тверской А.В., Хабибуллин Р.Р., Моисеенко Е.А. Первичная меланома шейки матки // Архив патологии. 2018. Т.80, №6. С.50–54. <https://doi.org/10.17116/patol20188006150>
5. Непомнящая Е.М. Меланомы внекожных локализаций // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2006. №1. С.102–104.
6. Матвиенко Н.А., Кудрявицкий Е.Е., Перфильев И.Б., Кувшинов Ю.П., Унгиадзе Г.В. Эндоскопическая диагностика меланомы верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Поволжский онкологический вестник. 2016. №4(26). С.43–51.
7. Joob A.W., Haines G.K 3rd, Kies M.S., Shields T.W. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus // Ann. Thorac. Surg. 1995. Vol.60, Iss.1. P.217–222.
8. Jiang W., Zou Z., Liu B. Primary malignant melanoma of the esophagus: A case report and review of the literature // Oncol. Lett. 2015. Vol.9, Iss.5. P.2036–2040. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3014>
9. Bisceglia M., Perri F., Tucci A., Tardio M., Panniello G., Vita G., Pasquinelli G. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review // Adv. Anat. Pathol. 2011. Vol.18, Iss.3. P.235–252. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318216b99b>
10. Augustyn A., de Leon E.D., Yopp A.C. Primary gastric melanoma: case report of a rare malignancy // Rare Tumors. 2015. Vol.7, Iss.1. Article number: 5683. <https://doi.org/10.4081/rt.2015.5683>
11. Черниченко Н.В., Лебедев В.А., Яровая Н.Ю., Чазова Н.Л. Случай первичной меланомы бронха // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2011. №1-3. С.268–274. URL: <https://readera.org/14955267>
12. Spenser H. Pathology of the lung. 4th ed. Pergamon Press, 1985. Vol.2. P.84–92.
13. Тимошенко В.С., Колесников В.И. Случай массивной меланомы легкого в сочетании с поверхностной меланомой плеча // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. №1. С.90–91.
14. Salm R.A. A primary malignant melanoma of the bronchus // J. Pathol. Bacteriol. 1963. Vol.85. P.121–126. <https://doi.org/10.1002/path.1700850112>
15. Welsh L.W., Welsh J.J. Malignant melanoma of the larynx // Laryngoscope. 1961. Vol.71. P.185–191. <https://doi.org/10.1288/00005537-196102000-00007>
16. Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients // Cancer. 1997. Vol.80, Iss.8. P.1373–1386. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8<1373::aid-cnrc3>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cnrc3>3.0.co;2-g)
17. Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N., Bologna S.B., Giacomo T.B., Buim M.E., Coutinho-Camillo C.M., Silva S.D., Landman G., Soares F.A., Simonsen Nico M.M. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from

- South America // *Am. J. Dermatopathol.* 2009. Vol.31, Iss.4. P.323–230. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181a0d37c>
18. Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity // *J. Otolaryngol.* 1992. Vol.21, Iss.3. P.180–185.
19. Thompson L.D., Wieneke J.A., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system // *Am. J. Surg. Pathol.* 2003. Vol.27, Iss.5. P.594–611. <https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00004>
20. Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M., Singh B., Shaha A.R., Kraus D.H., Boyle J.O., Huvos A.G., Busam K., Shah J.P. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck // *Head Neck.* 2002. Vol.24, Iss.3. P.247–257. <https://doi.org/10.1002/hed.10019>
21. Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003. Vol.129, Iss.8. P.864–868. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.8.864>
22. Barrett A.W., Raja A.M. The immuno-histochemical identification of human oral mucosal melanocytes // *Arch. Oral Biol.* 1997. Vol.42, Iss.1. P.77–81. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(96\)00113-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(96)00113-6)
23. Игнатова А.В., Мудунов А.М., Подвязников С.О. Особенности клинического течения меланомы слизистых оболочек головы и шеи. Обзор литературы // *Опухоли головы и шеи.* 2015. Т.5, №4. С.48–52. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-4-48-52>
24. Wong C.W., Fan Y.S., Chan T.L., Chan A.S., Ho L.C., Ma T.K., Yuen S.T., Leung S.Y. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs // *J. Clin. Pathol.* 2005. Vol.58, Iss.6. P.640–644. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.022509>
25. Mendenhall W.M., Amdur R.J., Hinerman R.W., Werning J.W., Villaret D.B., Mendenhall N.P. Head and neck mucosal melanoma // *Am. J. Clin. Oncol.* 2005. Vol.28, Iss.6. P.626–630. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000170805.14058.d3>
26. Medhi P., Biswas M., Das D., Amed S. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature // *J. Cytol.* 2012. Vol.29, Iss.3. P.208–210. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.101181>
27. Ravid J.M., Esteves J.A. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose // *Arch. Otolaryngol.* 1960. Vol.72. P.431–444. <https://doi.org/10.1001/archotol.1960.00740010441002>
28. McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A., Martin H.J., Roche L.M., Chen V.W. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. // *Cancer.* 2005. Vol.103, Iss.5. P.1000–1007. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>
29. Takagi M., Ishikawa G., Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis // *Cancer.* 1974. Vol.34, Iss.2. P.358–370. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197408\)34:2<358::aid-cncr2820340221>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197408)34:2<358::aid-cncr2820340221>3.0.co;2-d)
30. McLean N., Tighiouart M., Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma // *Oral Oncol.* 2008. Vol.44, Iss.11. P.1039–1046. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.014>
31. Papaspyrou G., Garbe C., Schadendorf D., Werner J.A., Hauschild A., Egberts F. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors // *Melanoma Res.* 2011. Vol.21, Iss.6. P.475–482. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e3182834b58cf>
32. Prasad M.L., Busam K.J., Patel S.G., Hoshaw-Woodard S., Shah J.P., Huvos A.G. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003. Vol.127, Iss.8. P.997–1002. <https://doi.org/10.5858/2003-127-997-CDIMMA>
33. Fizazi K., Greco F., Pavlidis N., Daugaard G., Oien K., Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2015. Vol.26, Supp.5. P.133–138. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305>
34. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / под ред. В.М.Моисеенко. М.: Российское общество клинической онкологии, 2021. С.287–290. URL: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>
35. Громова Е.В., Григорович Д.С., Малинина Е.И. Случай множественных метастазов меланомы с неизвестной первичной локализацией опухоли // *Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики.* 2009. Вып.15. URL: <http://journal.forens-lit.ru/node/574>

REFERENCES

1. [Melanoma of the skin and mucous membranes. Clinical guidelines]. 2018 (in Russian). Available at: http://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/melanoma_kozhi_pr2018.pdf
2. Vozny E.K., Belonogov A.V. [Melanoma of non-skin localizations]. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology* 2001; (4):65–68 (in Russian).
3. Safronova K.V., Artemyeva A.S., Sidoruk A.A., Chuglova D.A., Khidishyan K.E., Mikaya N.A., Berlev I.V., Urmancheeva A.F., Ulrikh E.A. [Melanoma of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): literature review

- and own cases]. *Tumors of female reproductive system* 2019; 15(3):44–53 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-44-53>
4. Mukhina TS, Dmitriev VN, Tverskoi AV, Khabibullin RR, Moiseenko EA. [Primary uterine cervix melanoma]. *Ark-hiv Patologii* 2018; 80(6):50–54 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol20188006150>
5. Nepomnyashchaya E.M. [Melanomas of extracutaneous localizations]. *Bulletin of Higher Educational Institutions. North Caucasus Region. Natural Sciences* 2006; (1):102–104 (in Russian).
6. Matvienko N.A., Kudryavitsky E.E., Perflyev I.B., Kuvshinov Yu.P., Ungiadze G.V. [Endoscopic diagnosis of melanoma of the upper gastrointestinal tract]. *Povolzhsky onkologichesky vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region* 2016; (4):43–51 (in Russian).
7. Joob A.W., Haines G.K 3rd, Kies M.S., Shields T.W. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60(1):217–222.
8. Jiang W., Zou Z., Liu B. Primary malignant melanoma of the esophagus: A case report and review of the literature. *Oncol. Lett.* 2015; 9(5):2036–2040. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3014>
9. Bisceglia M., Perri F., Tucci A., Tardio M., Panniello G., Vita G., Pasquinelli G. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv. Anat. Pathol.* 2011; 18(3):235–252. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318216b99b>.
10. Augustyn A., de Leon E.D., Yopp A.C. Primary gastric melanoma: case report of a rare malignancy. *Rare Tumors* 2015; 7(1):5683. <https://doi.org/10.4081/rt.2015.5683>
11. Chernichenko N.V., Lebedev V.A., Yarovaya N.U., Chazova N.L. [A case of primary bronchial melanoma]. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology* 2011; (1-3): 268–274 (in Russian). Available at: <https://readera.org/14955267>
12. Spenser H. Pathology of the lung. 4th ed. Vol.2. Pergamon Press; 1985.
13. Timoshenko V.S., Kolesnikov V.I. [A case of massive lung melanoma associated with superficial brachial melanoma]. *Pacific Medical Journal* 2005; (1):90–91 (in Russian).
14. Salm RA. A primary malignant melanoma of the bronchus. *J. Pathol. Bacteriol.* 1963; 85:121–126. <https://doi.org/10.1002/path.1700850112>
15. Welsh L.W., Welsh J.J. Malignant melanoma of the larynx. *Laryngoscope* 1961; 71:185–191. <https://doi.org/10.1288/00005537-196102000-00007>
16. Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997; 80(8):1373–1386. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8<1373::aid-cnrcr3>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cnrcr3>3.0.co;2-g)
17. Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N., Bologna S.B., Giacomo T.B., Buim M.E., Coutinho-Camillo C.M., Silva S.D., Landman G., Soares F.A., Simonsen Nico M.M. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am. J. Dermatopathol.* 2009; 31(4):323–230. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181a0d37c>
18. Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J. Otolaryngol.* 1992; 21(3):180–185.
19. Thompson L.D., Wieneke JA., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27(5):594–611. <https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00004>
20. Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M., Singh B., Shaha A.R., Kraus D.H., Boyle J.O., Huvo A.G., Busam K., Shah J.P. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24(3):247–257. <https://doi.org/10.1002/hed.10019>
21. Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 129(8):864–868. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.8.864>
22. Barrett A.W., Raja A.M. The immuno-histochemical identification of human oral mucosal melanocytes. *Arch. Oral Biol.* 1997; 42(1):77–81. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(96\)00113-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(96)00113-6)
23. Ignatova A.V., Mudunov A.M., Podvyaznikov S.O. [Clinical features of the head and neck mucosal melanoma. A review]. *Head and Neck Tumors (HNT)* 2015; 5(4):48–52 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-4-48-52>
24. Wong C.W., Fan Y.S., Chan T.L., Chan A.S., Ho L.C., Ma T.K., Yuen S.T., Leung S.Y. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J. Clin. Pathol.* 2005; 58(6):640–644. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.022509>
25. Mendenhall W.M., Amdur R.J., Hinerman R.W., Werning J.W., Villaret D.B., Mendenhall N.P. Head and neck mucosal melanoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2005; 28(6):626–630. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000170805.14058.d3>
26. Medhi P., Biswas M., Das D., Amed S. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature. *J. Cytol.* 2012; 29(3):208–210. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.101181>

27. Ravid J.M., Esteves J.A. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. *Arch. Otolaryngol.* 1960; 72:431–444. <https://doi.org/10.1001/archotol.1960.00740010441002>
28. McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A., Martin H.J., Roche L.M., Chen V.W. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005; 103(5):1000–1007. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>
29. Takagi M., Ishikawa G., Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974; 34(2):358–370. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197408\)34:2<358::aid-cncr2820340221>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197408)34:2<358::aid-cncr2820340221>3.0.co;2-d)
30. McLean N., Tighiouart M., Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol.* 2008; 44(11):1039–1046. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.014>
31. Papaspyrou G., Garbe C., Schadendorf D., Werner J.A., Hauschild A., Egberts F. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res.* 2011; 21(6):475–482. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32834b58cf>
32. Prasad M.L., Busam K.J., Patel S.G., Hoshaw-Woodard S., Shah J.P., Huvos A.G. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003; 127(8):997–1002. <https://doi.org/10.5858/2003-127-997-CDIMMA>
33. Fizazi K., Greco F., Pavlidis N., Daugaard G., Oien K., Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26(Suppl.5):v133–138. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305>
34. Moiseenko V.M., editor. [Malignant tumors: Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Medicinal treatment of malignant tumors]. Moscow: RUSSCO; 2021 (in Russian).
35. Gromova E.V., Grigorovich D.S., Malinina E.I. [A case of multiple metastases of melanoma with unknown primary tumor localization]. *Aktual'nye voprosy sudebnoy mediciny i ekspertnoy praktiki* 2009. Iss.15 (in Russian). Available at: <http://journal.forens-lit.ru/node/574>.

Информация об авторах:

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: gvg069@mail.ru

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

Сергей Николаевич Рошин, канд. мед. наук, врач морфологической лаборатории, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: serzrosa@gmail.com

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

Author information:

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: gvg069@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: voitsehovskij@yandex.ru

Sergey N. Roshchin, MD, PhD (Med.), Morphologist, Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: serzrosa@gmail.com

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

Поступила 09.02.2022
Принята к печати 25.02.2022

Received February 09, 2022
Accepted February 25, 2022

УДК 616.24-073.173:(.003.12):(.002.6)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-91-99

СПИРОМЕТРИЯ: КАК ОЦЕНИТЬ РЕЗУЛЬТАТЫ?

М.Ю.Каменева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.

РЕЗЮМЕ. Введение. В настоящее время Европейским респираторным обществом, Американским торакальным обществом и Российским респираторным обществом ведется работа по обновлению стандартов проведения и интерпретации легочных функциональных тестов. Идет поиск оптимальных должных величин, критериев оценки границ нормы и градаций выраженности выявляемых нарушений. Важным этапом этой работы является унификация оценки результатов исследований, в том числе и спирографии. **Цель.** Обзор существующих концепций описания результатов спирографии с учетом новых подходов к их количественной и качественной оценке. **Материалы и методы.** При написании статьи анализировались научные публикации в PubMed и eLIBRARY.RU, а также данные, размещенные на официальных сайтах Европейского респираторного общества, Российского респираторного общества, Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов. **Результаты.** Представлен краткий обзор основных систем должных величин для показателей спирографии: Европейского сообщества стали и угля (European Coal and Steel Community) 1993 года; рабочей группы Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (Global Lung Function Initiative) 2012 и 2021 годов; Р.Ф.Клемента и соавт. 1986 и 1991 годов. Рассмотрены вопросы определения нижней границы нормы, диагностики вентиляционных нарушений и оценки их выраженности с использованием z-критерия и процента от должной величины при анализе результатов спирографии. **Заключение.** В заключении спирографии должна быть представлена оценка наличия и выраженности вентиляционных нарушений и оценка жизненной емкости легких. Обструктивный тип нарушений диагностируется по результатам спирографии, при наличии признаков рестриктивного или смешанного паттернов рекомендуется определение величины и структуры общей емкости легких методом бодиплетизмографии. Оценку границ нормы и градаций отклонений от нее для любого показателя спирографии следует проводить с использованием z-критерия.

Ключевые слова: спирография, вентиляционные нарушения, обструктивный тип вентиляционных нарушений, рестриктивный тип вентиляционных нарушений, должные величины, нижняя граница нормы, z-критерий.

SPIROMETRY: HOW TO EVALUATE THE RESULTS?

M.Yu.Kameneva

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The European Respiratory Society, the American Thoracic Society, and the Russian Respiratory Society are currently working on updating the technical standards and interpretive strategies for routine lung function tests. There is a search for recommendations for the best choice of reference values, the optimal limits of normal and severity grading of detected impairments. An important step in this work is the standartization of pulmonary function tests interpretation, including spirometry. **Aim.** Review of existing concepts for the spirometry interpretation, according to new approaches to their quantitative and qualitative assessment. **Materials and methods.** The scientific publications on the

Контактная информация

Марина Юрьевна Каменева, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. E-mail: kmju@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Marina Yu. Kameneva, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Research Institute of Rheumatology and Allergology of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: kmju@mail.ru

Для цитирования:

Каменева М.Ю. Спирография: как оценить результаты? // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.91–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-91-99

For citation:

Kameneva M.Yu. Spirometry: how to evaluate the results? *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):91–99 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-91-99

PubMed and eLIBRARY.RU platforms were analyzed. The materials posted on the official websites of the European Respiratory Society, the Russian Respiratory Society, the American Thoracic Society and the Global Lung Function Initiative were also used. **Results.** A brief overview of the main reference values for spirometry is presented: the European Coal and Steel Community (1993), Global Lung Function Initiative (2012, 2021), R.F.Klement et al. (1986, 1991). The issues of defining the lower limit of the normal, diagnosing ventilatory impairments and assessing the severity of lung function reduction using the z-score and a percentage of the predicted value when analyzing the results of spirometry are considered. **Conclusion.** The type of ventilatory impairment and severity should be presented in the spirometry interpretation just like the vital capacity assessment. The obstructive ventilatory impairment is generally diagnosed by spirometry, if the signs of restrictive or mixed patterns are present, it is recommended to determine the total lung capacity by body plethysmography method. Assessment of the limits of normal and the severity levels for any spirometry indices should be carried out using the z-score values.

Key words: spirometry, ventilatory impairments, obstructive ventilatory impairments, restrictive ventilatory impairments, reference values, lower limit of normal, z-score.

В последние годы профессиональным сообществом ведется большая работа по стандартизации проведения и оценки легочных функциональных тестов. Идет разработка оптимальных должных величин, критериев оценки границ нормы и градаций выраженности выявляемых нарушений. Целью этой работы является формирование единых правил работы специалистов в области респираторной физиологии, создание удобных и надежных регламентов работы в практическом здравоохранении.

Проект по унификации легочных функциональных тестов Европейского респираторного общества (EPO) получил название Global Lung Function Initiative (GLI) (URL: <https://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative>). В рамках этого проекта уже разработаны новые должные величины для спирометрии, оценки диффузионной способности легких и статических легочных объемов. По аналогии с предыдущими системами должных величин их название складывается из аббревиатуры разработчика и года создания. Первыми в 2012 году были опубликованы должные величины для оценки спирометрии (GLI 2012) [1], в 2017 году представлены должные для определения диффузионной способности легких (GLI 2017) [2] и последними в 2021 году – должные величины для оценки статических легочных объемов (GLI 2021) [3].

Еще одним направлением работы экспертов является унификация правил проведения исследования: требований к аппаратуре, к методике выполнения измерений, определение показаний и противопоказаний к его назначению.

Самым сложным этапом работы представляется унификация заключения результатов. Отсутствие единой терминологии, традиционно разные концепции описания результатов, давно привычные правила оценки в процентах к должной величине, свобода в выборе границ нормы и градаций отклонений показателей от нормы, определенная инерция в освоении новых знаний создают ощутимые сложности в определении единых взглядов на заключение результатов. В то же время такая работа представляется чрезвычайно важной для развития клинической физиологии дыхания и широкого использования легочных функциональных

тестов в рутинной практике.

Целью данной публикации является обзор существующих концепций описания результатов спирометрии с учетом новых подходов к их количественной и качественной оценке.

Для полноценного анализа результатов спирометрии необходимо последовательно ответить на несколько вопросов:

1) Соответствуют ли измеренные значения показателей норме или имеет место их патологическое отклонение?

2) Каков характер выявленных патологических отклонений?

3) Какова степень выраженности выявленных патологических отклонений?

Количественный анализ результатов спирометрии, как и любого функционального исследования дыхания, состоит в сравнении фактически измеренной величины каждого показателя с ее должным (референсным) значением. Должная величина – это теоретически предсказанная величина показателя, которая с высокой вероятностью может определяться у здорового человека таких же пола, расы, возраста и антропометрических характеристик, как и обследованный нами пациент. Должная величина вычисляется с помощью уравнения линейной регрессии, коэффициенты которого меняются в зависимости от пола, возраста, роста и расы обследуемого человека.

Существует множество систем должных величин, из которых в практической работе хорошо зарекомендовала себя система, разработанная в 1993 году Европейским сообществом стали и угля (European Coal and Steel Community – ECSC) [4]. Для Российской Федерации актуальны отечественные системы должных величин Р.Ф.Клемента и соавт. для взрослых [5] и система, разработанная Р.Ф.Клементом и Н.А.Зильбер для лиц младше 18 лет [6]. Все эти системы созданы для европейской популяции на основе единой методологии и в оценке данных спирометрии они демонстрируют высокую согласованность [7].

При выборе системы должных величин следует учитывать, что возможность применения каждой из них ограничена параметрами здоровых лиц, данные ко-

торых использовались для разработки. Прежде всего, важна расовая принадлежность, не менее важно соответствие обследуемых по росту и возрасту, чем шире диапазон значений этих параметров у обследованных здоровых, тем лучше система должных величин будет характеризовать среднестатистическое значение показателя. Следует избегать экстраполяции должных величин за пределы указанных диапазонов роста и возраста. Если показатели возраста или роста пациента все же выходят за границы популяции, для которой были разработаны должные величины, то в протоколе спирометрии необходимо указать, что при определении референсных значений была проведена экстраполяция данных. Определенные трудности в оценке результатов спирометрии связаны еще и с тем, что для детей используются одни, а для взрослых другие системы должных величин, как правило, плохо согласующиеся друг с другом. Большим преимуществом отечественной системы должных величин является стыковка линий регрессии в переходных точках между детьми, подростками и взрослыми, что особенно важно при длительном динамическом наблюдении.

В 2012 году экспертами ЕРО была предложена новая система должных величин для показателей спирометрии, универсальная для большинства рас в возрастном диапазоне от 3 до 95 лет, которую принято обозначать как GLI 2012. За несколько лет апробации GLI 2012 показала хорошие результаты и в последних стандартах по интерпретации легочных функциональных тестов, разработанных совместно ЕРО и Американским торакальным обществом (АТО), именно эта система рекомендована для оценки результатов спирометрии в рутинной практике [8]. Преимуществом новой системы является ее универсальность: впервые с помощью единого уравнения регрессии мы можем оценить результаты спирометрии и у детей, и у взрослых пациентов практически любой расы. К недостаткам предложенной системы можно отнести ограниченный набор показателей, которые можно оценить с ее помощью – это форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), объем форсированного выдоха за первые 0,75 секунды (ОФВ_{0,75}), средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅), мгновенная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ и ОФВ_{0,75}/ФЖЕЛ. Должные величины для ЖЕЛ представлены вместе с другими статическими легочными объемами в GLI 2021, для индекса Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ) новые должные не определялись. Следует обратить внимание, что GLI 2021 предлагает должные величины только для европейской популяции.

Система должных величин характеризует диапазон нормальных значений показателя, соответствующий здоровой популяции. Для определения этого диапазона используют уравнение регрессии и соответствующую ему величину стандартного (среднеквадратичного) от-

клонения – Standard Deviation (SD). С помощью уравнения рассчитывают должную величину (долж), представляющую собой среднее арифметическое значение показателя у обследованных здоровых лиц, и SD, характеризующее разброс (дисперсию) значений показателя, характерный для данной популяции. При оценке дыхательной системы за диапазон нормальных значений принимают 90% доверительный интервал, определяемый как $\pm 1,645SD$ от должной величины. При анализе спирометрии диагностическое значение имеет снижение показателей, поэтому актуально определение нижней границы нормы (НГН):

$$НГН = \text{долж} - 1,645SD.$$

Сопоставление фактически измеренного значения показателя с НГН, которая также в абсолютных величинах индивидуально определяется для каждого пациента – это наиболее точный способ оценки результатов. Привычная практика, когда фактически измеренная величина показателя выражается в процентах от его должного значения (% долж):

$$\% \text{ долж} = \frac{\text{измеренная величина}}{\text{должная величина}} \times 100\%,$$

и устанавливается единая для всех случаев НГН в % долж, теряет свою актуальность. Показано, что использование в качестве критерия НГН значения в 80% долж для ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ часто приводит к гипердиагностике обструкции у пожилых пациентов и гиподиагностике этих нарушений в молодом возрасте [9, 10]. По этим же причинам нежелательно определять НГН для соотношений ОФВ₁/ФЖЕЛ и ОФВ₁/ЖЕЛ по одинаковому для всех фиксированному значению.

Интерпретация результатов спирометрии строится на анализе основных спирометрических показателей: ОФВ₁, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ. В 2005 году АТО и ЕРО был предложен единый алгоритм интерпретации результатов спирометрии, бодиплеизмографии и определения диффузионной способности легких, который строился на анализе индекса Тиффно [11]. На рисунке 1 представлена актуальная для интерпретации спирометрии часть этого алгоритма.

Выбор в пользу индекса Тиффно объяснялся тем, что ЖЕЛ, измеренная при спокойном дыхании, как правило, больше ФЖЕЛ, в силу чего индекс Тиффно обладает большей чувствительностью в диагностике начальных проявлений обструкции дыхательных путей, нежели отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ [12].

Последние стандарты ЕРО и АТО 2021 года по интерпретации легочных функциональных тестов выделяют отдельный алгоритм оценки спирометрии, в котором ориентируют нас на отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ для взрослых и детей старше 6 лет [8] (рис. 2). Для детей в возрасте 6 лет и младше рекомендовано использовать отношение ОФВ_{0,75}/ФЖЕЛ [13], поскольку в этой возрастной группе информативность ОФВ_{0,75} аналогична ОФВ₁ [14, 15]. Нижняя границы нормы в новых стандартах определяется как 5-й процентиль, что соответствует значению z-критерия = -1,645.

Выбор отношения $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ обосновали простотой определения $ФЖЕЛ$ в рамках рутинной спирометрии. Эксперты отмечают, что измерение спокойной $ЖЕЛ$ стандартизировать сложнее, поскольку на величину $ЖЕЛ$ существенно влияют исходный уровень воздухонаполненности легких и скорость выполнения дыхательного маневра [12]. Эти факторы могут иметь особое значение при обследовании пожилых пациентов. Помимо этого, было учтено, что снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ более специфично для обструктивных нарушений, чем снижение $ОФВ_1/ЖЕЛ$ [16], и то, что у

здоровых людей разница между $ЖЕЛ$ и $ФЖЕЛ$ незначительна [1].

В клинических рекомендациях Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии 2014 года предпочтение было отдано отношению $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [17]. Согласно обновленной в 2021 году версии рекомендаций использовать отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ следует только в случаях, когда нет технической возможности измерения $ЖЕЛ$ при спокойном дыхании [18].

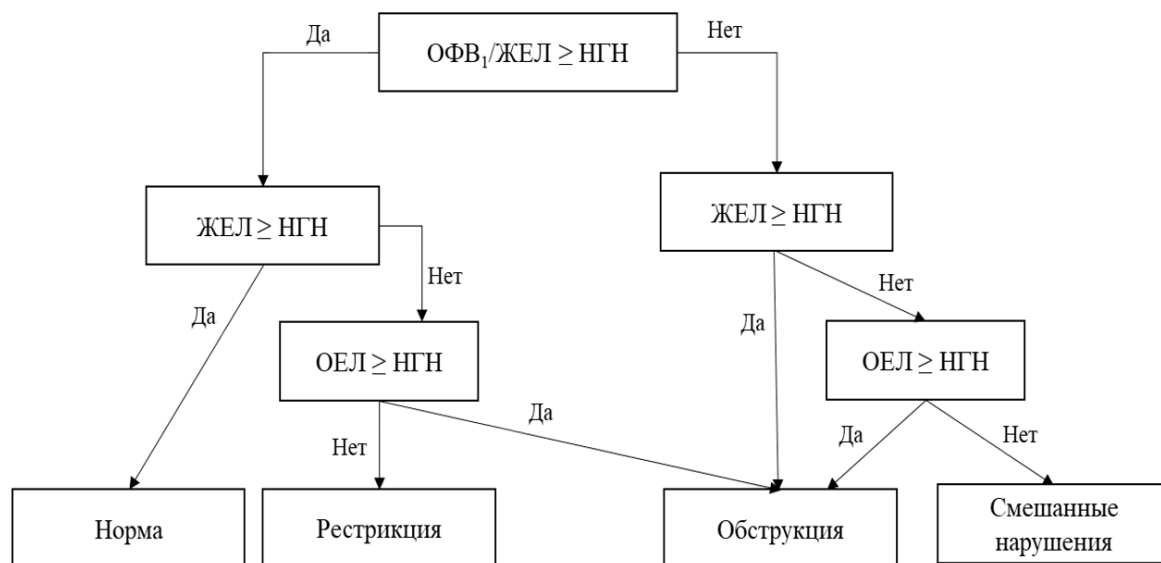


Рис. 1. Алгоритм интерпретации результатов спирометрии, рекомендованный АТО и ЕРО в 2005 году [11].

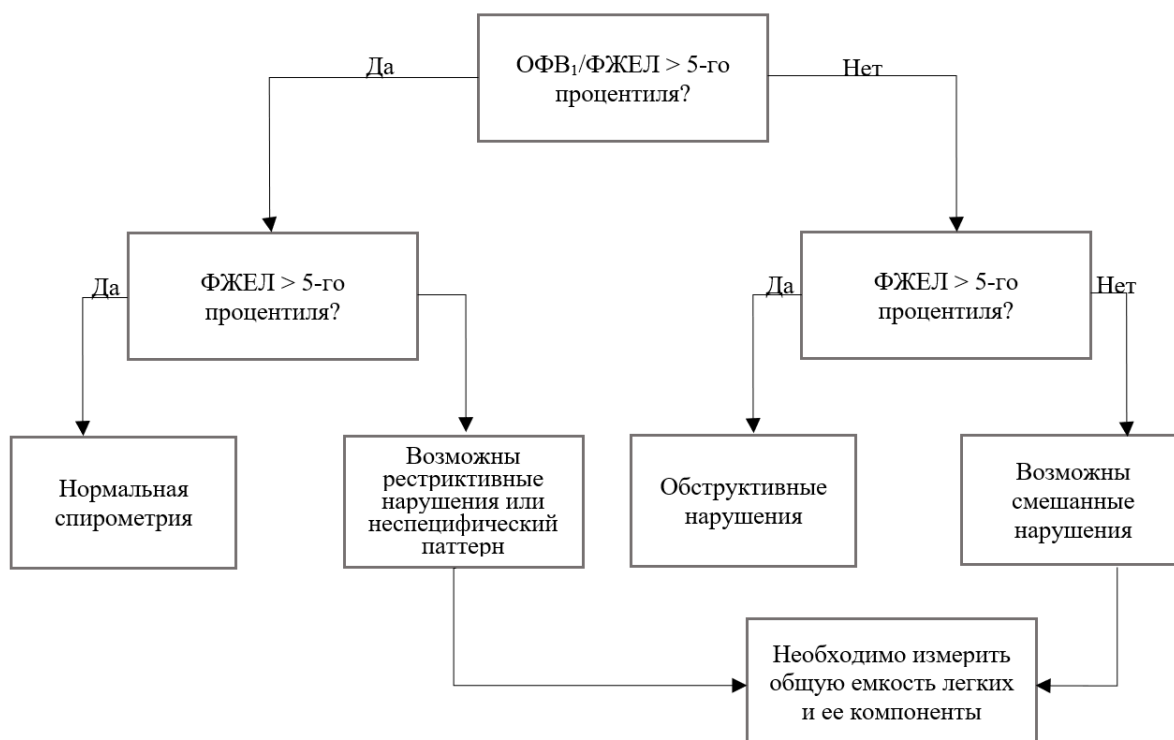


Рис. 2. Алгоритм интерпретации результатов спирометрии, рекомендованный ЕРО и АТО в 2021 году [8].

Спирометрия позволяет определить обструктивный тип нарушений вентиляции и предположить наличие нарушений рестриктивного или смешанного характера, диагностика которых требует определения общей емкости легких (ОЕЛ) и ее структуры. В настоящее время эксперты ЕРО и АТО выделяют еще один вариант вентиляционных расстройств – неспецифический паттерн (Preserved Ratio Impaired Spirometry – PRISm), клиническая ценность которого еще не вполне ясна, поскольку он может ассоциироваться с любым типом вентиляционных нарушений. Функциональными маркерами неспецифического паттерна являются снижение ФЖЕЛ (ЖЕЛ) и/или ОФВ₁ при нормальных значениях ОФВ₁/ФЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ) и ОЕЛ [8]. Очевидно, что при проведении спирометрии признаки неспецифического паттерна аналогичны признакам рестриктивных нарушений и пациента также необходимо дополнительно направить на бодиплетизмографию, чтобы уточнить характер выявленных отклонений. В отношении обструктивных нарушений спирометрия по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики. Отдельно определяют варианты обструкции, связанные с поражением верхних дыхательных путей [8, 18].

Функциональным маркером обструкции дыхательных путей у взрослых и детей старше 6 лет является снижение ОФВ₁/ФЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ), а выраженность обструктивных нарушений неизменно оценивают по отклонению ОФВ₁. Рекомендации АТО и ЕРО 2005 года предлагали промежуточный вариант в выборе

критериев оценки: диагностируем обструкцию по снижению ОФВ₁/ЖЕЛ относительно абсолютного значения НГН, а выраженность обструктивных нарушений определяем по отклонению ОФВ₁ в % долж [11].

В ходе разработки должных величин GLI был предложен новый подход к определению наличия и выраженности отклонений любого показателя легочной функции в абсолютных значениях – по z-критерию. Это безразмерная величина, которая показывает, на сколько SD фактически измеренный показатель отличается от его должного значения:

$$z\text{-критерий} = (\text{измеренная величина} - \text{должная величина}) / SD.$$

Поскольку для показателей спирометрии за норму принимают 90% доверительный интервал, то его границы можно обозначить как значения z-критерия от -1,645 до +1,645 для любого из измеряемых параметров. То есть НГН для любого показателя определяется как значение z-критерия = -1,645, а значения z-критерия < -1,645 свидетельствуют о патологическом снижении анализируемого параметра. В отечественной физиологии дыхания в пределах нормальных значений принято выделять еще и диапазон условной нормы (от 1,000 до 1,645 SD), что в ряде случаев может быть важно при принятии клинических решений [19].

С учетом нового подхода в 2014 году P.H.Quanjer et al. [20] предложили вариант определения градаций выраженности обструктивных нарушений по z-критерию (табл. 1).

Таблица 1

Оценка выраженности вентиляционных нарушений обструктивного типа согласно P.H.Quanjer et al., 2014 г.

Выраженность нарушений	Градация отклонений	Диапазон значений ОФВ ₁	
		АТО/ЕРО, 2005	P.H.Quanjer et al., 2014
Легкая	1	>70% долж	z-критерий $\geq -2,000$
Умеренная	2	60–69% долж	$-2,500 \leq z\text{-критерий} < -2,000$
Значительная	3	50–59% долж	$-3,000 \leq z\text{-критерий} < -2,500$
Резкая	4	35–49 % долж	$-4,000 \leq z\text{-критерий} < -3,000$
Крайне резкая	5	<35% долж	z-критерий < -4,000

Предложенную систему градаций можно использовать для оценки любого показателя спирометрии, но с учетом одного нюанса. Обструктивные нарушения диагностируют по снижению ОФВ₁/ФЖЕЛ (ОФВ₁/ЖЕЛ), а по ОФВ₁ определяют выраженность выявленных нарушений, поэтому, согласно таблицы 1, любые значения z-критерия больше -2,000, даже нормальные для ОФВ₁ (z-критерий $\geq -1,645$), соответствуют легким обструктивным нарушениям. При адаптации таблицы 1 для оценки отклонений уже конкретного показателя, в том числе и ОФВ₁, необходимо ограничить вариант

легких нарушений до НГН, которой соответствует значение z-критерия = -1,645. Видоизмененный вариант градаций отклонений, включающий границы условной нормы, представлен в таблице 2.

Последние рекомендации ЕРО и АТО 2021 года предлагают оценивать выраженность отклонений только по трем градациям (табл. 3). Свое решение эксперты объясняют установленной связью между изменениями ОФВ₁, ФЖЕЛ и диффузионной способности легких в указанных диапазонах со степенью риска смерти [8].

Таблица 2

Оценка выраженности отклонений показателей спирометрии от нормы по z-критерию

Выраженность отклонений	Градация отклонений	Диапазон значений
Условная норма	0	$-1,645 \leq z\text{-критерий} < -1,000$
Легкая	1	$-2,000 \leq z\text{-критерий} < -1,645$
Умеренная	2	$-2,500 \leq z\text{-критерий} < -2,000$
Значительная	3	$-3,000 \leq z\text{-критерий} < -2,500$
Резкая	4	$-4,000 \leq z\text{-критерий} < -3,000$
Крайне резкая	5	$z\text{-критерий} < -4,000$

Таблица 3

Оценка выраженности отклонений параметров легочных функциональных тестов от нормы по z-критерию согласно рекомендаций Европейского респираторного общества и Американского торакального общества 2021 года

Выраженность отклонений	Градация отклонений	Диапазон значений
Умеренная	1	$-2,500 \leq z\text{-критерий} < -1,645$
Значительная	2	$-4,000 \leq z\text{-критерий} < -2,500$
Резкая	3	$z\text{-критерий} < -4,000$

Рациональность такого подхода еще предстоит оценить, поскольку предшествующий опыт свидетельствует о том, что большее число градаций удобно в лечебной работе, особенно в оценке динамики состояния пациента. Ранее Р.Ф.Клементом и соавт. были предложены 7 градаций снижения показателей спирометрии (от очень легких до крайне резких) [21] и многие годы это отвечало запросам клинических специалистов.

При описании результатов спирометрии следует отдельно оценивать величину ЖЕЛ, поскольку снижение ЖЕЛ в отсутствие признаков обструкции дыхательных путей позволяет предположить наличие рестриктивных нарушений, а при наличии обструктивных нарушений свидетельствует в пользу смешанного паттерна. И в том и в другом случае пациенту необходимо дополнительное обследование – определение ОЕЛ и ее структуры методом бодиплетизмографии. Кроме того, при принятии клинических решений обструктивные нарушения, сочетающиеся со снижением ЖЕЛ, следует расценивать как более тяжелые в сравнении с аналогичной по выраженности обструкцией дыхательных путей, но с нормальной величиной ЖЕЛ.

Таким образом, в стандартном заключении спирометрии должна быть представлена оценка ЖЕЛ с указанием степени выраженности ее снижения, если таковое имеет место, и оценка наличия и выраженности вентиляционных нарушений. Обструктивный тип нарушений диагностируется по результатам спирометрии, при наличии признаков рестриктивного или смешанного паттернов рекомендуется определение величины и структуры ОЕЛ методом бодиплетизмографии. Оценку границ нормы и градаций отклонений от нее для любого показателя спирометрии следует проводить с использованием z-критерия.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров.

Funding sources

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H., Enright P.L., Hankinson J.L., Ip M.S.M., Zheng J., Stocks J. and the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations // Eur. Respir. J. 2012. Vol.40, Iss.10. P.1324–1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
2. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Bruce R., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Graham L., Hall G.L. on behalf of the Global Lung Function Initiative TLCO working group. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians // Eur. Respir. J. 2017. Vol.50, Iss.3. Article number: 1700010. <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>

3. Hall G.L., Filipow N., Ruppel G., Okitika T., Thompson B., Kirkby J., Steenbruggen I., Cooper B.G., Stanojevic S. on behalf of the contributing GLI Network members. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol.57, Iss.3. Article number: 2000289. <https://doi.org/10.1183/13993003.00289-2020>
4. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // *Eur. Respir. J.* 1993. Vol.6, Suppl.16. P.5–40. <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>
5. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А., Котеков Ю.М. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л.: ВНИИ пульмонологии МЗ СССР, 1986. 79 с.
6. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Методические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет // *Пульмонология*. 1994. №2. С.17–21.
7. Каменева М.Ю., Тишков А.В., Быхова А.В., Похазникова М.А., Трофимов В.И. Анализ согласованности некоторых референсных систем при интерпретации результатов спирометрии // *Российский семейный врач*. 2012. Т.16, №2. С.23–28.
8. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M., Thompson B., Aliverti A., Barjaktarevic I., Cooper B.G., Culver B., Derom E., Hall G.L., Hallstrand T.S., Leuppi J.D., MacIntyre N., McCormack M., Rosenfeld M., Swenson E.R. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests // *Eur. Respir. J.* 2021. Article number: 2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
9. Hansen J.E. Lower limit of normal is better than 70% or 80% // *Chest*. 2011. Vol.139, Iss.1. P.6–8. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1117>
10. Miller M.R., Quanjer P.H., Swanee M.P., Ruppel G., Enright P.L. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients // *Chest*. 2011. Vol.139, Iss.1. P.52–59. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0189>
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol.26, Iss.5. P.948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
12. Brusasco V., Pellegrino R., Rodarte J.R. Vital capacities in acute and chronic airway obstruction: dependence on flow and volume histories // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol.10, Iss.6. P.1316–1320. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10061316>
13. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropeza C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. on behalf of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Standardization of spirometry 2019. Update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019. Vol.200, Iss.8. P.e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
14. Crenesse D., Berlioz M., Bourrier T., Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers // *Pediatr. Pulmonol.* 2001. Vol.32, Iss.1. P.56–61. <https://doi.org/10.1002/ppul.1089>
15. Piccioni P., Borraccino A., Forneris M.P., Migliore E., Carena C., Bignamini E., Fassio S., Cordola G., Arossa W., Bugianiet M. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3–6 year children: a cross-sectional study // *Respir. Res.* 2007. Vol.8, Iss.1. Article number: 14. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-14>
16. Saint-Pierre M., Ladha J., Berton D.C., Reimao G., Castelli G., Marillier M., Bernard A.-C., O'Donnell D.E., Alberto Nader J.A. Is the slow vital capacity clinically useful to uncover airflow limitation in subjects with preserved FEV1/FVC ratio? // *Chest*. 2019. Vol.156, Iss.3. P.497–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.001>
17. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии // *Пульмонология*. 2014. №6. С.11–24. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
18. Айсанов З.Р., Каменева М.Ю., Черняк А.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Чушкин М.И., Калманова Е.Н., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Чикина С.Ю., Кравченко Н.Ю. Спирометрия. Методическое руководство Российского респираторного общества. М., 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1
19. Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. М.: Медицина, 1980. 376 с.
20. Quanjer P.H., Pretto J.J., Danny J., Brazzale D.J., Boros P.W. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol.43, Iss.2. P.505–512. <https://doi.org/10.1183/09031936.00086313>
21. Клемент Р.Ф., Аганезова Е.С., Котеков Ю.М. Критерии отклонения от нормы некоторых параметров кривой форсированного выдоха // *Современные проблемы клинической физиологии дыхания: сборник трудов / под ред. Р.Ф.Клемента, В.К.Кузнецовой. Л., 1987. С.20–27.*

REFERENCES

1. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H., Enright P.L., Hankinson J.L., Ip M.S.M., Zheng J., Stocks J. and the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(10):1324–1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
2. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Bruce R., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Graham L., Hall G.L. on behalf of the Global Lung Function Initiative TLCO working group. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(3):1700010. <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>
3. Hall G.L., Filipow N., Ruppel G., Okitika T., Thompson B., Kirkby J., Steenbruggen I., Cooper B.G., Stanojevic S. on behalf of the contributing GLI Network members. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur. Respir. J.* 2021; 57(3):2000289. <https://doi.org/10.1183/13993003.00289-2020>
4. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6(Suppl.16):5–40. <https://doi.org/10.1183/09041950.005s1693>
5. Klement R.F., Lavrushin A.A., Ter-Pogasyan P.A., Kotegov Yu.M. [Users instructions of main spirometry indexes predicted values formulas and tables]. Leningrad; 1986 (in Russian).
6. Klement R.F., Zil'ber N.A. [Methodological features of the indicators of the flow-volume curve in persons under 18 years of age]. *Pulmonologiya* 1994; (2):17–21 (in Russian).
7. Kameneva M.Y., Tishkov A.V., Byhova A.V., Pokhaznikova M.A., Trofimov V.I. [Consistency analysis of some reference systems in the interpretation of spirometry]. *Rossiyskiy semeynyy vrach* 2012; 16(2):23–28 (in Russian).
8. Stanojevic S., Kaminsky D.A., Miller M., Thompson B., Aliverti A., Barjaktarevic I., Cooper B.G., Culver B., Derom E., Hall G.L., Hallstrand T.S., Leuppi J.D., MacIntyre N., McCormack M., Rosenfeld M., Swenson E.R. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2021; 2101499. <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>
9. Hansen J.E. Lower limit of normal is better than 70% or 80%. *Chest* 2011; 139(1):6–8. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1117>
10. Miller M.R., Quanjer P.H., Swanney M.P., Ruppel G., Enright P.L. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest* 2011; 139(1):52–59. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0189>
11. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(5):948–968. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
12. Brusasco V., Pellegrino R., Rodarte J.R. Vital capacities in acute and chronic airway obstruction: dependence on flow and volume histories. *Eur. Respir. J.* 1997; 10(6):1316–1320. <https://doi.org/10.1183/09031936.97.10061316>
13. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. on behalf of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Standardization of spirometry 2019. Update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(8):e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>
14. Crenesse D., Berlioz M., Bourrier T., Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32(1):56–61. <https://doi.org/10.1002/ppul.1089>
15. Piccioni P., Borraccino A., Forneris M.P., Migliore E., Carena C., Bignamini E., Fassio S., Cordola G., Arossa W., Bugianiet M. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3–6 year children: a cross-sectional study. *Respir. Res.* 2007; 8(1):14. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-14>
16. Saint-Pierre M., Ladha J., Berton D.C., Reimao G., Castelli G., Marillier M., Bernard A.-C., O'Donnell D.E., Alberto Neder J.A. Is the slow vital capacity clinically useful to uncover airflow limitation in subjects with preserved FEV1/FVC ratio? *Chest* 2019; 156(3):497–506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.001>
17. Chuchalin A.G., Aysanov Z.R., Chikina S.Yu., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pulmonologiya* 2014; 6:11–24 (in Russian) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24>
18. Aysanov Z.R., Kameneva M.Yu., Chernyak A.V., Perelman J.M., Prikhod'ko A.G., Chushkin M.I., Kalmanova E.N., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Chikina S.Yu., Kravchenko N.Yu. [Spirometry. Guidelines of Russian Respiratory So-

ciety]. 2021 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1

19. Shik L.L., Kanaev N.N., editors. [Manual of clinical respiratory physiology]. Moscow: Meditsina; 1980 (in Russian).

20. Quanjer P.H., Pretto J.J., Danny J., Brazzale D.J., Boros P.W. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(2):505–512. <https://doi.org/10.1183/09031936.00086313>

21. Klement R.F., Aganezova E.S., Kotegov Yu.M. [Criteria for deviation from the normal of some parameters of the forced expiratory curve. In: Klement R.F., Kuznetsova V.K., editors. Modern problems of clinical respiratory physiology: collection of scientific papers]. Leningrad; 1987. p. 20–27 (in Russian).

Информация об авторах:

Марина Юрьевна Каменева, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kmju@mail.ru

Author information:

Marina Yu. Kameneva, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Research Institute of Rheumatology and Allergology of the Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; e-mail: kmju@mail.ru

Поступила 01.02.2022
Принята к печати 10.02.2022

Received February 01, 2022
Accepted February 10, 2022

УДК 616-006.314.03:616-073.75

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-100-106

КИСТОЗНАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ (ЛИМФАНГИОМА) ГРУДНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО ПРОТОКА (ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО- РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ, КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Грудной лимфатический проток в верхней половине туловища собирает лимфу от левого легкого, левой половины сердца, стенок левой половины грудной клетки, от левой верхней конечности и левой половины шеи и головы. Поэтому, левосторонняя локализация выявленных патологических изменений, с вовлечением в процесс одновременно средостения и шеи может быть признаком поражения грудного лимфатического протока (по месту расположения), а значит залогом успешной диагностики заболевания. **Цель.** Демонстрация современных возможностей клиничко-рентгенологической диагностики кистозной мальформации грудного лимфатического протока (КМГЛП). **Результаты.** В литературе патология грудного лимфатического протока обозначается двумя терминами: «лимфангиома» и «кистозная мальформация грудного лимфатического протока». По общепринятой классификации сосудистых образований ISSVA (принята на 20 конференции ISSVA в Мельбурне в апреле 2014 года, последний пересмотр в мае 2018 года), термин «лимфангиома» применительно к лимфатическим мальформациям считается устаревшим, рекомендуется его использование для истинных доброкачественных опухолей лимфатических сосудов. КМГЛП – доброкачественные, крайне редко встречающиеся лимфососудистые поражения, возникающие в результате эмбриологических нарушений (слабости стенки протока и клапанного механизма) в развитии лимфатической системы. Медиана распространённости составляет менее 1% среди всех кистозных образований средостения. Эффективная неинвазивная диагностика при первичном обращении пациента уже на амбулаторном этапе заслуживает профессиональной оценки. Приведено собственное клиничко-рентгенологическое наблюдение пациентки 26 лет без особых клинических проявлений, у которой объёмные изменения в средостении слева выявлены при выполнении плановой флюорографии. Уточнён характер (рентгеносемиотика) предоперационной визуализации с применением компьютерной томографии. Проведено сопоставление выявленных рентгенологических и патологоанатомических изменений. **Заключение.** КМГЛП – врожденные лимфатические аномалии, более частые и симптоматические у детей. У пациентов старшего возраста чаще всего диагностируются приобретенные и бессимптомные КМГЛП. Логистика современных технологий визуализации позволяет успешно диагностировать такое редкое заболевание как КМГЛП уже на этапе первичного обращения пациента к врачу.

Ключевые слова: кистозная мальформация грудного лимфатического протока, мультиспиральная компьютерная томография, постпроцессинговая обработка изображений.

CYSTIC MALFORMATION (LYMPHANGIOMA) OF THE THORACIC LYMPHATIC DUCT (PECULIARITIES OF CLINICAL AND RADIOLOGICAL DIAGNOSIS, A BRIEF REVIEW)

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

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

Контактная информация

Анатолий Васильевич Леншин, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; E-mail: lenshin42@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anatoliy V. Lenshin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Leading Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lenshin42@mail.ru

Для цитирования:

Леншин А.В., Ильин А.В., Игнатьева Е.А., Крайнов С.А., Перельман Ю.М. Кистозная мальформация (лимфангиома) грудного лимфатического протока (особенности клиничко-рентгенологической диагностики, краткий обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.100–106. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-100-106

For citation:

Lenshin A.V., Il'in A.V., Ignat'eva E.A., Kraynov S.A., Perelman J.M. Cystic malformation (lymphangioma) of the thoracic lymphatic duct (peculiarities of clinical and radiological diagnosis, a brief review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):100–106 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-100-106

SUMMARY. Introduction. The thoracic lymphatic duct in the upper half of the body collects lymph from the left lung, the left half of the heart, the walls of the left half of the chest, from the left upper limb and the left half of the neck and head. Therefore, the left-sided localization of the revealed pathological changes, with the involvement of the mediastinum and neck in the process at the same time, can be a sign of damage to the thoracic lymphatic duct (at the location), and therefore the key to a successful diagnosis of the disease. **Aim.** Demonstration of modern possibilities of clinical and radiological diagnosis of cystic malformation of the thoracic lymphatic duct (CMTLD). **Results.** In the literature, the pathology of the thoracic lymphatic duct is designated by two terms: “lymphangioma” and “cystic malformation of the thoracic lymphatic duct”. According to the generally accepted classification of vascular formations ISSVA (adopted at the 20th ISSVA conference in Melbourne in April 2014, last revised in May 2018), the term “lymphangioma” with regard to lymphatic malformations is considered obsolete, its use is recommended for true benign tumors of the lymphatic vessels. CMTLD – benign, extremely rare lymphovascular lesions resulting from embryological disorders (weakness of the duct wall and valve mechanism) in the development of the lymphatic system. The median prevalence is less than 1% among all mediastinal cystic formations. Effective non-invasive diagnostics at the initial visit of the patient already at the outpatient stage deserves professional evaluation. We present the own clinical and radiological observation of a 26-year-old patient without any special clinical manifestations, in whom volumetric changes in the mediastinum on the left were detected during routine fluorography. The nature (X-ray semiotics) of preoperative imaging using computed tomography has been clarified. The revealed X-ray and pathoanatomical changes were compared. **Conclusion.** CMTLD – congenital lymphatic anomalies, more frequent and symptomatic in children. In older patients, acquired and asymptomatic CMTLD are most often diagnosed. The logistics of modern imaging technologies makes it possible to successfully diagnose such a rare disease as CMTLD already at the stage of the patient’s initial visit to the doctor.

Key words: cystic malformation of the thoracic lymphatic duct, multispiral computed tomography, post-processing imaging.

Грудной лимфатический проток – самый крупный (30–41 см) и основной лимфатический сосуд. Он собирает лимфу от обеих нижних конечностей, органов и стенок тазовой и брюшной полостей, левого легкого, левой половины сердца, стенок левой половины грудной клетки, от левой верхней конечности и левой половины шеи и головы. Левосторонняя локализация выявленных патологических изменений, с вовлечением в процесс одновременно средостения и шеи может быть признаком поражения грудного лимфатического протока (по месту расположения), а значит залогом успешной диагностики заболевания.

В литературе патология грудного лимфатического протока обозначается двумя терминами: «лимфангиома» и «кистозная мальформация грудного лимфатического протока». Общепринята классификация сосудистых образований ISSVA (принята на 20 конференции ISSVA в Мельбурне в апреле 2014 года, последний пересмотр в мае 2018 года). Опубликована ISSVA-классификация для рентгенологов [1]. Согласно классификации ISSVA, предлагается выделять: *Простые сосудистые мальформации > Лимфатические мальформации > Простая (кистозная) мальформация (крупнокистозная, мелкокистозная, смешанная кистозная) > Генерализованная лимфатическая аномалия.* По данным ISSVA, у лимфатических мальформаций доказано отсутствие признаков опухоли [2]. Термин «лимфангиома» применительно к лимфатическим мальформациям считается устаревшим, рекомендуется его использование для истинных доброкачественных опухолей лимфатических сосудов.

Предпосылки и цели. Кистозные мальформации грудного лимфатического протока (КМГЛП) – доброкачественные, крайне редко встречающиеся лимфосо-

судистые поражения, возникающие в результате эмбриологических нарушений (слабости стенки протока и клапанного механизма) в развитии лимфатической системы. Медиана распространённости составляет менее 1% среди всех кистозных образований средостения [3]. Эффективная неинвазивная диагностика при первом обращении пациента уже на амбулаторном этапе заслуживает профессиональной оценки.

Патогенез. КМГЛП часто возникают в обильно концентрированных лимфатической тканью областях, таких как области головы и шеи, грудного лимфатического протока, но их также можно найти в любом анатомическом участке тела [4]. Крупные лимфатические кистозные образования, часто клапанного генеза, могут вызывать как деформацию пораженного анатомического участка, так и функциональные нарушения в конкретном месте или в организме в целом.

Лимфатические мальформации охватывают широкий спектр связанных аномалий, включая кистозные лимфатические поражения; ангиоцератому; лимфатические мальформации, возникающие в костях; лимфатические узлы и хилезный выпот; лимфедему (лимфостаз) и лимфорею [5].

Результаты компьютерно-томографической денситометрии могут быть разнообразными в зависимости от содержимого кисты: низкой плотности (0–19 HU) при наличии серозной жидкости и большей плотности (24–36 HU) при хилёзной жидкости с высокой концентрацией белка.

Большинство КМГЛП обнаруживаются в течение первых 2 лет жизни. Чаще всего они встречаются в области шеи и подмышечной впадине и около 10% распространяются в средостение [3, 4, 6]. Примерно 1% всех лимфангиом ограничены грудной клеткой [7]. По

данным F.M.Correia et al. [8], большинство кистозных лимфангиом возникают в примитивных лимфатических мешках у детей или молодых людей в области шеи (75%) и подмышечной области (20%), и только 1% находится в средостении.

Собственное клинико-рентгенологическое наблюдение. Пациентка 26 лет, отмечает незначительную безболезненную припухлость в нижней половине шеи и надключичной области слева. Данные изменения отмечает с детства, к врачам не обращалась. При выполнении плановой флюорографии по месту жительства заподозрено объёмное образование в средостении (фрагмент рисунка А). Направлена на консультацию в клинику Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (г. Благовещенск).

В консультативной поликлинике выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с постпроцессинговой обработкой первичного изображения (фрагмент рисунка Б). Выявлены признаки распространённого левостороннего, с локализацией в области шеи и средостения, поликистозного образования. Данная локализация и характер выявленных изменений соответствуют кистозному полиорганному образованию, исходящему из грудного лимфатического протока. Выявлены крупные и мелкие кистозные образования, оптической плотностью (18-31 НУ) выше, чем плотность воды.

На первом этапе, в условиях хирургического стационара произведена пункция шейного образования, получена хилёзная жидкость, на втором – радикальное хирургическое удаление образования из комбинированного шейно-стерно-торакотомного доступа.

На рисунке (фрагмент В) – изображение операционного поля. Больших размеров киста обозначена синей стрелкой, множественные мелкие кисты – жёлтыми стрелками. Белой стрелкой обозначен увеличенный фрагмент поверхности одной из кист – отчетливо визуализируется сеть поверхностных лимфатических сосудов, свидетельствующая о лимфостазе. M.Gupta et al. [9] подобную картину (сетку лимфопутей) наблюдали с помощью контрастной лимфангиографии в образовании, располагавшемся в надключичной области.

Для иллюстрации изменений в операционном поле на рисунке (Г) приведена схема кистозных изменений, заимствованная из классификации ISSVA: синяя стрелка – крупнокистозная мальформация, жёлтые стрелки – мелкокистозная мальформация.

Обсуждение. КМГЛП в подавляющем большинстве своем – редкие, исключительно доброкачественные врожденные пороки развития, состоящие из очаговых разрастаний хорошо дифференцированной лимфатической ткани, которые присутствуют в поликистозных или губчатых скоплениях [10]. КМГЛП составляют 0,7–4,5% всех опухолей средостения [11] или 14,3%

среди кистозных образований средостения [6]. В литературе приведена и более редкая встречаемость этого заболевания. В своих научных изысканиях S.Takeda et al. [3] ретроспективно проанализировали истории болезни 105 пациентов с кистами средостения, среди которых было 47 (45%) бронхогенных кист, 32 (30%) кисты тимуса, 12 (11%) кист перикарда, 7 (7%) кист плевры, 4 (4%) дубликации пищевода (энтерогенные кисты), 2 (1%) менингоцеле и 1 (0,9%) киста грудного протока.

Гистологически КМГЛП классифицируются как простые (капиллярные), кавернозные или кистозные (гигромы), в зависимости от размера лимфатических каналов, которые они содержат [12]. Они могут иметь две клинические формы: кавернозную или кистозную форму, которая часто распространяется на шею и встречается у младенцев (гигрома), и разновидность, которая возникает в более позднем возрасте и ограничивается средостением. Из-за своей мягкой, податливой консистенции они редко вызывают симптомы. Однако сдавление структур средостения может вызвать боль в груди, кашель и одышку. Осложнения лимфангиомы включают инфекцию, нарушение функции дыхательных путей, хилоторакс и хилоперикард [13, 14].

О.В.Пикин и соавт. [15] констатируют, что медиастинальная локализация заболевания встречается крайне редко, описаны единичные случаи у взрослых пациентов. Авторы публикуют клиническое наблюдение пациентки 42 лет с лимфатической мальформацией шейно-надключичной области с медиастинальным компонентом больших размеров, сообщающимся с системой грудного лимфатического протока. На первом этапе выполнено торакоскопическое клипирование грудного лимфатического протока, на втором – радикальное хирургическое удаление образования из комбинированного шейно-стерно-торакотомного доступа.

КМГЛП на шее необходимо дифференцировать от других кист шеи, потому что незнание нижнего прикрепления к грудному протоку может привести к пагубным последствиям хилоторакса. Диагноз легко поставить с помощью тонкоигольной аспирации с биохимическим анализом, подтверждающим хилёзный характер содержимого. F.Chen et al. [13] приводят наблюдение, когда киста была диагностирована как киста грудного протока на основании ее анатомического расположения и содержимого (левостороннее расположение с содержимым хилёзной жидкости). Подобной точки зрения придерживаются M.Carreira-Delgado et al. [16]. C.Frola et al. [17] описывают дилатацию грудного лимфатического протока при лимфангиолейомиоматозе. Для дифференциальной диагностики лимфангиоэктазии подчёркиваются неоспоримые преимущества магнитно-резонансной томографии, позволяющей отчетливо визуализировать кистозно изменённый лимфатический проток [18].

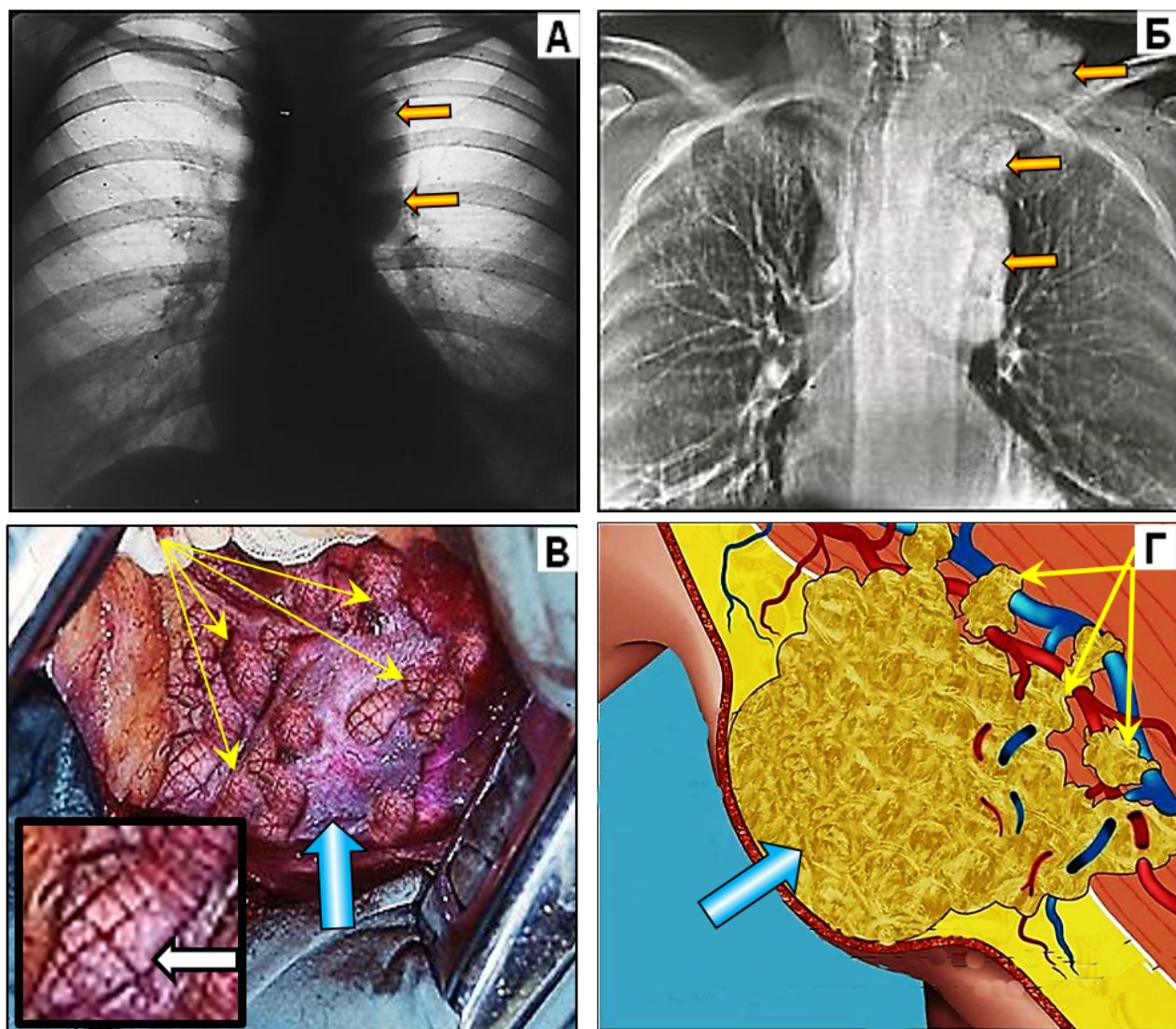


Рис. КМГЛП – левосторонняя локализация: надключичная область, подключичная область, средостение. (А) – рентгенограмма в коронарной проекции – расширение тени сердца влево. (Б) – МСКТ, мультипланарное реформирование в коронарной проекции грудной клетки и нижней половины шеи – множественные кистозные образования слева: в шее, подключичной области, в средостении (24-36НУ) – повышенная плотность, превышающая плотность серозной жидкости, за счёт хилёзного содержимого. (В) – макропрепарат удалённого кистозного образования средостения (часть лимфы удалена пункционным способом). Синяя стрелка – большая киста (5 см), жёлтые стрелки – прилегающие мелкие кисты, сетчатая структура поверхностей мелких кист обусловлена сетью лимфатических сосудов. (Г) – схема классификации ISSVA: синяя стрелка – крупнокистозная мальформация, жёлтые стрелки – мелкокистозная мальформация.

На рентгенограммах грудной клетки лимфангиомы выглядят как четко очерченные округлые дольчатые образования. Могут присутствовать односторонние или двусторонние плевральные выпоты, часто хилезные. Компьютерная томография обычно показывает гладкую дольчатую массу, которая может обволакивать, а не смещать соседние структуры средостения [19]. Кальцификация бывает редко. Лимфангиомы могут быть как однокамерными, так и многоточечными. Иногда можно увидеть тонкие перегородки в образовании. Единственное радикальное и окончательное лечение – полная хирургическая резекция кисты. Это позволяет

подавить симптомы, поставить официальный диагноз и предотвратить осложнения. Эта резекция, ранее показанная для всех симптомных кист и бессимптомных кист больших размеров, теперь рекомендуется для всех видов кист, кроме асимптомных плевроперикардиальной локализации [5].

Заключение. КМГЛП – врожденные лимфатические аномалии, более частые и симптоматические у детей. У пациентов старшего возраста чаще всего диагностируются приобретенные и бессимптомные КМГЛП. Логистика современных технологий визуализации позволяет успешно диагностировать такое ред-

кое заболевание как КМГЛП уже на этапе первичного обращения пациента к врачу.

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. Monroe E.J. Brief description of ISSVA classification for radiologists // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2019. Vol.22, Iss.4. Article number: 100628. <https://doi.org/10.1016/j.tvir.2019.100628>
2. North P.E. Pediatric vascular tumors and malformations // *Surg. Pathol. Clin.* 2010. Vol.3, Iss.3. P.455–494. <https://doi.org/10.1016/j.path.2010.07.002>
3. Takeda S., Miyoshi S., Minami M., Ohta M., Masaoka A., Matsuda H. Clinical spectrum of mediastinal cysts // *Chest.* 2003. Vol.124, Iss.1. P.125–132. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.12>
4. Машинец Н.В., Демидов В.Н., Подуровская Ю.Л., Дорофеева Е.И., Панин А.П. Лимфангиома подмышечной области гигантских размеров: обзор литературы и собственные наблюдения // *Пренатальная диагностика.* 2017. Т.16, №4. С.319–324.
5. Le Pimpec-Barthes F., Cazes A., Bagan P., Badia A., Vlas C., Hernigou A., Pricopi C., Riquet M. Mediastinal cysts: clinical approach and treatment // *Rev. Pneumol. Clin.* 2010. Vol.66, Iss.1. P.52–62. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2009.12.009>
6. Traibi A., El Hammoumi M., El Oueriachi F., Arsalane A., Kabiri E.H. Benign cysts of the mediastinum: series of 28 cases // *Rev. Mal. Respir.* 2012. Vol.29, Iss.9. P.1111–1115. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.09.053>
7. Esme H., Eren S., Sezer M., Solak O. Primary mediastinal cysts: clinical evaluation and surgical results of 32 cases // *Tex. Heart Inst. J.* 2011. Vol.38, Iss.4. P.371–374.
8. Correia F.M., Seabra B., Rego A., Duarte R., Miranda J. Cystic lymphangioma of the mediastinum // *J. Bras. Pneumol.* 2008. Vol.34, Iss.11. P.982–984. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008001100015>
9. Gupta M., Lovelace T.D., Sukumar M., Gosselin M.V. Cervical thoracic duct cyst // *J. Thorac. Imaging.* 2005. Vol.20, Iss.2. P.107–109. <https://doi.org/10.1097/01.rti.0000148208.74252.84>
10. Jeung M.Y., Gasser B., Gangi A., Bogorin A., Charneau D., Wihlm J.M., Dietemann J.L., Roy C. Imaging of cystic masses of the mediastinum // *Radiographics.* 2002. Vol.22 (Spec No). P.S79–S93. https://doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc09s79
11. Shaffer K., Rosado-de-Christenson M.L., Patz E.F. Jr., Young S., Farver C.F. Thoracic lymphangioma in adults: CT and MR imaging features // *Am. J. Roentgenol.* 1994. Vol.162, Iss.2. P.283–289. <https://doi.org/10.2214/ajr.162.2.8310910>
12. Hazmiri F.E., Nachite F., Skandour D., Raji A., El Ganouni N.C.I., Rais H. Lateral cervical thymic cyst in a child: a case report // *BMC Res. Notes.* 2018. Vol.30, Iss.11. Article number: 85. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3208-x>
13. Chen F., Bando T., Hanaoka N., Terada Y., Ike O., Wada H., Hitomi S. Mediastinal thoracic duct cyst // *Chest.* 1999. Vol.115, Iss.2. P.584–585. <https://doi.org/10.1378/chest.115.2.584>
14. Salehi F., Landis M., Inculet R., Wiseman D. Case report of a rare cystic mediastinal lymphangioma mimicking recurrent pleural effusion // *Case Rep. Radiol.* 2019. Vol.2019. Article number: 1301845. <https://doi.org/10.1155/2019/1301845>
15. Пикин О.В., Рябов А.Б., Глушко В.А., Колбанов К.И., Вурсол Д.А., Александров О.А. Лимфатическая мальформация шейно-надключичной области с медиастинальным компонентом больших размеров // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2018. №12. С.132–135. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018121132>
16. Carreira-Delgado M., Fernández-Rodríguez E., Martínez-Míguez M., Álvarez-Martín M.J., Nuño Vázquez-Garza J.M. Cervical thoracic duct cyst: An uncommon entity // *Cir. Cir.* 2017. Vol.85, Suppl.1. P.40–43. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.11.010>
17. Frola C., Loria F., Cantoni S. Thoracic duct dilatation in a case of lymphangioleiomyomatosis. The computed tomographic and magnetic resonance aspects // *Radiol. Med.* 1994. Vol.88, Iss.5. P.687–688.
18. Legras A., Mordant P., Le Pimpec-Barthes F., Riquet M. Lymphangioma and lymphangiectasia // *Rev. Pneumol. Clin.* 2013. Vol.69, Iss.5. P.272–277. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.04.002>
19. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Далгатов К.Д., Щеголев А.И., Цвиркун В.В., Никитаев Н.С., Осипова Н.Ю., Дубова Е.А. Возможности лучевых методов исследования в диагностике кистозных лимфангиом на этапах хирургического лечения // *Медицинская визуализация.* 2008. №1. С.52–66.

REFERENCES

1. Monroe E.J. Brief description of ISSVA classification for radiologists. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2019; 22(4):100628.

<https://doi.org/10.1016/j.tvir.2019.100628>

2. North P.E. Pediatric vascular tumors and malformations. *Surg. Pathol. Clin.* 2010; 3(3):455–494. <https://doi.org/10.1016/j.path.2010.07.002>
3. Takeda S., Miyoshi S., Minami M., Ohta M., Masaoka A., Matsuda H. Clinical spectrum of mediastinal cysts. *Chest* 2003; 124(1):125–132. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.12>
4. Mashinets N.V., Demidov V.N., Podurovskaya Y.L., Dorofeeva E.I., Panin A.P. [Giant axillary lymphangioma: literature review and own case reports]. *Prenatal'naya diagnostika = Prenatal Diagnosis* 2017; 16(4):319–324 (in Russian).
5. Le Pimpec-Barthes F., Cazes A., Bagan P., Badia A., Vlas C., Hernigou A., Pricopi C., Riquet M. [Mediastinal cysts: clinical approach and treatment]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2010; 66(1):52–62 (in French). <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2009.12.009>
6. Traibi A., El Hammoumi M., El Oueriachi F., Arsalane A., Kabiri E.H. [Benign cysts of the mediastinum: series of 28 cases]. *Rev. Mal. Respir.* 2012; 29(9):1111–1115 (in French). <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.09.053>
7. Esme H., Eren S., Sezer M., Solak O. Primary mediastinal cysts: clinical evaluation and surgical results of 32 cases. *Tex. Heart Inst. J.* 2011; 38(4):371–374.
8. Correia F.M., Seabra B., Rego A., Duarte R., Miranda J. Cystic lymphangioma of the mediastinum. *J. Bras. Pneumol.* 2008; 34(11):982–984. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132008001100015>
9. Gupta M., Lovelace T.D., Sukumar M., Gosselin M.V. Cervical thoracic duct cyst. *J. Thorac. Imaging* 2005; 20(2):107–109. <https://doi.org/10.1097/01.rti.0000148208.74252.84>
10. Jeung M.Y., Gasser B., Gangi A., Bogorin A., Charneau D., Wihlm J.M., Dietemann J.L., Roy C. Imaging of cystic masses of the mediastinum. *Radiographics* 2002; 22 (Spec No):S79–S93. https://doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc09s79
11. Shaffer K., Rosado-de-Christenson M.L., Patz E.F. Jr., Young S., Farver C.F. Thoracic lymphangioma in adults: CT and MR imaging features. *Am. J. Roentgenol.* 1994; 162(2):283–289. <https://doi.org/10.2214/ajr.162.2.8310910>
12. Hazmiri F.E., Nachite F., Skandour D., Raji A., El Ganouni N.C.I., Rais H. Lateral cervical thymic cyst in a child: a case report. *BMC Res. Notes* 2018; 11(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3208-x>
13. Chen F., Bando T., Hanaoka N., Terada Y., Ike O., Wada H., Hitomi S. Mediastinal thoracic duct cyst. *Chest* 1999; 115(2):584–585. <https://doi.org/10.1378/chest.115.2.584>
14. Salehi F., Landis M., Inculet R., Wiseman D. Case report of a rare cystic mediastinal lymphangioma mimicking recurrent pleural effusion. *Case Rep. Radiol.* 2019; 2019:1301845. <https://doi.org/10.1155/2019/1301845>
15. Pikin O.V., Ryabov A.B., Glushko V.A., Kolbanov K.I., Vursol D.A., Aleksandrov O.A. [Lymphatic malformation of cervical-supraclavicular area with large mediastinal component]. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2018; (12):132–135 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018121132>
16. Carreira-Delgado M., Fernández-Rodríguez E., Martínez-Míguez M., Álvarez-Martín M.J., Nuño Vázquez-Garza J.M. [Cervical thoracic duct cyst: An uncommon entity]. *Cir. Cir.* 2017; 85(Suppl.1):40–43 (in Spanish). <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.11.010>
17. Frola C., Loria F., Cantoni S. [Thoracic duct dilatation in a case of lymphangioleiomyomatosis. The computed tomographic and magnetic resonance aspects]. *Radiol. Med.*; 88(5):687–688 (in Italian).
18. Legras A., Mordant P., Le Pimpec-Barthes F., Riquet M. [Lymphangioma and lymphangiectasia]. *Rev. Pneumol. Clin.* 2013; 69(5):272–277 (in French). <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.04.002>
19. Stepanova J.A., Karmazanovsky G.G., Kubjshkin V.A., Dalgatov K.D., Shchegolev A.I., Tsvirkun V.V., Nikitaev N.S., Osipova N.Yu., Dubova E.A. [Abilities of imaging modalities in diagnostics of cystic lymphangiomas at a stage of a surgical treatment]. *Meditinskaya vizualizatsiya = Medical visualization* 2008; (1):52–66 (in Russian).

Информация об авторах:

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

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

Author information:

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

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

Елена Александровна Игнатьева, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, аспирант лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

Elena A. Ignat'eva, MD, Roentgenologist of Department of X-Ray Diagnostics, Postgraduate Student of the Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

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

Sergey A. Kraynov, MD, Roentgenologist of Department of X-Ray Diagnostics of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.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 17.01.2022
Принята к печати 14.02.2022*

*Received January 17, 2022
Accepted February 14, 2022*

УДК 577.125.8(577.125.2+577.125.3):616-092"SARS-CoV-2"

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-107-118

COVID-19-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ: РОЛЬ ЛИПИДОВ И ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗЕ SARS-CoV-2 ИНФЕКЦИИ

И.А.Синякин^{1,2}, И.А.Андриевская¹, Н.А.Ишутина¹, Н.А.Смирнова²

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Пандемия COVID-19 представляет глобальную проблему мирового здравоохранения. При COVID-19 системное воспаление сопровождается «цитокиновым штормом», гиперкоагуляцией и генерализованным васкулитом, а новые данные свидетельствуют о том, что нарушения транспорта липидов могут способствовать отягощению течения заболевания. **Цель.** Обсуждение роли липидов, жирных кислот и различных каскадных молекулярных путей в патогенезе COVID-19-ассоциированной дислипидемии. **Результаты.** При проведении систематического анализа научной литературы в базе данных PubMed нами было сделано следующее заключение: липопротеины, окисленные формы фосфолипидов и жирные кислоты могут привести к повреждению органов за счет гиперактивации скавенджер-рецепторов («рецепторов-мусорщиков») врожденного иммунного ответа. Таким образом, восстановление функции липопротеинов с помощью веществ, повышающих уровень аполипопротеина А-I, или блокирование соответствующих рецепторов-мусорщиков нейтрализующими антителами может быть эффективным при лечении COVID-19. Продемонстрирована ключевая роль омега-3 жирных кислот, переносимых липопротеинами, в выработке специализированных прореактивных медиаторов и показано, что активация лейкотриенового пути связана с тяжестью COVID-19. **Заключение.** Все большее количество научных исследований указывают на то, что липиды и жирные кислоты оказывают как положительное, так и отрицательное воздействие при инфекции SARS-CoV-2. Дополнительные исследования или доклинические модели, оценивающие профиль эйкозаноидов у пациентов с COVID-19, позволят по-новому взглянуть на взаимодействие коронавируса с «хозяином» и регуляцию воспалительного ответа.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, патогенез COVID-19, липиды, дислипидемия, жирные кислоты.

COVID-19-ASSOCIATED DYSLIPIDEMIA: THE ROLE OF LIPID AND FATTY ACIDS IN THE PATHOGENESIS OF SARS-CoV-2 INFECTION

I.A.Sinyakin^{1,2}, I.A.Andrievskaya¹, N.A.Ishutina¹, N.A.Smirnova²

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

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

SUMMARY. Introduction. The COVID-19 pandemic is a global public health problem. In COVID-19, systemic inflammation is accompanied by a “cytokine storm”, hypercoagulability, and generalized vasculitis, and new evidence suggests that lipid transportation disorders may exacerbate the course of the disease. **Aim.** Discussion of the role of lipids, fatty acids, and various cascade molecular pathways in the pathogenesis of COVID-19-associated dyslipidemia. **Results.**

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., Смирнова Н.А. COVID-19-ассоциированная дислипидемия: роль липидов и жирных кислот в патогенезе SARS-CoV-2 инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.107–118 DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-107-118

For citation:

Sinyakin I.A., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Smirnova N.A. COVID-19-associated dyslipidemia: the role of lipid and fatty acids in the pathogenesis of SARS-CoV-2 infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):107–118 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-107-118

When conducting a systematic analysis of the scientific literature in the PubMed database, we concluded the following: lipoproteins, oxidized forms of phospholipids and fatty acids can lead to organ damage due to hyperactivation of scavenger of the innate immune response. Thus, restoring lipoprotein function with agents that increase apolipoprotein A-I levels or blocking the relevant scavenger receptors with neutralizing antibodies may be effective in the treatment of COVID-19. The key role of lipoprotein-transported omega-3 fatty acids in the production of specialized proreactive mediators has been demonstrated, and activation of the leukotriene pathway has been shown to be associated with the severity of COVID-19. **Conclusion.** A growing number of scientific studies indicates that lipid and fatty acids have both positive and negative effects in SARS-CoV-2 infection. Additional studies or preclinical models evaluating the eicosanoid profile in patients with COVID-19 will provide new insights into the interaction of the coronavirus with “the host” and the regulation of the inflammatory response.

Key words: SARS-CoV-2, pathogenesis of COVID-19, lipids, dyslipidemia, fatty acids.

Введение

Коронавирусы, включая коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), относятся к семейству оболочечных вирусов [1]. Соответственно, производство вирионов включает в себя значительные изменения в клеточном липидоме хозяина [2]. Поскольку коронавирусы лишены основных метаболических процессов [3], они управляют липидным обменом хозяина на различных стадиях жизненного цикла [4]. Возбудители вирусных инфекций изменяют синтез, транспорт и метаболизм липидов хозяина для последующей репликации и образования двойных мембранных везикул (ДМВ). Липиды играют ключевую роль в вирусной инвазии, прикреплении, слиянии с клеточной мембраной и репликации [5]. A.Fernández-Oliva et al. [6] обнаружили, что липиды служат источником энергии и сигнализации в жизненном цикле SARS-CoV-2.

Значительное повышение липогенеза наблюдалось как признак инфекции SARS-CoV-2 [2]. B.Shen et al. [7] сообщили о значительном изменении уровня липидов в сыворотке крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, по сравнению со здоровыми людьми. Авторы обнаружили значительное снижение содержания более 100 видов липидов, включая сфинголипиды, глицерофосфолипиды и жирные кислоты в сыворотке крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [7]. Аналогично, X.Hu et al. [8] выяснили, что лабораторные показатели общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности были резко снижены в сыворотке крови инфицированных пациентов по сравнению с контрольной здоровой группой.

Группа авторов под руководством X.Weі считают, что значительное снижение уровня липидов в сыворотке крови пациентов с положительным ПЦР тестом, напрямую коррелирует с тяжестью заболевания. По мнению ученых, прогрессирование и тяжесть инфекционного процесса связаны с «утечкой» липидов и холестерина плазмы в альвеолярное пространство [9]. Однако сигнал, индуцирующий запуск переноса липидов из крови в альвеолярное пространство, пока не удалось идентифицировать. Возможно, это связано с

заполнением доменов рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) одним из гликопротеинов SARS-CoV-2, так как в исследовании C.Huang et al. [10] продемонстрировано, что увеличение холестерина в легких коррелирует с количеством ACE2 в очаге инфекции.

Вышеуказанные данные свидетельствуют о важной роли липидов хозяина и их перемещении в очаг вирусной инвазии. Кроме того, связывание вируса с рецепторами может являться сигналом к транспортировке липидов из кровотока в альвеолярное пространство. Поэтому мы предполагаем, что все вышеперечисленные процессы нарушают баланс липидов в альвеолярном пространстве, очаге инфекции и приводят к дислипидемии.

Поверхностно-активное вещество (ПАВ) – основной компонент защитной системы легких, обладающий уникальными свойствами, такими как стабилизирующий и антимикробный эффекты [11]. Одним из главных ПАВ является сурфактант, который синтезируется альвеолоцитами 2 типа (АТІІ) [12]. Сурфактант постоянно секретируется, и его материалы обмениваются и перерабатываются в клетки АТІІ для поддержания постоянного пула сурфактанта [13]. В то же время распадающиеся компоненты сурфактантного комплекса разрушаются альвеолярными макрофагами до липидов (пальмитиновая кислота, фосфатидилхолин и холестерин), которые, возможно, могут поддерживать вирусную инфекцию. Легочный сурфактант, представляющий собой сложную смесь липидов и белков, образует тонкую пленку на границе раздела сред жидкость–воздух, а также защищает легкие от проникновения патогенов. Разрушение липидов сурфактантного комплекса приводит к снижению поверхностного натяжения и позволяет патогенам инфицировать альвеолоциты [14]. Однако процесс, посредством которого вирус проникает в ПАВ и инфицирует АТІІ, неизвестен.

На рисунке представлена общая предполагаемая взаимосвязь липидов с возбудителем SARS-CoV-2 (оригинальная схема авторов).

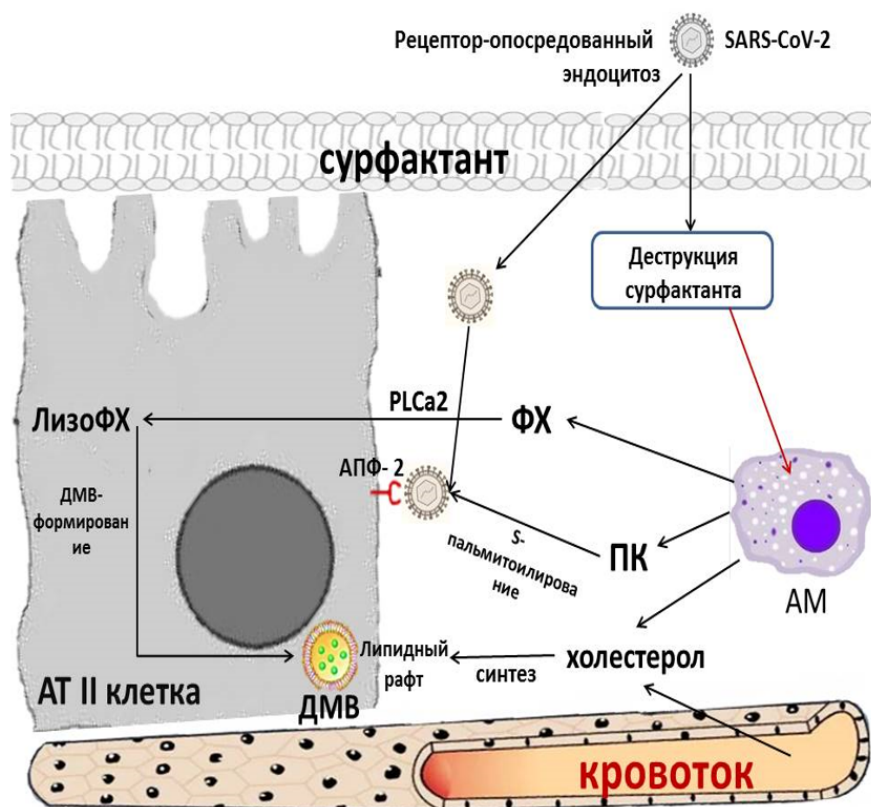


Рис. Роль липидов хозяина в проникновении и инвазии вируса. АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент-2; АМ – альвеолярный макрофаг; АТ II клетка – альвеолоцит типа II; ДМВ – двойные мембранные везикулы; PLCa2 – клеточная фосфолипаза A2; ПК – пальмитиновая кислота; ФХ – фосфатидилхолин; ЛизоФХ – лизофосфатидилхолин; SARS-CoV-2 – тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом 2.

Липиды хозяина ускоряют процесс прикрепления вируса и вход в АТII

Прикрепление вируса к рецептору клетки-хозяина зависит от липидов [15]. Проникновение SARS-CoV-2 происходит связыванием белка вирусного спайка (S) с рецептором ACE2, который локализуется в богатых холестерином микродоменах внутри так называемых липидных рафтов [16]. Липидные рафты – это участки плазмалеммы, характеризующиеся высокими концентрациями сфингомиелина, сфингогликолипидов и холестерина [17]. Таким образом, холестерин увеличивает экспрессию рецептора ACE2 и, следовательно, облегчает взаимодействие между S-белком и рецептором ACE2 [15].

Еще одним важным процессом прикрепления вируса является S-пальмитоилирование. Ковалентное присоединение пальмитиновой кислоты к аминокислоте цистеину инициирует вирусную инвазию. S-пальмитоилирование спайкового белка SARS-CoV-2, как сообщалось в исследовании F.Santos-Beneit et al. [18], облегчает массу его «якоря» и обеспечивает слияние с рецептором клеточной мембраны хозяина. Кроме того, C.Wei et al. [19] сообщили, что «скавенджер» – рецептор класса В типа I (SR-B1) облегчает ACE2-зависимое связывание SARS-CoV-2 путем усиления прикрепления вируса к клеткам АТII. Процесс интернализации

(этапы проникновения и депротеинизации) вируса происходит путем слияния липида оболочки с плазматической мембраной, что опосредуется эндоцитозом. Ингибирование вирус опосредованного эндоцитоза уменьшением количества холестерина указывает на его важность для проникновения вируса [20].

Вирус захватывает липиды хозяина для репликации и формирования оболочки

Коронавирусы инфицируют клетки хозяина для образования комплекса репликации и синтеза ДМВ [21]. Образование ДМВ является ключевым фактором вирусной репликации, который обеспечивает защитный слой для компартментов вируса от врожденных иммунных реакций хозяина [22]. Для образования ДМВ требуются специфические ненасыщенные лизофосфолипиды [23]. Коронавирусы манипулируют клеточной ауторегуляцией хозяина, особенно липидным метаболизмом и его «трафиком», чтобы обеспечить образование ДМВ [24].

Биосинтез ДМВ – сложный процесс, который обеспечивается модификацией липидов хозяина с помощью стерол-регуляторных элемент-связывающих белков (SREBP), либо биосинтезом липидов с помощью клеточного фермента цитозольной фосфолипазы A2a (cPLA2a) [21]. SREBPs играют ключевую роль в обра-

зовании ДМВ, пальмитоилировании белка и репликации вируса [25]. cPLA2a – важнейший фермент, который расщепляет липиды и играет решающую роль в образовании ДМВ [26]. Ингибирование SREBPs и cPLA2a может быть использовано в качестве потенциальной мишени в терапии коронавируса. Кроме того, вирусы стимулируют синтез липидных компонентов, включая, лизофосфолипиды, для поддержки быстрого биогенеза ДМВ. Установлено, что ингибирование синтеза лизофосфолипидов приводило к замедлению образования ДМВ и резкому снижению процесса репликации вируса [27].

Вирусы получают энергию, необходимую для их репликации и сборки, используя липидные капли – это адипоциты жировой ткани. Липидная капля является депо нейтральных жиров, включая триглицериды и сложные эфиры холестерина, которые в организме могут быть использованы для производства энергии, сигнализации и клеточного иммунного ответа [28]. В моноцитах пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, обнаружен увеличенный уровень триглицеридов и сложного эфира холестерина, а также фермента диацилглицеролацилтрансферазы (DGAT), необходимого для синтеза триглицеридов [29]. Данные исследования указывают на использование липидных депо хозяина во время вирусной инфекции. Использование липидных запасов служит для обеспечения энергии и субстрата для репликации вируса и ослабления противовирусного иммунного ответа хозяина [30].

Вирусные оболочки состоят из липидного бислоя, который обеспечивает защиту от факторов окружающей среды. Липидный бислой возбудителя SARS-CoV-2 богат жирными кислотами, такими как линолевая, палимитиновая, арахидоновая и олеиновая [31]. В частности, линолевая и арахидоновая кислота, как, оказалось, играют важную роль в инвазии SARS-CoV-2 [32].

Вирус манипулирует внутриклеточным биосинтезом липидов хозяина

Биосинтез жирных кислот инициируется карбоксилированием цитрата ацетил-КоА-карбоксилазой до малонил-КоА, который затем превращается в пальмитиновую кислоту с помощью синтазы жирных кислот. Далее происходит удлинение пальмитиновой кислоты и она превращается в диацилглицерин и маркируется геном диацилглицерол О-ацилтрансферазы-1 (DGAT1).

Пальмитиновая кислота служит предшественником для биосинтеза фосфолипидов и сфинголипидов [33]. Кроме того, она играет важную роль в пальмитоилировании вирусного белка, биосинтезе холестерина и катализируется 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент-А редуктазой (HMGCR) из ацетил-КоА [34]. Затем холестерин этерифицируется ацил-КоА-холестериновой ацилтрансферазой и используется для образования липидных капель. Вирусная инфекция индуцирует гидролиз липидов с образованием липидных метаболитов,

таких как лизофосфолипиды, которые необходимы для вирусной инфекции [35].

Терапия с использованием липидов как ингибирующий механизм к SARS-CoV-2

Концентрации полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), включая докозагексаеновые кислоты (арахидоновая кислота, омега-3 жирные кислоты) и эйкозапентаеновую кислоту, изменялись в клетках, инфицированных вирусом [36]. В исследовании U.N.Das [37] было показано, что ПНЖК могут инактивировать SARS-CoV-2, блокируя вирусную пролиферацию и индуцируя лизис вирусной оболочки. Таким образом, возможно, добавление ПНЖК к основной терапии может помочь снизить восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2. Эйкозаноиды являются провоспалительными медиаторами и сигнальными молекулами, концентрация которых повышается в инфицированных SARS-CoV-2 клетках [37]. Кроме того, арахидоновая кислота служит эндогенным противовирусным соединением, высвобождаемым иммунными клетками в ответ на вирусную инфекцию с целью инактивации SARS-CoV-2. Поэтому ее экзогенная добавка может обеспечить ингибирующую активность SARS-CoV-2 [38].

В исследовании C.Toelzer et al. [39] было показано, что линолевая кислота может плотно связываться с тремя «составными карманами», присутствующими на S-белке, образуя комплекс, который блокирует связывание с рецептором ACE2.

Глицерофосфолипиды – важнейшие структурные и функциональные компоненты клеточной мембраны. Клеточная фосфолипаза cPLA2a, высвобождает лизофосфолипиды и свободные жирные кислоты из мембран на основе глицерофосфолипидов. Высвобожденные биоактивные липидные молекулы и лизофосфолипиды нужны для формирования специализированных ДМВ, необходимых для репликации вируса. Сообщалось, что ингибирование cPLA2a приводило к значительному снижению лизофосфолипидов, образованию ДМВ и репликации вируса в инфицированных клетках [23].

Переключение липидного метаболизма хозяина путем добавления липидов в рацион

Переключение метаболизма хозяина из гликолитического в кетогенное состояние может существенно повлиять на репликацию вируса. Добавление в рацион питания триглицеридов, таких как лауриновая кислота, может привести к значительному снижению процессов образования вирусной оболочки. Поэтому она может быть использована в качестве профилактической добавки для здоровых людей и вспомогательной терапии для инфицированных пациентов [40]. Патогенность SARS-CoV-2 связана с чрезмерным воспалением, окислительным стрессом и высвобождением цитокинов. Дисбаланс между провоспалительными, противо-

воспалительными эйкозаноидами инициируется при заболевании COVID-19 [41].

Применение терапевтических добавок на основе ПАВ

Как сообщалось нами выше, инфекция SARS-CoV-2 связана с истощением сурфактантного комплекса в легких. Поэтому было высказано предположение, что добавление синтетического поверхностно-активного вещества KL4 (смесь дипальмитоилфосфатидилхолина, пальмитоил-олеоилфосфатидилглицерина, пальмитиновой кислоты и 21-аминокислотного синтетического пептида) может играть защитную роль при пандемии COVID-19 [42].

Каннабиноиды

Олеоилэтаноламид (OEA) – каннабиноид, получаемый из олеиновой кислоты. Он обладает потенциальной активностью к респираторным патогенам и может обладать противовоспалительным эффектом при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Кроме того, OEA может снижать экспрессию Toll-подобных рецепторов (TLR). Таким образом, снижаются уровни IL-6 и TNF- α во время инфекции SARS-CoV-2. TLR, в свою очередь, может инициировать высвобождение провоспалительных цитокинов [42].

Активация лейкотриенового пути связана с тяжестью COVID-19

Лейкотриеновый (LT) путь осуществляется под воздействием 5-липоксигеназы из арахидоновой кислоты в иммунокомпетентных клетках, включая тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и моноциты [43]. Активация данных клеток приводит к высвобождению арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны под действием фосфолипазы A2. Затем арахидоновая кислота превращается первым путем в простагландины через циклооксигеназу и вторым – в 5-гидропероксиэйкозатетраеновую кислоту через 5-липоксигеназу (5-LO). 5-гидропероксиэйкозатетраеновая кислота затем превращается в лейкотриен A4 (LTA4) [44]. В моноцитах и нейтрофилах LTA4 преобразуется в лейкотриен B4 (LTB4) под воздействием гидролазы LTA4. LTB4 участвует в хемотаксисе нейтрофилов и производстве воспалительных цитокинов из иммунных клеток [45]. Антагонисты LTB4 могут уменьшить воспалительный ответ, вызванный нейтрофилами. Альтернативно, LTA4 превращается в лейкотриен C4 (LTC4) под воздействием LTC4-синтазы, который экспрессируется в эозинофильных и тучных клетках. Внеклеточный LTC4 превращается в лейкотриен D4 (LTD4) и лейкотриен E4 (LTE4). LTC4, LTD4 и LTE4 принято называть цистеинил-лейкотриенами (Cys-LT). Они действуют на специфические рецепторы (Cys-LTR1 и Cys-LTR2), что приводит к сужению бронхов, секреции бронхиальной слизи и увеличению проницаемости эндотелия сосудов [46].

Помимо упомянутых выше рецепторов LT, связанных с G-белком, некоторые LT могут также активировать ядерные рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом [47]. Роль LT в патогенезе COVID-19 недостаточно изучена, однако, похоже, что LT участвуют в патогенезе вирусной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, которые являются частыми проявлениями при острой инфекции SARS-CoV-2 [48]. Кроме того, LT усиливают пролиферацию клеток врожденного иммунного ответа, таких как нейтрофилы и макрофаги, которые, следовательно, улучшают способность иммунной системы уничтожать микробные патогены посредством модуляции и усиления высвобождения цитокинов паракринным и аутокринным путями [49]. Во время предыдущих вспышек SARS-CoV различные анализы подтвердили, что LT являются сложными молекулами в патогенезе альвеолярного повреждения, гиперплазии пневмоцитов и интерстициального фиброза у тяжелых пациентов [50]. В частности, при инфекции SARS-CoV-2 образование LT проявляется в высокой инфильтрации нейтрофилов и микроангиопатии в легких с высоким соотношением нейтрофилов и лимфоцитов в крови, что является фактором риска, связанным с серьезностью COVID-19 [51]. Кроме того, активация LT при инфекции SARS-CoV-2 связана с высоким уровнем провоспалительных цитокинов и плохими клиническими исходами у пациентов с тяжелым COVID-19. Таким образом, ингибирование пути LT может смягчить иммунный ответ, легочное воспаление и тяжесть COVID-19 [52].

Каскад арахидоновой кислоты и COVID-19

Арахидоновая кислота представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту, высвобождаемую из мембранных фосфолипидов фосфолипазой A2 (PLA2) во время воспалительного ответа. Существует 11 типов PLA2, классифицируемых на Ca^{2+} 21-зависимые (секреторные и цитозольные) и Ca^{2+} 21-независимые (внутриклеточные, мембраносвязанные, цитозольные) [53]. Арахидоновая кислота регулирует текучесть мембран через клеточные сигнальные белки [54] и играет фундаментальную роль в поддержании целостности клеток, органелл и проницаемости сосудов [55]. Она является субстратом для различных путей метаболизма с синтезом разных типов провоспалительных липидных медиаторов, таких как простагландины, тромбоксаны через циклооксигеназный, лейкотриеновый и липоксигеназный пути [56].

Циклооксигеназный путь и SARS-CoV-2

Циклооксигеназа (ЦОГ) катализирует окисление арахидоновой кислоты до простагландина (PG) H2, который затем изомеризуется с образованием различных простаноидов, таких как PGE2 [57]. Существуют различные PG (PGE2, PGI2, PGD2, PGF2 α), способствующие воспалительному процессу. Активация иммунной

системы происходит после инфицирования вирусом, включая высвобождение воспалительных биологически активных веществ, таких как провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1 β , TNF- α) и эйкозаноиды (PG и LT) [58]. Вторая изоформа циклооксигеназы (ЦОГ-2) отвечает за формирование центральной части PG, ответственной за боль и воспаление [59]. Мы предполагаем, что SARS-CoV-2, точно так же как и SARS-CoV во время вспышки 2003 года, усиливает высвобождение PG за счет связывания с ЦОГ-2.

Заключение

Таким образом, все больше научных данных свидетельствует о том, что инфекция COVID-19 связана с транспортом липидов хозяина из кровотока в альвеолярное пространство для поддержания вирусной инвазии и патогенности. В ответ происходит усиление биосинтеза и высвобождение липидов хозяина, чтобы обеспечить потребности вируса. Кроме того, липиды, такие как арахидоновая и линолевая кислоты, высвобождаются в кровоток, чтобы уменьшить воспалительный ответ при коронавирусной инфекции. Поэтому ограничение вирусного доступа к липидам хозяина

путем применения специфических ингибиторов, либо путем добавления специфических липидов может иметь огромное терапевтическое значение в лечении коронавирусной инфекции и тяжести заболевания. Разработка специфической небольшой молекулы для ингибирования sPLA2 – еще одна стратегия управления COVID-19, поскольку она снижает синтез вирусной РНК. Судя по текущему состоянию, возможно корректным было бы начать исследования, направленные на конкретные мишени в молекулярном каскаде арахидоновой кислоты при инфекции COVID-19.

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. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10223. P.470–473. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)
2. Gualdoni G.A., Mayer K.A., Kapsch A.M. Rhinovirus induces an anabolic reprogramming in host cell metabolism essential for viral replication // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2018. Iss.115, №30. P.7158–7165. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800525115>
3. Yuan S., Chu H., Chan J.F., Ye Z.W., Wen L., Yan B., Lai P.M., Tee K.M., Huang J., Chen D., Li C., Zhao X., Yang D., Chiu M.C., Yip C., Poon V.K., Chan C.C., Sze K.H., Zhou J., Chan I.H., Yuen K.Y. SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target // Nat. Commun. 2019. Vol.10, Iss.1. Article number: 120. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08015-x>
4. Ketter E., Randall G. Virus Impact on Lipids and Membranes // Annu. Rev. Virol. 2019. Vol.6, Iss.1. P.319–340. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015748>
5. Pattnaik G.P., Chakraborty H. Cholesterol: A key player in membrane fusion that modulates the efficacy of fusion inhibitor peptides // Vitam. Horm. 2021. Vol.117. P.133–155. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2021.06.003>
6. Fernández-Oliva A., Ortega-González P., Risco C. Targeting host lipid flows: Exploring new antiviral and antibiotic strategies // Cell. Microbiol. 2019. Vol.21, Iss.3. Article number: 12996. <https://doi.org/10.1111/cmi.12996>
7. Shen B., Yi X., Sun Y., Bi X., Du J., Zhang C., Quan S., Zhang F., Sun R., Qian L., Ge W., Liu W., Liang S., Chen H., Zhang Y., Li J., Xu J., He Z., Chen B., Wang J., Yan H., Zheng Y., Wang D., Zhu J., Kong Z., Kang Z., Liang X., Ding X., Ruan G., Xiang N., Cai X., Gao H., Li L., Li S., Xiao Q., Lu T., Zhu Y., Liu H., Chen H., Guo T. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera // Cell. 2020. Vol.9, Iss.182. P.59–72. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>
8. Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou // Lancet. 2020. Vol.29, Iss.342. P.1167–1173. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544826>
9. Wei X., Zeng W., Su J. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19 // J. Clin. Lipidol. 2020. Vol.14, Iss.14. P.297–304. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>
10. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.3. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
11. Alketbi E.H., Hamdy R., El-Kabalawy A., Juric V., Pignitter M., A. Mosa K., Almelhdi A.M., El-Keblawy A.A., Soliman S. Lipid-based therapies against SARS-CoV-2 infection // Rev. Med. Virol. 2021. Vol.31, Iss.5. P.1–13. <https://doi.org/10.1002/rmv.2214>
12. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology // Ann. Anat. 2016. Vol.208, Iss.4. P.146–150. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.08.003>
13. Raschetti R., Centorrino R., Letamendia E., Benachi A., Marfaing-Koka A., De Luca D. Estimation of early life

endogenous surfactant pool and CPAP failure in preterm neonates with RDS // *Respir. Res.* 2019. Vol.20, Iss.1. Article number: 75. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1040-z>

14. Agudelo C.W., Samaha G., Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review // *Lipids Health Dis.* 2020. Vol.19, Iss.1. Article number: 122. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01278-8>

15. Guo H., Huang M., Yuan Q., Wei Y., Gao Y., Mao L., Gu L., Tan Y. W., Zhong Y., Liu D., Sun S. The Important Role of Lipid Raft-Mediated Attachment in the Infection of Cultured Cells by Coronavirus Infectious Bronchitis Virus Beaudette Strain // *PloS One*. 2017. Vol.12, Iss.1. Article number: 170123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170123>

16. Sturley S. L., Rajakumar T., Hammond N., Higaki K., Márka Z., Márka S., Munkacsı A. B. Potential COVID-19 therapeutics from a rare disease: weaponizing lipid dysregulation to combat viral infectivity // *J. Lipid Res.* 2020. Vol.61, Iss.7. P.972–982. <https://doi.org/10.1194/jlr.R120000851>

17. Regen S.L. The Origin of Lipid Rafts // *Biochemistry*. 2020. Vol.59, Iss.49. P.4617–4621. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00851>

18. Santos-Beneit F., Raškevičius V., Skeberdis V.A., Bordel S. A metabolic modeling approach reveals promising therapeutic targets and antiviral drugs to combat COVID-19 // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, Iss.1. Article number: 11982. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91526-3>

19. Wei C., Wan L., Yan Q., Wang X., Zhang J., Yang X., Zhang Y., Fan C., Li D., Deng Y., Sun J., Gong J., Yang X., Wang Y., Wang X., Li J., Yang H., Li H., Zhang Z., Wang R., Du P., Zong Y., Yin F., Zhang W., Wang N., Peng Y., Lin H., Feng J., Qin C., Chen W., Gao Q., Zhang R., Cao Y., Zhong H. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry // *Nat. Metab.* 2020. Vol.2, Iss.12. P.1391–1400. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00324-0>

20. Yang N., Han-Ming S. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19 // *Int. J. Biol. Sci.* 2020. Vol.16, Iss.10. P.1724–1731. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45498>

21. Wolff G., Limpens R.W.A.L., Zevenhoven-Dobbe J.C., Laugks U., Zheng S., de Jong A.W.M., Koning R.I., Agard D.A., Grünewald K., Koster A.J., Snijder E.J., Bárcena M. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle // *Science*. 2020. Vol.369, Iss.6509. P.1395–1398. <https://doi.org/10.1126/science.abd3629>

22. Strating J.R., van Kuppeveld F.J. Viral rewiring of cellular lipid metabolism to create membranous replication compartments // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2017. Vol.47, Iss.3. P.24–33. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.02.005>

23. Zhang Z., He G., Filipowicz N.A., Randall G., Belov G.A., Kopek B.G., Wang X. Host Lipids in Positive-Strand RNA Virus Genome Replication // *Front. Microbiol.* 2019. Vol.10. Article number: 286. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00286>

24. Müller C., Hardt M., Schwudke D., Neuman B.W., Pleschka S., Ziebuhr J. Inhibition of Cytosolic Phospholipase A2 α Impairs an Early Step of Coronavirus Replication in Cell Culture // *J. Virol.* 2018. Vol.92, Iss.4. Article number: e01463-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01463-17>

25. Wolff G., Melia C.E., Snijder E.J., Bárcena M. Double-Membrane Vesicles as Platforms for Viral Replication // *Trends Microbiol.* 2020. Vol.28, Iss.12. P.1022–1033. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.009>

26. Deevska G.M., Nikolova-Karakashian M.N. The expanding role of sphingolipids in lipid droplet biogenesis // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2017. Vol.1862, Iss.10(Pt B). P.1155–1165. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.07.008>

27. Dias S.S.G., Soares V.C., Ferreira A.C., Sacramento C.Q., Fintelman-Rodrigues N., Temerozo J.R., Teixeira L., Nunes da Silva M.A., Barreto E., Mattos M., de Freitas C.S., Azevedo-Quintanilha I.G., Manso P.P.A., Miranda M.D., Siqueira M.M., Hottz E.D., Pão C.R.R., Bou-Habib D.C., Barreto-Vieira D.F., Bozza F.A., Souza T.M.L., Bozza P.T. Lipid droplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators // *PLoS Pathog.* 2020. Vol.16, Iss.12. Article number: 1009127. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009127>

28. Pagliari F., Marafioti M.G., Genard G., Candeloro P., Viglietto G., Seco J., Tirinato L. ssRNA Virus and Host Lipid Rearrangements: Is There a Role for Lipid Droplets in SARS-CoV-2 Infection? // *Front. Mol. Biosci.* 2020. Vol.7. Article number: 5789641347. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.578964>

29. Tizaoui C. Ozone: A Potential Oxidant for COVID-19 Virus (SARS-CoV-2) // *Ozone: Science & Engineering*. 2020. Vol.42, Iss.5. P.378–385. <https://doi.org/10.1080/01919512.2020.1795614>

30. Yan B., Chu H., Yang D., Sze K.H., Lai P.M., Yuan S., Shuai H., Wang Y., Kao R.Y., Chan J.F., Yuen K.Y. Characterization of the Lipidomic Profile of Human Coronavirus-Infected Cells: Implications for Lipid Metabolism Remodeling upon Coronavirus Replication // *Viruses*. 2019. Vol.11, Iss.1. Article number: 73. <https://doi.org/10.3390/v11010073>

31. Pagliari F., Marafioti M.G., Genard G., Candeloro P., Viglietto G., Seco J., Tirinato L. ssRNA Virus and Host Lipid Rearrangements: Is There a Role for Lipid Droplets in SARS-CoV-2 Infection? // *Front. Mol. Biosci.* 2020. Vol.7. Article number: 578964. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.578964>

32. Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, Iss.10. Article number: 3544. <https://doi.org/10.3390/ijms21103544>

33. Moreau R.A., Nyström L., Whitaker B.D., Winkler-Moser J.K., Baer D.J., Gebauer S.K., Hicks K.B. Phytosterols

and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses // *Prog. Lipid Res.* 2018. Vol.70. P.35–61. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.04.001>

34. Yan B., Zou Z., Chu H., Chan G., Tsang J.O., Lai P.M., Yuan S., Yip C.C., Yin F., Kao R.Y., Sze K.H., Lau S.K., Chan J.F., Yuen K.Y. Lipidomic Profiling Reveals Significant Perturbations of Intracellular Lipid Homeostasis in Enterovirus-Infected Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol.20, Iss.23. Article number: 5952. <https://doi.org/10.3390/ijms20235952>

35. Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020. Vol.76, Iss.11. P.1501–1504. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02941-w>

36. Hammock B.D., Wang W., Gilligan M.M., Panigrahy D. Eicosanoids: The Overlooked Storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? // *Am. J. Pathol.* 2020. Vol.190, Iss.9. P.1782–1788. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.06.010>

37. Das U.N. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? // *Arch. Med. Res.* 2020. Vol.51, Iss.3. P.282–286. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.03.004>

38. Soliman S., Faris M.E., Ratemi Z., Halwani R. Switching Host Metabolism as an Approach to Dampen SARS-CoV-2 Infection // *Ann. Nutr. Metab.* 2020. Vol.76, Iss.5. P.297–303. <https://doi.org/10.1159/000510508>

39. Toelzer C., Gupta K., Yadav S.K.N., Borucu U., Davidson A.D., Kavanagh Williamson M., Shoemark D.K., Garzoni F., Stauffer O., Milligan R., Capin J., Mulholland A.J., Spatz J., Fitzgerald D., Berger I., Schaffitzel C. Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein // *Science.* 2020. Vol.370, Iss.6517. P.725–730. <https://doi.org/10.1126/science.abd3255>

40. Iddir M., Brito A., Dingo G., Fernandez Del Campo S.S., Samouda H, La Frano M.R., Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis // *Nutrients.* 2020. Vol.12, Iss.6. Article number: 1562. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>

41. Edser C. Surfactants versus COVID-19 // *Focus on Surfactants.* 2020. Vol.2020, Iss.7. P.1–2. <https://doi.org/10.1016/j.fos.2020.09.001>

42. Ghaffari S., Roshanravan N., Tutunchi H., Ostadrahimi A., Pouraghaei M., Kafil B. Oleylethanolamide, A Bioactive Lipid Amide, as A Promising Treatment Strategy for Coronavirus/COVID-19 // *Arch. Med. Res.* 2020. Vol.51, Iss.5. P.464–467. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.006>

43. Gelfand E.W. Importance of the leukotriene B₄-BLT1 and LTB₄-BLT2 pathways in asthma // *Semin. Immunol.* 2017. Vol.1, Iss.33. P.44–51. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.005>

44. Gautier-Veyret E., Bäck M., Arnaud C., Belaïdi E., Tamisier R., Lévy P., Arnol N., Perrin M., Pépin J.L., Stanke-Labesque F. Cysteinyl-leukotriene pathway as a new therapeutic target for the treatment of atherosclerosis related to obstructive sleep apnea syndrome // *Pharmacol. Res.* 2018. Vol.134, Iss.7. P.311–319. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.014>

45. Göbel T., Diehl O., Heering J., Merk D., Angioni C., Wittmann S.K., Buscato E., Kottke R., Weizel L., Schader T., Maier T.J. Zafirlukast is a dual modulator of human soluble epoxide hydrolase and peroxisome proliferator-activated receptor γ // *Front. Pharmacol.* 2019. Vol.10, Iss.4. P.263–269. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00263>

46. Lazarinis N., Bood J., Gomez C., Kolmert J., Lantz A.S., Gyllfors P., Davis A., Wheelock C.E., Dahlén S.E., Dahlén B. Leukotriene E₄ induces airflow obstruction and mast cell activation through the cysteinyl leukotriene type 1 receptor // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol.142, Iss.4. P.1080–1089. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.024>

47. Davino-Chiovatto J.E., Oliveira-Junior M.C., MacKenzie B., Santos-Dias A., Almeida-Oliveira A.R., Aquino-Junior J.C., Brito A.A., Rigonato-Oliveira N.C., Damaceno-Rodrigues N.R., Oliveira A.P., Silva A.P. Montelukast, leukotriene inhibitor, reduces LPS-induced acute lung inflammation and human neutrophil activation // *Arch. Bronconeumol.* 2019. Vol.55, Iss.11. P.573–580. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.05.003>

48. Le Bel M., Brunet A., Gosselin J. Leukotriene B₄, an endogenous stimulator of the innate immune response against pathogens // *J. Innate Immun.* 2014. Vol.6, Iss.2. P.159–168. <https://doi.org/10.1159/000353694>

49. Schwerd T., Twigg S.R., Aschenbrenner D., Manrique S., Miller K.A., Taylor I.B., Capitani M., McGowan S.J., Sweeney E., Weber A., Chen L. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis // *J. Exp. Med.* 2017. Vol.214, Iss.9. P.2547–2562. <https://doi.org/10.1084/jem.20161810>

50. Kong M., Zhang H., Cao X., Mao X., Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19 // *Epidemiol. Infect.* 2020. Vol.148. Article number: e139. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001557>

51. Copertino D.C., Duarte R.R., Powell T.R., de Mulder Rougvié M., Nixon D.F. Montelukast drug activity and potential against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93, Iss.1. P.187–189. <https://doi.org/10.1002/jmv.26299>

52. Brash A.R. Arachidonic acid as a bioactive molecule // *J. Clin. Invest.* 2018. Vol.107, Iss.4. P.1339–1345. <https://doi.org/10.1172/JCI13210>

53. Pompéia C., Lopes L.R., Miyasaka C.K., Procópio J., Sannomiya P., Curi R. Effect of fatty acids on leukocyte function // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2020. Vol.33, Iss.1. P.1255–1268. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000001100001>

54. Beck R., Bertolino S., Abbot S.E., Aaronson P.I., Smirnov S.V. Modulation of arachidonic acid release and membrane fluidity by albumin in vascular smooth muscle and endothelial cells // *Circ. Res.* 2018. Vol.83, Iss.5. P.923–931.

<https://doi.org/10.1161/01.RES.83.9.923>

55. Spencer A.G., Woods J.W., Arakawa T., Singer I.I., Smith W.L. Subcellular localization of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by immunoelectron microscopy // *J. Biol. Chem.* 2018. Vol.273, Iss.25. P.9886–9893. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.16.9886>

56. Robb C.T., Goepf M., Rossi A.G., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19 // *Br. J. Pharmacol.* 2020. Vol.177, Iss.21, P.4899–4920. <https://doi.org/10.1111/bph.15206>

57. FitzGerald G.A. Misguided drug advice for COVID-19 // *Science.* 2020. Vol.80, Iss.367. Article number: 1434. <https://doi.org/10.1126/science.abb8034>

58. Savard M., Bélanger C., Tremblay M.J., Dumais N., Flamand L., Borgeat P., Gosselin J. EBV suppresses prostaglandin e 2 biosynthesis in human monocytes // *J. Immunol.* 2019. Vol.164, Iss.2. P.6467–6473. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6467>

59. Janelle M.E., Gravel A., Gosselin J., Tremblay M.J., Flamand L. Activation of monocyte cyclooxygenase-2 gene expression by human herpesvirus 6: role for cyclic AMP-responsive element-binding protein and activator protein-1 // *J. Biol. Chem.* 2017. Vol.27, Iss.6. P.30665–30674. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203041200>

REFERENCES

1. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395(10223):470–473. [https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9)

2. Gualdoni G.A., Mayer K.A., Kapsch A.M. Rhinovirus induces an anabolic reprogramming in host cell metabolism essential for viral replication. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2018; 115(30): E7158–E7165. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.180052511>

3. Yuan S., Chu H., Chan J.F., Ye Z.W., Wen L., Yan B., Lai P.M., Tee K.M., Huang J., Chen D., Li C., Zhao X., Yang D., Chiu M.C., Yip C., Poon V.K., Chan C.C., Sze K.H., Zhou J., Chan I.H., Yuen K.Y. SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target. *Nat. Commun.* 2019; 10(1):120. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08015-x>

4. Ketter E., Randall G. Virus Impact on Lipids and Membranes. *J. Virol.* 2015; 89(20):10359–10370. <https://doi.org/doi:10.1128/JVI.01225-15>

5. Pattnaik G.P., Chakraborty H. Cholesterol: A key player in membrane fusion that modulates the efficacy of fusion inhibitor peptides. *Vitam. Horm.* 2021; 117:133–155. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2021.06.003>

6. Fernández-Oliva A., Ortega-González P., Risco C. Targeting host lipid flows: Exploring new antiviral and antibiotic strategies. *Cell. Microbiol.* 2019; 21(3):e12996. <https://doi.org/10.1111/cmi.12996>

7. Shen B., Yi X., Sun Y., Bi X., Du J., Zhang C., Quan S., Zhang F., Sun R., Qian L., Ge W., Liu W., Liang S., Chen H., Zhang Y., Li J., Xu J., He Z., Chen B., Wang J., Yan H., Zheng Y., Wang D., Zhu J., Kong Z., Kang Z., Liang X., Ding X., Ruan G., Xiang N., Cai X., Gao H., Li L., Li S., Xiao Q., Lu T., Zhu Y., Liu H., Chen H., Guo T. Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. *Cell* 2020; 182(1):59–72.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>

8. Hu X., Chen D., Wu L., He G., Ye W. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou. *Lancet* 2020; 29(342):1167–1173. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3544826>

9. Wei X., Zeng W., Su J. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J. Clin. Lipidol.* 2020; 14(3):297–304. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.008>

10. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

11. Alketbi E. H., Hamdy R., El-Kabalawy A., Juric V., Pignitter M., A. Mosa K., Almehtdi A. M., El-Keblawy A.A., Soliman S. Lipid-based therapies against SARS-CoV-2 infection. *Rev. Med. Virol.* 2021; 31(5):1–13. <https://doi.org/10.1002/rmv.2214>

12. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. *Ann. Anat.* 2016; 208:146–150. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.08.003>

13. Raschetti R., Centorrino R., Letamendia E., Benachi A., Marfaing-Koka A., De Luca D. Estimation of early life endogenous surfactant pool and CPAP failure in preterm neonates with RDS. *Respir Res.* 2019; 20(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1040-z>

14. Agudelo C.W., Samaha G., Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01278-8>

15. Guo H., Huang M., Yuan Q., Wei Y., Gao Y., Mao L., Gu L., Tan Y. W., Zhong Y., Liu D., Sun S. The Important Role of Lipid Raft-Mediated Attachment in the Infection of Cultured Cells by Coronavirus Infectious Bronchitis Virus Beaudette Strain. *PLoS One* 2017; 12(1):e0170123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170123>

16. Sturley S. L., Rajakumar T., Hammond N., Higaki K., Márka Z., Márka S., Munkacsy A. B. Potential COVID-19 therapeutics from a rare disease: weaponizing lipid dysregulation to combat viral infectivity. *J. Lipid Res.* 2020; 61(7):972–

982. <https://doi.org/10.1194/jlr.R120000851>

17. Regen S.L. The Origin of Lipid Rafts. *Biochemistry* 2020; 59(49):4617–4621. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.0c00851>

18. Santos-Beneit F., Raškevičius V., Skeberdis V.A., Bordel S. A metabolic modeling approach reveals promising therapeutic targets and antiviral drugs to combat COVID-19. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):11982. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91526-3>

19. Wei C., Wan L., Yan Q., Wang X., Zhang J., Yang X., Zhang Y., Fan C., Li D., Deng Y., Sun J., Gong J., Yang X., Wang Y., Wang X., Li J., Yang H., Li H., Zhang Z., Wang R., Du P., Zong Y., Yin F., Zhang W., Wang N., Peng Y., Lin H., Feng J., Qin C., Chen W., Gao Q., Zhang R., Cao Y., Zhong H. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nat. Metab.* 2020; 2(12):1391–1400. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00324-0>

20. Yang N., Han-Ming S. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16(10):1724–1731. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45498>

21. Wolff G., Limpens R.W.A.L., Zevenhoven-Dobbe J.C., Laugks U., Zheng S., de Jong A.W.M., Koning R.I., Agard D.A., Grünwald K., Koster A.J., Snijder E.J., Bárcena M. A molecular pore spans the double membrane of the coronavirus replication organelle. *Science* 2020; 369(6509):1395–1398. <https://doi.org/10.1126/science.abd3629>

22. Strating J.R., van Kuppeveld F.J. Viral rewiring of cellular lipid metabolism to create membranous replication compartments. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2017; 47(3):24–33. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2017.02.005>

23. Zhang Z., He G., Filipowicz N.A., Randall G., Belov G.A., Kopek B.G., Wang X. Host Lipids in Positive-Strand RNA Virus Genome Replication. *Front. Microbiol.* 2019; 10:286. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00286>

24. Müller C., Hardt M., Schwudke D., Neuman B.W., Pleschka S., Ziebuhr J. Inhibition of Cytosolic Phospholipase A2 α Impairs an Early Step of Coronavirus Replication in Cell Culture. *J. Virol.* 2018; 92(4):e01463–17. <https://doi.org/10.1128/JVI.01463-17>

25. Wolff G., Melia C.E., Snijder E.J., Bárcena M. Double-Membrane Vesicles as Platforms for Viral Replication. *Trends Microbiol.* 2020; 28(12):1022–1033. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.009>

26. Deevska G.M., Nikolova-Karakashian M.N. The expanding role of sphingolipids in lipid droplet biogenesis. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 2017; 1862(10 Pt B):1155–1165. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2017.07.008>

27. Dias S.S.G., Soares V.C., Ferreira A.C., Sacramento C.Q., Fintelman-Rodrigues N., Temerozo J.R., Teixeira L., Nunes da Silva M.A., Barreto E., Mattos M., de Freitas C.S., Azevedo-Quintanilha I.G., Manso P.P.A., Miranda M.D., Siqueira M.M., Hottz E.D., Pão C.R.R., Bou-Habib D.C., Barreto-Vieira D.F., Bozza F.A., Souza T.M.L., Bozza P.T. Lipid droplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators. *PLoS Pathog.* 2020; 16(12):e1009127. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009127>

28. Pagliari F., Marafioti M.G., Genard G., Candeloro P., Viglietto G., Seco J., Tirinato L. ssRNA Virus and Host Lipid Rearrangements: Is There a Role for Lipid Droplets in SARS-CoV-2 Infection? *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7:578964. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.578964>

29. Tizaoui C. Ozone: A Potential Oxidant for COVID-19 Virus (SARS-CoV-2). *Ozone: Science & Engineering* 2020; (42)5:378–385. <https://doi.org/10.1080/01919512.2020.1795614>

30. Yan B., Chu H., Yang D., Sze K.H., Lai P.M., Yuan S., Shuai H., Wang Y., Kao R.Y., Chan J.F., Yuen K.Y. Characterization of the Lipidomic Profile of Human Coronavirus-Infected Cells: Implications for Lipid Metabolism Remodeling upon Coronavirus Replication. *Viruses* 2019; 11(1):73. <https://doi.org/10.3390/v11010073>

31. Pagliari F., Marafioti M.G., Genard G., Candeloro P., Viglietto G., Seco J., Tirinato L. ssRNA Virus and Host Lipid Rearrangements: Is There a Role for Lipid Droplets in SARS-CoV-2 Infection? *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7:578964. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.578964>

32. Abu-Farha M., Thanaraj T.A., Qaddoumi M.G., Hashem A., Abubaker J., Al-Mulla F. The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10):3544. <https://doi.org/10.3390/ijms21103544>

33. Moreau R.A., Nyström L., Whitaker B.D., Winkler-Moser J.K., Baer D.J., Gebauer S.K., Hicks K.B. Phytosterols and their derivatives: Structural diversity, distribution, metabolism, analysis, and health-promoting uses. *Prog. Lipid Res.* 2018; 70:35–61. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2018.04.001>

34. Yan B., Zou Z., Chu H., Chan G., Tsang J.O., Lai P.M., Yuan S., Yip C.C., Yin F., Kao R.Y., Sze K.H., Lau S.K., Chan J.F., Yuen K.Y. Lipidomic Profiling Reveals Significant Perturbations of Intracellular Lipid Homeostasis in Enterovirus-Infected Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(23):5952. <https://doi.org/10.3390/ijms20235952>

35. Hoxha M. What about COVID-19 and arachidonic acid pathway? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2020; 76(11):1501–1504. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02941-w>

36. Hammock B.D., Wang W., Gilligan M.M., Panigrahy D. Eicosanoids: The Overlooked Storm in Coronavirus Disease 2019(COVID-19)? *Am. J. Pathol.* 2020; 190(9):1782–1788. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.06.010>

37. Das U.N. Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? *Arch. Med. Res.* 2020; 51(3):282–286. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.03.004>

38. Soliman S., Faris M.E., Ratemi Z., Halwani R. Switching Host Metabolism as an Approach to Dampen SARS-CoV-2 Infection. *Ann. Nutr. Metab.* 2020; 76(5):297–303. <https://doi.org/10.1159/000510508>
39. Toelzer C., Gupta K., Yadav S.K.N., Borucu U., Davidson A.D., Kavanagh Williamson M., Shoemark D.K., Garzoni F., Stauffer O., Milligan R., Capin J., Mulholland A.J., Spatz J., Fitzgerald D., Berger I., Schaffitzel C. Free fatty acid binding pocket in the locked structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Science* 2020; 370(6517):725–730. <https://doi.org/10.1126/science.abd3255>
40. Iddir M., Brito A., Dingeo G., Fernandez Del Campo S.S., Samouda H, La Frano M.R., Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020;12(6):1562. <https://doi.org/10.3390/nu12061562>
41. Edser C. Surfactants versus COVID-19. *Focus on Surfactants* 2020; 2020(7):1–2. <https://doi.org/10.1016/j.fos.2020.09.001>
42. Ghaffari S., Roshanravan N., Tutunchi H., Ostadrahimi A., Pouraghaei M., Kafil B. Oleoylethanolamide, A Bioactive Lipid Amide, as A Promising Treatment Strategy for Coronavirus/COVID-19. *Arch. Med. Res.* 2020; 51(5):464–467. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.006>
43. Gelfand E.W. Importance of the leukotriene B4-BLT1 and LTB4-BLT2 pathways in asthma. *Semin. Immunol.* 2017; 33:44–51. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.08.005>
44. Gautier-Veyret E., Bäck M., Arnaud C., Belaïdi E., Tamisier R., Lévy P., Arnol N., Perrin M., Pépin J.L., Stanke-Labesque F. Cysteinyl-leukotriene pathway as a new therapeutic target for the treatment of atherosclerosis related to obstructive sleep apnea syndrome. *Pharmacol. Res.* 2018; 134:311–319. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.014>
45. Göbel T., Diehl O., Heering J., Merk D., Angioni C., Wittmann S.K., Buscato E., Kottke R., Weizel L., Schader T., Maier T.J. Zafirlukast is a dual modulator of human soluble epoxide hydrolase and peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Front. Pharmacol.* 2019; 10:263. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00263>
46. Lazarinis N., Bood J., Gomez C., Kolmert J., Lantz A.S., Gyllfors P., Davis A., Wheelock C.E., Dahlén S.E., Dahlén B. Leukotriene E4 induces airflow obstruction and mast cell activation through the cysteinyl leukotriene type 1 receptor. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142(4):1080–1089. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.024>
47. Davino-Chiovatto J.E., Oliveira-Junior M.C., MacKenzie B., Santos-Dias A., Almeida-Oliveira A.R., Aquino-Junior J.C., Brito A.A., Rigonato-Oliveira N.C., Damaceno-Rodrigues N.R., Oliveira A.P., Silva A.P. Montelukast, leukotriene inhibitor, reduces LPS-induced acute lung inflammation and human neutrophil activation. *Arch. Bronconeumol. (Engl. Ed.)*. 2019; 55(11):573–580. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.05.003>
48. Le Bel M., Brunet A., Gosselin J. Leukotriene B4, an endogenous stimulator of the innate immune response against pathogens. *J. Innate Immun.* 2014; 6(2):159–168. <https://doi.org/10.1159/000353694>
49. Schwerd T., Twigg S.R., Aschenbrenner D., Manrique S., Miller K.A., Taylor I.B., Capitani M., McGowan S.J., Sweeney E., Weber A., Chen L. A biallelic mutation in IL6ST encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J. Exp. Med.* 2017; 214(9):2547–2562. <https://doi.org/10.1084/jem.20161810>
50. Kong M., Zhang H., Cao X., Mao X., Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol. Infect.* 2020; 148:e139. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001557>
51. Copertino D.C., Duarte R.R., Powell T.R., de Mulder Rougvié M., Nixon D.F. Montelukast drug activity and potential against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2021; 93(1):187–189. <https://doi.org/10.1002/jmv.26299>
52. Brash A.R. Arachidonic acid as a bioactive molecule. *J. Clin. Invest.* 2019; 107(11):1339–1345. <https://doi.org/10.1172/JCI13210>
53. Pompéia C., Lopes L.R., Miyasaka C.K., Procópio J., Sannomiya P., Curi R. Effect of fatty acids on leukocyte function. *Braz. J. Med Biol. Res.* 2020; 33(11):1255–1268. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2000001100001>
54. Beck R., Bertolino S., Abbot S.E., Aaronson P.I., Smirnov S.V. Modulation of arachidonic acid release and membrane fluidity by albumin in vascular smooth muscle and endothelial cells. *Circ. Res.* 2018; 83(9):923–931. <https://doi.org/10.1161/01.RES.83.9.923>
55. Spencer A.G., Woods J.W., Arakawa T., Singer I.I., Smith W.L. Subcellular localization of prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by immunoelectron microscopy. *J. Biol. Chem.* 2018; 273(16):9886–9893. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.16.9886>
56. Robb C.T., Goepf M., Rossi A.G., Yao C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177(21):4899–4920. <https://doi.org/10.1111/bph.15206>
57. FitzGerald G.A. Misguided drug advice for COVID-19. *Science* 2020; 367(6485):1434. <https://doi.org/10.1126/science.abb8034>
58. Savard M., Bélanger C., Tremblay M.J., Dumais N., Flamand L., Borgeat P., Gosselin J. EBV suppresses prostaglandin e 2 biosynthesis in human monocytes. *J. Immunol.* 2019; 164(12):6467–6473. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6467>
59. Janelle M.E., Gravel A., Gosselin J., Tremblay M.J., Flamand L. Activation of monocyte cyclooxygenase-2 gene

expression by human herpesvirus 6: role for cyclic AMP-responsive element-binding protein and activator protein-1. *J. Biol. Chem.* 2017; 277(34):30665–30674. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203041200>

Информация об авторах:

Иван Алексеевич Сinyaкин, лаборант-исследователь лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

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

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

Наталья Александровна Смирнова, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия»; e-mail: dr.smirnova@bk.ru

Author information:

Ivan A. Sinyakin, Research Assistant 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; Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: sinyakin.ivan2016@yandex.ru

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

Natalia A. Smirnova, Postgraduate Student, Amur State Medical Academy; e-mail: dr.smirnova@bk.ru

Поступила 10.02.2022
Принята к печати 24.02.2022

Received February 10, 2022
Accepted February 24, 2022

УДК 616-036.2-053.2"SARS-CoV-2"

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-119-131

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.А.Лазарева, Г.П.Евсеева, С.В.Супрун, О.А.Лебедько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Во время первой волны пандемии COVID-19 имелась ограниченная и недостаточно качественная информация о роли детей в передаче SARS-CoV-2. К началу августа 2020 года были опубликованы некоторые данные подтвержденных случаев передачи вируса от детей, при этом не было четких доказательств того, что частота передачи вируса от детей выше, чем у взрослых. С начала пандемии дети составили 18,4% от общего числа зарегистрированных заболевших, а на начало января 2022 года – 25,5% от общего числа случаев COVID-19. Большинство новых случаев заболевания приходится на омикрон-штамм. Даже при прогнозируемом в целом менее тяжелом заболевании в результате заражения детей омикроном врачи опасаются, что в ближайшие недели в больницы может быть госпитализировано больше детей, учитывая постоянно увеличивающееся число случаев инфицирования вирусом. Данные о риске заражения SARS-CoV-2 среди детей по сравнению с взрослыми необходимы для информирования о рисках COVID-19 и стратегий профилактики, включая политику вакцинации детей против COVID-19. **Цель.** Отобразить данные литературы, содержащей обзор исследований о путях передачи коронавирусной инфекции у детей, проанализировать особенности вертикального пути передачи. **Материалы и методы.** Осуществлен анализ публикаций, содержащих данные исследований случаев и особенностей передачи заболевания COVID-19 у детей, в том числе от матери к плоду. **Результаты.** В настоящее время в зарубежных источниках отмечается несколько вариантов путей передачи SARS-CoV-2 у детей. Инфицирование SARS-CoV-2 во время беременности может влиять на ее исход, течение родов и рождение потенциально инфицированного ребенка. **Заключение.** Данные о риске заражения и возможных путях передачи SARS-CoV-2 у детей, включая вертикальный путь передачи, необходимы для улучшения способов профилактики, в том числе иммунопрофилактики беременных женщин и детей.

Ключевые слова: COVID-19, омикрон-штамм SARS-CoV-2, пути передачи коронавирусной инфекции, дети..

SOME FEATURES OF THE TRANSMISSION OF COVID-19 INFECTION IN THE CHILD POPULATION (REVIEW)

М.А.Lazareva, G.P.Evseeva, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko

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

SUMMARY. Introduction. During the first wave of the pandemic COVID-19, there was limited and poor quality information on the contribution of children to the transmission of SARS-CoV-2. By early August 2020, several confirmed cases of transmission from children had been published, with no clear evidence that the frequency of transmission from children is higher than that of adults. Since the beginning of the pandemic, children have accounted for 18.4% of the total number of registered cases, and at the beginning of January 2022, 25.5% of the total number of COVID-19 cases. Most of the new cases of the disease are Omicron strains. Even with the predicted generally less severe illness resulting from

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., Лебедько О.А. Некоторые особенности передачи инфекции COVID-19 в детской популяции (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.119–131. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-119-131

For citation:

Lazareva M.A., Evseeva G.P., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Some features of the transmission of COVID-19 infection in the child population (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):119–131 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-119-131

Omicron infection in children, doctors fear that more children may be hospitalized in the coming weeks, given the ever-increasing number of cases of infection with the virus. Data on the risk of SARS-CoV-2 infection among children compared with adults is needed to inform COVID-19 risks and prevention strategies, including COVID-19 childhood vaccination policy. **Aim.** To display literature data containing a review of studies on the transmission of coronavirus infection in children; to analyze the features of the vertical transmission route. **Materials and methods.** An analysis was made of publications containing data from studies of cases and features of the transmission of COVID-19 disease in children, including from mother to child. **Results.** Currently, foreign sources note several options for the transmission of SARS-CoV-2 in children. SARS-CoV-2 infection during pregnancy may affect pregnancy outcome, delivery, and the birth of a potentially infected baby. **Conclusion.** Data on the risk of infection and possible routes of transmission of SARS-CoV-2 in children, including vertical transmission, are needed to improve prevention methods, including immunization of pregnant women and children.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2 Omicron, SARS-CoV-2 transmission routes, children.

COVID-19 на современном этапе

Прошло всего 2 года с тех пор, когда в конце 2019 года в Китайской Народной Республике, городе Ухань, началась вспышка новой коронавирусной инфекции, получившей название COVID-19, и международный комитет по таксономии вирусов классифицировал возбудителя нового заболевания как SARS-CoV-2. Но уже в декабре 2021 года многие страны мира накрыла пятая волна пандемии коронавируса. Южная Африка 25 ноября объявила об обнаружении нового варианта атипичной пневмонии COVID-19 (B.1.1.529) [1]. В течение трех дней после выявления первого генома вируса Всемирная организация здравоохранения определила его как вариант «Омикрон». В течение трех недель вирус Омикрон был идентифицирован в 87 странах [2]. Контагиозность этого штамма оказалась намного выше ранее существовавших вариаций и, как следствие, количество ежедневных заражений по всему миру растет по экспоненте [3]. Такого количества инфицированных SARS-CoV-2 не наблюдалось с самого начала пандемии. Так, в Дании, европейской стране с высоким потенциалом тестирования, высоким охватом вакцинацией и ограниченным естественным иммунитетом от инфекции SARS-CoV-2, произошло быстрое распространение омикрона, несмотря на ранние и всеобъемлющие меры общественного здравоохранения [4].

Вариант омикрона (B.1.1.529) SARS-CoV-2 не появился из доминирующих вариантов вируса прошлого года. Установлено, что омикрон-штамм содержит более 50 мутаций по сравнению с тем, что есть у референсного типового варианта коронавируса, который исходно возник в Ухане. Дополнительные мутации не являются производной от дельта-штамма, который привел к двум вспышкам в России летом и осенью 2021 года. Таким образом, Омикрон – совершенно независимый вариант вируса, он наиболее тесно связан со штаммами SARS-CoV-2, которые были секвенированы в середине 2020 года. Существует три основные теории появления вируса. Первая, что Омикрон циркулировал в течение нескольких месяцев в популяции, где секвенирование было редким, а поездки строго ограничены. Вторая теория заключается в том, что популяция животных заразилась вирусом, который мути-

ровал, а затем инфекция распространилась на людей. Теория, получившая наибольшее распространение, предполагает инфекцию SARS-CoV-2 у человека, иммунная система которого нарушена. В норме, если иммунная система человека не повреждена, обычно требуется 10-14 дней, чтобы элиминировать SARS-CoV-2. Но в организме людей с иммуносупрессией вирус может задержаться, вероятно, на несколько месяцев, не разрушаясь нейтрализующими антителами [5].

На сегодняшний день пока неизвестно, приводит ли вариант вируса Омикрон к более тяжелому течению болезни, а также к большему количеству госпитализаций и, в конечном счете, смертей. На основании тех данных, что есть сейчас, делать такие выводы рано. Омикрон-штамм отличается повышенной контагиозностью. Если больной с дельта-штаммом мог заразить в среднем 6-8 людей, то при заражении омикроном контагиозность достигает 9-13 человек. Вирус стремительно распространился сначала в Великобритании, затем в континентальной Европе и в США. Сейчас начинается вспышка в России, связанная как раз с тем, что вирус Омикрон вытесняет дельта-штамм. Цифры заражаемости бьют все рекорды: в США миллионы людей в день выявляются с положительными результатами ПЦР-тестов. Несмотря на это, количество смертей не увеличивается, а остается на том же уровне, а вероятность летального исхода заражения омикроном составляет где-то 0,1-0,2% (то есть одна смерть на тысячу заболевших). У дельта-штамма такая вероятность была ближе к 1% в мире, а в России, если верить официальной статистике – к 3%. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что показатели госпитализации и смертности не зависят от уровня инфицирования во время циркуляции омикрон-штамма [6].

Исследователи подсчитали, что вероятность повторного заражения омикроном в 10 раз выше, чем у дельта-штамма. По некоторым данным, новым вариантом инфекции SARS-CoV-2 чаще заражаются переболевшие и привитые, хотя заболевание у них протекает без тяжелых осложнений и смертельных исходов [7, 8]. Течение болезни от легкой до умеренной степени предполагает, что полная вакцинация с последующей бустерной дозой все еще обеспечивает хорошую защиту от тяжелого заболевания, вызванного омикроном. Од-

нако исследователи не могут исключить отдаленные последствия COVID-19 [9].

Особенности передачи COVID-19 у детей и подростков

В начале пандемии многие исследователи отмечали, что дети болеют достоверно реже, с менее выраженной клинической симптоматикой, а госпитализация требовалась в небольшом проценте случаев [10–12]. На ранних стадиях эпидемии многие дети, инфицированные SARS-CoV-2, были из семейного очага. Впервые 3 февраля 2020 года прозвучало сообщение о локальном кластере, который свидетельствовал о передаче инфекции внутри семьи [13, 14]. Первым педиатрическим пациентом с подтвержденной COVID-19 инфекцией был ребенок 6 месяцев, проживающий в Сингапуре. Младенец заболел в семье, где оба родителя были инфицированы SARS-CoV-2. Заболевание у ребенка протекало бессимптомно [15].

В Уханьской детской больнице (Китай), предназначенной для лечения инфицированных SARS-CoV-2 детей в возрасте до 16 лет, были проанализированы данные мазков из носоглотки и зева у пациентов, контактировавших со взрослыми с наличием подтвержденной COVID-19 инфекции. Из 1391 ребенка, обследованного и протестированного с 28 января по 26 февраля 2020 года, у 171 (12,3%) был подтвержден SARS-CoV-2. Исследования показали, что 86% всех ранних инфекций COVID-19 у детей в Китае были, скорее всего, не диагностированными [16–19].

Основной путь передачи инфекции COVID-19 – воздушно-капельный при кашле, чихании, дыхании или пении. Механизмы передачи омикрон-штамма такие же, как у предыдущих штаммов, то есть через мельчайшие капельки жидкости, выделяемые из носа и рта больного, которые попадают на слизистые окружающих. Исследователи из Канзасского государственного университета установили, что SARS-CoV-2 можно выявить в течение 21 дня в выделениях из носа, слюне, мокроте, слезах, крови, моче. Муконазальный секрет, мокрота и слюна являются основными источниками передачи SARS-CoV-2 от взрослого к ребенку. В грудном молоке и фекалиях SARS-CoV-2 выявляется в течение 24 часов [20].

Другой путь передачи – контакт с инфицированными вирусом поверхностями, где патоген может сохраняться в течение нескольких дней [21]. Доза вируса, которая вызывает инфекцию у детей, может быть получена в результате кратковременного, но интенсивного воздействия высокой концентрации вируса (внутри семьи) или после многократного воздействия меньшей дозы (школа, дополнительные занятия и т.п.) в течение более длительного времени. Период контактированности может быть немного дольше для штамма Омикрон и Дельта-варианта, в среднем за 1-2 дня до появления симптомов, и сохраняться до 7 дней после появления симптомов. Человек может быть источни-

ком заражения для окружающих уже в первые сутки после инфицирования омикрон-штаммом. Период заразности у детей может быть короче [22].

Авторы отмечали высокую частоту передачи SARS-CoV-2 при домашних контактах, где вероятность заражения была одинаковой у детей и взрослых (55 и 72%, соответственно, $p=0,14$), при этом у детей реже развивается симптоматическое заболевание (46 и 68%, соответственно, $p=0,06$). Мытье рук более 5 раз в день снижало риск заражения (52,8% против 76,9%, $p=0,04$) [23].

Со временем, по мере увеличения общей передачи, изменилась доля случаев COVID-19 у детей. N.Bundle et al. представили данные о том, что с января 2021 года дети начали составлять все большую долю зарегистрированных случаев заболевания и госпитализаций [24]. По состоянию на октябрь 2021 года, инфекции SARS-CoV-2 были зарегистрированы среди 512 613 детей и подростков в Израиле (~33% от всех случаев COVID-19). На возрастную группу 5-11 лет приходилось около 43% (223 850) инфицированных детей и подростков, а по состоянию на декабрь 2021 года дети и подростки в возрасте до 18 лет составляли более 50% подтвержденных случаев заболевания [25].

Возможно, ранее у детей было диагностировано меньше случаев, что привело к потенциальному занижению отчетности из-за ограниченных возможностей первоначального тестирования. Клинически проявление инфекции SARS-CoV-2 у детей полностью бессимптомное (до 90%), либо протекает в легкой или средней степени тяжести. Исследования свидетельствуют, что бессимптомная или малосимптомная передача играет важную роль в распространении вируса в сообществе и 10-20% людей могут быть источником передачи вируса для 80% контактных лиц [26]. На ранних стадиях пандемии COVID-19 дети, по-видимому, не были ключевыми переносчиками SARS-CoV-2, и сообщалось, что передача от детей была низкой, но последние исследования, показали, что доля случаев COVID-19 у детей возросла [27].

Многие школы приняли меры по ограничению распространения вируса SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, включая закрытие школ. Таким образом, роль, которую дети, посещающие начальную школу, могут играть в передаче SARS-CoV-2, остается недостаточно изученной. Во время первой эпидемической волны COVID-19 показатели передачи SARS-CoV-2 в образовательных учреждениях Нового Южного Уэльса были низкими [28]. Однако Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) сообщил о нескольких крупномасштабных вспышках COVID-19 в школах [29]. Вспышка в средней школе в Иерусалиме показала массовую передачу COVID-19 после открытия школы. Возвращение учащихся в свои классы после двухмесячного закрытия на фоне сильной жары с повышением температуры до 40°C и выше привело к тому, что школьники практически не соблю-

дали меры предосторожности, такие как ношение масок и физическое дистанцирование, однако в этих случаях нельзя исключить передачу инфекции внутри семейного очага [30].

Реконструкция вспышки показала, что большинство случаев передачи инфекции произошло внутри школы. Эти данные свидетельствуют о том, что дети могут играть большую роль в передаче SARS-CoV-2, чем предполагалось ранее. Исследование, включавшее 63 ребенка и 118 взрослых, не выявило существенных различий между количеством детей и взрослых, у которых был положительный результат теста на инфекцию SARS-CoV-2, при этом дети значительно чаще страдали бессимптомным течением по сравнению с взрослыми (46% против 13%) [31].

С появлением нового варианта SARS-CoV-2 Омикрон число госпитализаций инфицированных детей растет во многих странах мира. В ряде европейских стран и в США педиатрические реанимации переполнены детьми младшего возраста с омикрон-штаммом. Это может быть связано с тем, что Омикрон научился «заходить» в клетки напрямую, без взаимодействия с клеточной протеазой TMPRSS2 [32], наличие которой характерно для взрослых. Предыдущие штаммы для проникновения в клетки должны были не только встретиться с ангиотензинпревращающим ферментом АПФ2, но использовать TMPRSS2, однако омикрону протеаза не требуется, поэтому он легче инфицирует детей. Учитывая, что большинство детей не вакцинированы, то распространение омикрон-штамма коронавируса среди детей ожидаемо возрастет [33].

К сожалению, последствия перенесенной коронавирусной инфекции иногда протекают более тяжело, чем само заболевание. Постковидный синдром может быть представлен в виде сниженного иммунитета, нарушений микробной флоры, поражения печени. Очень тяжело протекает мультивоспалительный синдром, который развивается через несколько месяцев после перенесенного COVID-19, представляя серьезную опасность для жизни пациента. Один из самых неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции – развитие Kawasaki-подобного синдрома, который протекает с поражением коронарных сосудов сердца [34].

Имеются данные о том, что COVID-19 может оказывать долгосрочное воздействие на детей, в том числе с бессимптомными и малосимптомными проявлениями, что свидетельствует о необходимости принятия педиатрами мер по снижению воздействия пандемии на здоровье детей [35].

Особенности вертикальной передачи SARS-CoV-2

При анализе предыдущих эпидемий, вызванных многочисленными вирусными инфекциями, отмечено, что инфицированность ими, как правило, приводила к неблагоприятным акушерским исходам, включая материнскую заболеваемость и смертность, перинатальные

инфекции [36].

Помимо возможных последствий инфекции COVID-19 для беременной женщины и плода, серьезные опасения вызывает влияние вируса на неонатальный исход [37]. Особое внимание заслуживает течение COVID-19 во время беременности и возможная передача инфекции от матери к ребенку до, во время и после родов [38–40].

В начале эпидемии было зарегистрировано 2 случая неонатальной инфекции SARS-CoV-19. В одном случае младенцу был поставлен диагноз на 17-й день жизни, он находился в тесном контакте с подтвержденным случаем инфекции SARS-CoV-2 у матери. Во втором было обнаружено заражение новорожденного SARS-CoV-19 через 36 часов после родов. У обоих младенцев не было прямых доказательств вертикальной передачи, поскольку вирусное тестирование не было своевременно проведено [41, 42].

Анализ течения беременности у 874 беременных женщин, перенесших COVID-19, показал, что во время первого триместра беременности инфекция протекала в легкой форме: всего было исследовано 54 женщины, у 70% из них инфекция протекала бессимптомно, а у 30% были выявлены слабые симптомы. Напротив, у беременных женщин, инфицированных в третьем триместре (71 женщина), было меньше бессимптомных случаев (52%), легкие симптомы установлены у 43,5% и пневмония – у 4,5% беременных. У 14% беременных женщин были обнаружены антитела к коронавирусу [43, 44].

Данные, свидетельствующие о возможности вертикального пути передачи вируса, противоречивы. Так, в ретроспективном исследовании 9 женщин с COVID-19-ассоциированной пневмонией в третьем триместре беременности, которые были госпитализированы в больницу Чжуннань Уханьского университета, города Ухань (Китай) с 20 по 31 января 2020 года, SARS-CoV-2 не был обнаружен ни в амниотической жидкости, ни в пуповинной крови, ни в грудном молоке матери [45].

Однако в статье L.K.Zeng et al. [46] сообщается, что среди 33 новорожденных матерей с COVID-19 у трех появились респираторные симптомы в первые дни жизни и положительный результат на COVID-19 на 2 день после родов. Авторы считают, что поскольку во время родов были проведены строгие процедуры инфекционного контроля и профилактики, вполне вероятно, что источники SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях новорожденных были материнского происхождения.

Согласно данным Национальной комиссии здравоохранения Китая, до 20 февраля 2020 года было зарегистрировано три неонатальных случая. У первого новорожденного в течение трех дней наблюдались лихорадка и кашель, а у второго – насморк и рвота в течение одной недели. У самого младшего ребенка, которому был поставлен диагноз в возрасте 30 часов, после рождения от инфицированной матери наблю-

дался респираторный дистресс-синдром, но не было лихорадки [47].

Вызывают интерес случаи рождения здоровых новорожденных детей путем операции кесарева сечения от женщин, переносивших COVID-19 в момент беременности и родоразрешения. У новорожденного ПЦР-мазок из носоглотки, амниотической жидкости и плаценты не выявил РНК вируса SARS-CoV-2, в том числе через 10 дней. Хотя в другом исследовании сообщалось о рождении путем операции кесарева сечения инфицированного новорожденного, у которого на 6 день диагностирована пневмония, выявлен положительный ПЦР мазок на COVID-19-инфекцию [48].

Кроме того, нами проведен анализ литературы с целью выявления возможного вертикального пути передачи у 38 беременных женщин с COVID-19. Материнской смертности среди этих женщин не зафиксировано. Важно отметить, что не было зарегистрировано подтвержденных случаев внутриутробной передачи SARS-CoV-2 от матерей с COVID-19 к их детям. Все протестированные неонатальные образцы, в том числе в некоторых случаях плацента, по результатам ПЦР на коронавирусную инфекцию дали отрицательный результат [49–51].

В настоящее время имеются данные в виде небольшого когортного исследования о беременных, прошедших вакцинацию. Вакцинопрофилактика не показала вредного воздействия на плод, и, кроме того, выявлено формирование иммунного ответа у женщины и передачу материнских антител через плаценту и в грудное молоко, что может обеспечить пассивный иммунитет против SARS-CoV-2 у новорожденных после вакцинации матери мРНК-вакцинами [52, 53]. Защитные антитела были зарегистрированы в пуповинной крови через 15 дней после первой материнской вакцинации мРНК [54].

Заключение

Таким образом, COVID-19 у большинства детей, протекает бессимптомно или имеет легкие симптомы, и подавляющее большинство пациентов выздоравливает без последствий. Омикрон намного чаще, чем предыдущие штаммы, заражает молодых людей и детей. Хотя большинство заболевших переносят инфекцию в легкой форме, особенности нового варианта вируса способствуют не только более быстрому распространению его среди людей, но и более частому поражению бронхолегочной системы. Таким образом, необходимо более серьезное отношение к передаче и инфицированию омикрон-штаммом у детей, по сравнению с предыдущими штаммами вируса [55]. Появляются данные о выявлении новых вариантов омикрона, получивших название B.1.1.529, BA.1, BA.2 и BA.3. Чем более заразен вирус, тем больше вероятность его распространения, и чем больше детей заразится омикрон-штаммом, тем выше риск развития тяжелой болезни у большего числа пациентов. Последний вы-

явленный вариант коронавируса – Омикрон, заставил ученых задуматься о создании иммунной защиты не только для подростков, но и для малышей. В ЮАР, где впервые был обнаружен этот штамм, среди заболевших около 20% – дети в возрасте до 9 лет. Прививка от COVID-19 уменьшает процент больных со среднетяжелым и тяжелым течением, а также снижает частоту появления осложнений после коронавирусной инфекции. Несмотря на общее увеличение числа детских госпитализаций во время дельта-волны, в Израиле наблюдалось снижение числа госпитализаций среди подростков в возрасте 16–18 лет по сравнению с третьей волной пандемии. Авторы объясняют это благотворным эффектом иммунизации против COVID-19 в этой возрастной группе [56].

В настоящее время доказана высокая эффективность вакцины против инфекции SARS-CoV-2. Непривитые пациенты с большей вероятностью заражаются по сравнению с вакцинированными людьми [57]. Вакцины снижают риск заражения практически при любом пути передачи [58]. Вакцинация является защитой от циркулирующих штаммов COVID-19, в том числе и от штаммов Дельта и Омикрон [59]. В настоящее время известно, что некоторые вакцинированные люди могут заразиться SARS-CoV-2, но они составляют небольшую долю от общей вакцинированной популяции. Передача от невакцинированных больных является более важным фактором распространения, в том числе среди детей [60].

В России сейчас зарегистрирована прививка от новой коронавирусной инфекции для детей – вакцина «Спутник М», предназначенная для подростков от 12 до 17 лет. В настоящее время во многих странах детей вакцинируют в возрасте от 5 лет и разрабатывают вакцины для применения с 2 лет [61].

Несмотря на то, что был проведен систематический и всесторонний поиск путей передачи инфекции у детей раннего возраста, эпидемия продолжает быстро распространяться, и возможна неполная идентификация случаев. На текущий момент исследователи не исключают вертикальной передачи от матери к плоду, поэтому крайне важно проводить обследование беременных женщин и осуществлять строгие меры инфекционного контроля, карантин инфицированных матерей и тщательный мониторинг новорожденных, подверженных риску COVID-19. Кроме того, по мере разработки вакцины против COVID-19 следует решить вопрос о необходимости вакцинации беременных женщин.

Нынешняя вспышка COVID-19 остается серьезной и определена ВОЗ как чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение. SARS-CoV-2 очень заразен. Хотя число зарегистрированных педиатрических пациентов на данный момент невелико, но дети уязвимы для инфекции практически в одинаковом процентном соотношении, как и взрослые. Понимание клинических

проявлений COVID-19 во всех группах населения, в том числе у младенцев и детей младшего возраста, имеет большое значение для эффективности мер профилактики.

Конфликт интересов

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

кацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. South African Institute for Communicable Diseases (NICD) Division of the National Health Laboratory Service. New COVID-19 variant detected in South Africa. New COVID-19 variant detected in South Africa. URL: <https://www.nicd.ac.za/new-covid-19-variant-detected-in-south-africa>
2. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. Geneva: WHO, 2021. URL: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
3. Viana R., Moyo S., Amoako D.G., Tegally H., Scheepers C., Althaus C.L., Anyaneji U.J., Bester P.A., Boni M.F., Chand M., Choga W.T., Colquhoun R., Davids M., Deforche K., Doolabh D., du Plessis L., Engelbrecht S., Everatt J., Giandhari J., Giovanetti M. et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa // Nature. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04411-y>
4. Espenhain L., Funk T., Overvad M., Edslev S.M., Fonager J., Ingham A.C., Rasmussen M., Madsen S.L., Espersen C.H., Sieber R.N., Stegger M., Gunalan V., Wilkowski B., Larsen N.B., Legarth R., Cohen A.S., Nielsen F., Lam J.U.H., Lavik K.E., Karakis M. et al. Epidemiological characterisation of the first 785 SARS-CoV-2 Omicron variant cases in Denmark, December 2021 // Euro Surveill. 2021. Vol.26, Iss.50. Article number: 2101146. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2021.26.50.2101146>
5. Burki T. The origin of SARS-CoV-2 variants of concern // Lancet Infect. Dis. 2022. Vol.22, Iss.2. P.174–175. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00015-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00015-9)
6. Madhi S.A., Kwatra G., Myers J.E., Jassat W., Dhar N., Mukendi C.K., Nana A.J., Blumberg L., Welch R., Ngo-riima-Mabhena N., Mutevedzi P.C. South African Population Immunity and Severe Covid-19 with Omicron Variant // medRxiv. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.12.20.21268096>
7. Brandal L.T., MacDonald E., Lamprini V., Ravlo T., Lange H., Naseer U., Feruglio S., Bragstad K., Hungnes O., Ødeskaug L.E., Hagen F., Hanch-Hansen K.E., Lind A., Watle S.V., Taxt A.M., Johansen M., Vold L., Aavitsland P., Nygård K., Madslien E.H. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021 // Euro Surveill. 2021. Vol.26, Iss.50. Article number: 16. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>
8. Pulliam J.R.C., van Schalkwyk C., Govender N., von Gottberg A., Cohen C., Groome M.J., Dushoff J., Mlisana K., Moultrie H. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa // medRxiv. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.11.11.21266068>
9. Kuhlmann C., Mayer C.K., Claassen M., Maponga T., Burgers W.A., Keeton R., Riou C., Sutherland A.D., Suliman T., Shaw M.L., Preiser W. Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine booster dose // Lancet. 2022. Vol.399, Iss.10325. P.625–626. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00090-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00090-3)
10. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. 2020. Vol.323, Iss.13. P.1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
11. 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, Iss.6. e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
12. Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Галянт О.И., Козлов В.К., Лебедько 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>
13. Ministry of Health Singapore. Confirmed cases of local transmission of novel coronavirus infection in Singapore. URL: <https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/confirmed-cases-of-local-transmission-of-novel-coronavirus-infection-in-singapore>
14. 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, Iss9. P.2469–2479. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa556>
15. Kam K.Q., Yung C.F., Cui L., Lin Tzer Pin R., Mak T.M., Maiwald M., Li J., Chong C.Y., Nadua K., Woon Hui Tan N., Thoon K.C. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load // Clin. Infect. Dis. 2020. Vol.71, Iss.15. P.847–849. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>

16. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y.Y., Qu J, Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G. SARS-CoV-2 Infection in Children // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.382. P.1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
17. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? // *Acta Paediatr.* 2020. Vol.109, Iss.6. P.1082–1083. <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
18. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., MD J.Z., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol.395, Iss.10223. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
19. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Therapies for High-Risk, Nonhospitalized Patients With Mild to Moderate COVID-19 (Accessed on January 05, 2022). URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-therapies-for-high-risk-nonhospitalized-patients/>
20. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
21. Kwon T., Gaudreault N., Richt J. Seasonal stability of SARS-CoV-2 in biological fluids // *bioRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.07.438866>
22. Costa R., Bueno F, Albert E., Torres I., Carbonell-Sahuquillo S., Barrés-Fernández A., Sánchez D., Padrón C., Colomina J., Carreño M.I.L., Bretón-Martínez J.R., Martínez-Costa C., Navarro D. Upper respiratory tract SARS-CoV-2 RNA loads in symptomatic and asymptomatic children and adults // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol.27, Iss.12. Article number: 1858. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.001>
23. Xie W., Chen Z., Wang Q., Song M., Cao Y., Wang L., Pan C.Q. Infection and disease spectrum in individuals with household exposure to SARS - CoV - 2: A family cluster cohort study // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93, Iss.5. P.3033–3046. <https://doi.org/10.1002/jmv.26847>
24. Bundle N., Dave N., Pharris A., Spiteri G., Deogan C., Suk J.E. COVID-19 trends and severity among symptomatic children aged 0–17 years in 10 European Union countries, 3 August 2020 to 3 October 2021 // *Euro Surveill.* 2021. Vol.26. Iss.50. Article number: 16. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101098>
25. Stein M., Ashkenazi-Hoffnung L., Greenberg D., Dalal I., Livni G., Chapnick G., Stein-Zamir C., Ashkenazi S., Hecht-Sagie L., Grossman Z. The Burden of COVID-19 in Children and Its Prevention by Vaccination: A Joint Statement of the Israeli Pediatric Association and the Israeli Society for Pediatric Infectious Diseases // *Vaccines.* 2022. Vol.10, Iss.1. Article number: 81. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010081>
26. Fang F.C., Benson C.A., Del Rio C., Edwards K.M., Fowler V., Fredricks D., Limaye A., Murray B., Naggie S., Pappas P., Patel R., Paterson D., Pegues D., Petri W., Schooley R. COVID-19-lessons Learned and Questions Remaining // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol.72, Iss.12. P.2225–2240. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1654>
27. Clyne B., Jordan K., Ahern S., Walsh K.A., Byrne P., Carty P.G., Drummond L., O'Brien K.K., Smith S.M., Harrington P., Ryan M., O'Neill M. Transmission of SARS-CoV-2 by children: a rapid review, 30 December 2019 to 10 August 2020 // *Euro Surveill.* 2022. Vol.27. Iss.5. Article number: 2001651. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.5.2001651>
28. Macartney K., Quinn H.E., Pillsbury A.J., Koirala A., Deng L., Winkler N., Katelaris A.L., O'Sullivan M.V.N., Dalton C., Wood N. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study // *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020. Vol.4. Iss.11. P.807–816. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30251-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30251-0)
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission. Stockholm: ECDC; 2020. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>
30. Stein-Zamir C., Abramson N., Shoob H., Libal E., Bitan M., Cardash T., Cayam R., Miskin I. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020 // *Euro Surveill.* 2020. Vol.25. Iss.29. Article number: 2001352. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001352>
31. Meuris C., Kremer C., Geerinck A., Locque M., Bruyère O., Defêche J., Meex C., Hayette M., Duchene L., Dellot P., Azarzar S., Maréchal N., Sauvage A., Fripiat F., Giot J., Léonard P., Fombellida K., Moutschen M., Durkin K., Artesi M., Bours V., Faes C., Hens N., Darcis G. Transmission of SARS-CoV-2 After COVID-19 Screening and Mitigation Measures for Primary School Children Attending School in Liège, Belgium // *JAMA Netw. Open.* 2021. Vol.4. Iss.10. Article number: e2128757. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28757>
32. Bestle D., Heindl M.R., Limburg H., Lam van T.V., Pilgram O., Moulton H., Stein D.A., Hards K., Eickmann M., Dolnik O., Rohde C., Becker S., Klenk H., Garten W., Steinmetzer T., Böttcher-Friebertshäuser E. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation and spread of SARS2 CoV-2 in human airway epithelial cells and provide promising drug targets // *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.042085>
33. Баранова А. Lenta.ru. URL: <https://lenta.ru/news/2022/02/04/dobicha/> (дата обращения: 04.02.2022)
34. Miller F., Nguyen V., Navaratnam A.M., Shrotri M., Kovar J., Hayward A.C., Fragaszy E., Aldridge R.W., Hardelid

- P. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: Evidence from a household cohort study in England and Wales // medRxiv. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.28.21257602>
35. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A., Valentini P. Preliminary Evidence on Long COVID in children // medRxiv. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21250375>
36. Schwartz D.A. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes // Arch. Pathol. Lab. Med. 2020. Vol.7, Iss.144. P.799–805. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
37. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies // Matern. Child Nutr. 2020. Vol.3, Iss.16. Article number: e13010. <https://doi.org/10.1111/mcn.13010>
38. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A., Wen T.S., Jamieson D.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020. Vol.5, Iss.222. P.415–426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
39. Mullins E., Evans D., Viner R., O'Brien P., Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020. Vol.55, Iss.5. P.586–592. <https://doi.org/10.1002/uog.22014>
40. The Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. 2022. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/>
41. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10226. P.760–762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
42. Schwartz D.A. COVID-19, SARS-CoV-2 and Pregnancy: Does the Past Predict the Present? // ContagionLive. 2020. URL: <https://www.contagionlive.com/news/covid19-sarscov2-and-pregnancy-does-the-past-predict-the-present>
43. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 5» (утв. Минздравом России от 28 декабря 2021 г.). URL: https://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_291221-5.pdf
44. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn // JAMA. 2020. Vol.18, Iss.323. P.1846–1848. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
45. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hou W., Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records // Lancet. 2020. Vol.10226, Iss.395. P.809–815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
46. Zeng L.K., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., Zhou W. Neonatal early-onset infections with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China // JAMA Pediatr. 2020. Vol.7, Iss.174. P.722–725. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>
47. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. Коронавирус и беременность, информация для женщин во время периода гестации, родов и послеродового периода. URL: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/ru/koronavirus-i-bereinnost-informaciya-dlya-zhenshchin-vo-vremya-perioda-gestacii-rodov-i>
48. Govind A., Essien S., Karthikeyan A., Fakokunde A., Janga D., Yoong W., Nakhosteen A. Re: Novel Coronavirus COVID-19 in late pregnancy: Outcomes of first nine cases in an inner city London hospital // Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020. Vol.251. P.272–274. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.004>
49. Suhren J.T., Meinardus A., Hussein K., Schaumann N. Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern // Placenta. 2022. Vol.117. P.72–77. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.010>
50. Juan J., Gil M.M., Rong Z., Zhang Y., Yang H., Poon L.C. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2020. Vol.1, Iss.56. P. 15-27. <https://doi.org/10.1002/uog.22088>
51. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Med. Res. 2020. Vol.1, Iss.25. Article number: 39. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>
52. Kharbanda E.O., Haapala J., DeSilva M. Vazquez-Benitez G., Vesco K., Naleway A.L., Lipkind H.S. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. JAMA. 2021. Vol.326, Iss.16. P.1629–1631. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494>
53. Zauche L.H., Wallace B., Smoots A.N., Olson C., Oduyebo T., Shin Y. Kim, Petersen E.E., Ju J., Beauregard J., Wilcox A., Rose C., Meaney-Delman D., Ellington S. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion // N. Engl. J. Med. 2021. Vol.385, Iss.16. P.1533–1535. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113891>
54. Beharier O., Plitman Mayo R., Raz T., Sacks K.N., Schreiber L., Suissa-Cohen Y., Chen R., Gomez-Tolub R., Hadar E., Gabbay-Benziv R., Moshkovich Y.J., Biron-Shental T., Shechter-Maor G., Farladansky-Gershnel S., Yitzhak Sela H., Benyamini-Raischer H., Sela N., Goldman-Wohl D., Shulman Z., Many A., Barr H., Yagel S., Neeman M., Kovo

- M.. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine // *J. Clin. Invest.* 2021. Vol.131, Iss.13. Article number: e150319. <https://doi.org/10.1172/JCI150319>
55. Bhattacharyya R.P., Hanage W.P. Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant // *N. Engl. J. Med.* 2022. Vol.386, Iss.7. Article number: e14. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2119682>
56. Stein M., Ashkenazi-Hoffnung L., Greenberg D., Dalal I., Livni G., Chapnick G., Stein-Zamir C., Ashkenazi S., Hecht-Sagie L., Grossman Z. The Burden of COVID-19 in Children and Its Prevention by Vaccination: A Joint Statement of the Israeli Pediatric Association and the Israeli Society for Pediatric Infectious Diseases // *Vaccines*. 2022. Vol.10, Iss.1. Article number: 81. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010081>
57. Kang M., Xin H., Yuan J., Ali ST., Liang Z., Zhang J., Hu T., Eric H. Lau Y., Zhang Y., Zhang M., Cowling B.J., Li Y., Wu P. Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China // *medRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261991>
58. Richterman A, Meyerowitz EA, Cevik M. Indirect protection by reducing transmission: ending the pandemic with SARS-CoV-2 vaccination // *Open Forum Infect. Dis.* 2022 Vol.9, Iss.2. Article number: ofab259. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab259>
59. Fowlkes A., Gaglani M., Groover K., Thiese M., Tyner H., Ellingson K., Cohorts H. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among frontline workers before and during B.1.617.2 (Delta) variant predominance – eight U.S. locations, December 2020–August 2021 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021. Vol.70, Iss.34. P.1167–1169. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e4>
60. Kumar V.J., Sowpati D.T., Munigela A., Banu S., Siva A.B., Sasikala M., Notalapati C., Kulkarni A., Mukherjee P., Zaveri L. Clinical outcomes in vaccinated individuals hospitalized with Delta variant of SARS-CoV-2 // *medRxiv*. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.13.21260417>
61. AAP. Analysis of data series titled “COVID -19 Vaccinations in the United States, Jurisdiction” as of February 2, 2022. URL: <https://www.aap.org>

REFERENCES

1. South African Institute for Communicable Diseases (NICD) Division of the National Health Laboratory Service. New COVID-19 variant detected in South Africa. New COVID-19 variant detected in South Africa. Available at: <https://www.nicd.ac.za/new-covid-19-variant-detected-in-south-africa>
2. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. Geneva: WHO; 2021. Available at: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
3. Viana R., Moyo S., Amoako D.G., Tegally H., Scheepers C., Althaus C.L., Anyaneji U.J., Bester P.A., Boni M.F., Chand M., Choga W.T., Colquhoun R., Davids M., Deforche K., Doolabh D., du Plessis L., Engelbrecht S., Everatt J., Giandhari J., Giovanetti M., Hardie D., Hill V., Hsiao N.Y., Iranzadeh A., Ismail A., Joseph C., Joseph R., Koopile L., Kosakovsky Pond S.L., Kraemer M.U.G., Kuate-Lere L., Laguda-Akingba O., Lesetedi-Mafoko O., Lessells R.J., Lockman S., Lucaci A.G., Maharaj A., Mahlangu B., Maponga T., Mahlakwane K., Makatini Z., Marais G., Maruapula D., Masupu K., Matshaba M., Mayaphi S., Mbhele N., Mbulawa M.B., Mendes A., Mlisana K., Mnguni A., Mohale T., Moir M., Moruisi K., Mosepele M., Motsatsi G., Motswaledi M.S., Mphoyakgosi T., Msomi N., Mwangi P.N., Naidoo Y., Ntuli N., Nyaga M., Olubayo L., Pillay S., Radibe B., Ramphal Y., Ramphal U., San J.E., Scott L., Shapiro R., Singh L., Smith-Lawrence P., Stevens W., Strydom A., Subramoney K., Tebeila N., Tshiabula D., Tsui J., van Wyk S., Weaver S., Wibmer C.K., Wilkinson E., Wolter N., Zarebski A.E., Zuze B., Goedhals D., Preiser W., Treurnicht F., Venter M., Williamson C., Pybus O.G., Bhiman J., Glass A., Martin D.P., Rambaut A., Gaseitsiwe S., von Gottberg A., de Oliveira T. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04411-y>
4. Espenhain L., Funk T., Overvad M., Edslev S.M., Fonager J., Ingham A.C., Rasmussen M., Madsen S.L., Espersen C.H., Sieber R.N., Stegger M., Gunalan V., Wilkowski B., Larsen N.B., Legarth R., Cohen A.S., Nielsen F., Lam J.U.H., Lavik K.E., Karakis M., Spiess K., Marving E., Nielsen C., Wiid S.C., Bybjerg-Grauholm J., Olsen S.S., Jensen A., Krause T.G., Müller L. Epidemiological characterisation of the first 785 SARS-CoV-2 Omicron variant cases in Denmark, December 2021. *Euro Surveill.* 2021; 26(50):2101146. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2021.26.50.2101146>
5. Burki T. The origin of SARS-CoV-2 variants of concern. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(2):174–175. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00015-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00015-9)
6. Madhi S.A., Kwatra G., Myers J.E., Jassat W., Dhar N., Mukendi C.K., Nana A.J., Blumberg L., Welch R., Ngo-ima-Mabhena N., Mutevedzi P.C. South African Population Immunity and Severe Covid-19 with Omicron Variant. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.12.20.21268096>
7. Brandal L.T., MacDonald E., Lamprini V., Ravlo T., Lange H., Naseer U., Feruglio S., Bragstad K., Hungnes O., Ødeskaug L.E., Hagen F., Hanch-Hansen K.E., Lind A., Watle S.V., Tøxt A.M., Johansen M., Vold L., Aavitsland P., Nygård K., Madslie E.H. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill.* 2021; 26(50):16. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>

8. Pulliam J.R.C., van Schalkwyk C., Govender N., von Gottberg A., Cohen C., Groome M.J., Dushoff J., Mlisana K., Moultrie H. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.11.11.21266068>
9. Kuhlmann C., Mayer C.K., Claassen M., Maponga T., Burgers W.A., Keeton R., Riou C., Sutherland A.D., Suliman T., Shaw M.L., Preiser W. Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine booster dose. *Lancet* 2022; 399(10325):625–626. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00090-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00090-3)
10. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
11. 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>
12. Evseeva G.P., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Galyant O.I., Kozlov V.K., Lebedko O.A. [COVID-19 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>
13. Ministry of Health Singapore. Confirmed cases of local transmission of novel coronavirus infection in Singapore. Available at: <https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/confirmed-cases-of-local-transmission-of-novel-coronavirus-infection-in-singapore>
14. 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>
15. Kam K.Q., Yung C.F., Cui L., Lin Tzer Pin R, Mak T.M., Maiwald M., Li J., Chong C.Y., Nadua K., Woon Hui Tan N., Thoon K.C. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(15):847–849. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
16. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y.Y., Qu J, Zhang W., Wang Y., Bao S., Li Y., Wu C., Liu H., Liu D., Shao J., Peng X., Yang Y., Liu Z., Xiang Y., Zhang F., Silva R.M., Pinkerton K.E., Shen K., Xiao H., Xu S., Wong G. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:1663–1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
17. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr.* 2020; 109(6):1082–1083. <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
18. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., MD J.Z., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
19. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Therapies for High-Risk, Nonhospitalized Patients With Mild to Moderate COVID-19 (Accessed on January 05, 2022). Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-therapies-for-high-risk-nonhospitalized-patients/>
20. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
21. Kwon T., Gaudreault N., Richt J. Seasonal stability of SARS-CoV-2 in biological fluids. *bioRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.04.07.438866>
22. Costa R., Bueno F., Albert E., Torres I., Carbonell-Sahuquillo S., Barrés-Fernández A., Sánchez D., Padrón C., Colomina J., Carreño M.I.L., Bretón-Martínez J.R., Martínez-Costa C., Navarro D. Upper respiratory tract SARS-CoV-2 RNA loads in symptomatic and asymptomatic children and adults. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 12(27):1858. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.001>
23. Xie W., Chen Z., Wang Q., Song M., Cao Y., Wang L., Pan C.Q. Infection and disease spectrum in individuals with household exposure to SARS - CoV - 2: A family cluster cohort study. *J. Med. Virol.* 2021; 93(5):3033–3046. <https://doi.org/10.1002/jmv.26847>
24. Bundle N., Dave N., Pharris A., Spiteri G., Deogan C., Suk J.E. COVID-19 trends and severity among symptomatic children aged 0–17 years in 10 European Union countries, 3 August 2020 to 3 October. *Euro Surveill.* 2021; 26(50):16. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101098>
25. Stein M., Ashkenazi-Hoffnung L., Greenberg D., Dalal I., Livni G., Chapnick G., Stein-Zamir C., Ashkenazi S., Hecht-Sagie L., Grossman Z. The Burden of COVID-19 in Children and Its Prevention by Vaccination: A Joint Statement of the Israeli Pediatric Association and the Israeli Society for Pediatric Infectious Diseases. *Vaccines* 2022; 10(1):81. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010081>
26. Fang F.C., Benson C.A., Del Rio C., Edwards K.M., Fowler V., Fredricks D., Limaye A., Murray B., Naggie S., Pappas P., Patel R., Paterson D., Pegues D., Petri W., Schooley R. COVID-19-lessons Learned and Questions Remaining. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 72(12):2225–2240. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1654>
27. Clyne B., Jordan K., Ahern S., Walsh K.A., Byrne P., Carty P.G., Drummond L., O'Brien K.K., Smith S.M., Har-

- rington P., Ryan M., O'Neill M. Transmission of SARS-CoV-2 by children: a rapid review, 30 December 2019 to 10 August 2020. *Euro Surveill.* 2022; 27(5):2001651. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.5.2001651>
28. Macartney K., Quinn H.E., Pillsbury A.J., Koirala A., Deng L., Winkler N., Katelaris A.L., O'Sullivan M.V.N., Dalton C., Wood N. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health* 2020; 4(11):807–816. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30251-0](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30251-0)
29. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 in children and the role of school settings in COVID-19 transmission. Stockholm: ECDC; 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/children-and-school-settings-covid-19-transmission>
30. Stein-Zamir C., Abramson N., Shoob H., Libal E., Bitan M., Cardash T., Cayam R., Miskin I. A large COVID-19 outbreak in a high school 10 days after schools' reopening, Israel, May 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(29):2001352. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.29.2001352>
31. Meuris C., Kremer C., Geerinck A., Locque M., Bruyère O., Defêche J., Meex C., Hayette M., Duchene L., Dellot P., Azarzar S., Maréchal N., Sauvage A., Fripiat F., Giot J., Léonard P., Fombellida K., Moutschen M., Durkin K., Artesi M., Bours V., Faes C., Hens N., Darcis G. Transmission of SARS-CoV-2 After COVID-19 Screening and Mitigation Measures for Primary School Children Attending School in Liège, Belgium. *JAMA Netw. Open* 2021; 4(10):e2128757. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28757>
32. Bestle D., Heindl M.R., Limburg H., Lam van T.V., Pilgram O., Moulton H., Stein D.A., Hards K., Eickmann M., Dolnik O., Rohde C., Becker S., Klenk H., Garten W., Steinmetzer T., Böttcher-Friebertshäuser E. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation and spread of SARS2 CoV-2 in human airway epithelial cells and provide promising drug targets. *bioRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.042085>
33. Baranova A. Lenta.ru. Available at: <https://lenta.ru/news/2022/02/04/dobicha/> (accessed 04.02.2022) (in Russian).
34. Miller F., Nguyen V., Navaratnam A.M., Shrotri M., Kovar J., Hayward A.C., Fragaszy E., Aldridge R.W., Hardelid P. Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: Evidence from a household cohort study in England and Wales. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.28.21257602>
35. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A., Valentini P. Preliminary Evidence on Long COVID in children. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.01.23.21250375>
36. Schwartz D.A. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020; 7(144):799–805. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
37. Davanzo R., Moro G., Sandri F., Agosti M., Moretti C., Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal & Perinatal Societies. *Matern. Child Nutr.* 2020; 3(16):e13010. <https://doi.org/10.1111/mcn.13010>
38. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A., Wen T.S., Jamieson D.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 5(222):415–426. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
39. Mullins E., Evans D., Viner R., O'Brien P., Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 55(5):586–592. <https://doi.org/10.1002/uog.22014>
40. The Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection and pregnancy. 2022. Available at: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy/covid-19-virus-infection-and-pregnancy/>
41. Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet* 2020; 395(10226):760–762. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30365-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30365-2)
42. Schwartz D.A. COVID-19, SARS-CoV-2 and Pregnancy: Does the Past Predict the Present? *ContagionLive* 2020. Available at: <https://www.contagionlive.com/news/covid19-sarscov2-and-pregnancy-does-the-past-predict-the-present>
43. [Organization of medical care for pregnant women, parturient women, puerperal and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Version 5]. Methodological recommendations (approved by the Ministry of Health of Russia on December 28, 2021). Available at: https://static.consultant.ru/obj/file/doc/minzdrav_291221-5.pdf (in Russian).
44. Dong L., Tian J., He S., Zhu C., Wang J., Liu C., Yang J. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020; 18(323):1846–1848. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
45. Chen H., Guo J., Wang C., Luo F., Yu X., Zhang W., Li J., Zhao D., Xu D., Gong Q., Liao J., Yang H., Hou W., Zhang Y. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 10226(395):809–815. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
46. Zeng L.K., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., Zhou W. Neonatal early-onset infections with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 7(174):722–725. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>
47. Hospital Sant Joan de Déu Barcelona. Coronavirus y embarazo, información para pacientes durante la gestación,

el parto y el posparto [Coronavirus and pregnancy, information for women during gestation, childbirth and the postpartum period]. Available at: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/coronavirus-embarazo-informacion-fiable-para-pacientes-durante-gestacion-parto-posparto>

48. Govind A., Essien S., Karthikeyan A., Fakokunde A., Janga D., Yoong W., Nakhoshteen A. Re: Novel Coronavirus COVID-19 in late pregnancy: Outcomes of first nine cases in an inner city London hospital. *Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 251:272–274. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.05.004>

49. Suhren J.T., Meinardus A., Hussein K., Schaumann N. Meta-analysis on COVID-19-pregnancy-related placental pathologies shows no specific pattern. *Placenta* 2022; 117:72–77. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.10.010>

50. Juan J., Gil M.M., Rong Z., Zhang Y., Yang H., Poon L.C. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020; 1(56):15–27. <https://doi.org/10.1002/uog.22088>

51. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Med. Res.* 2020; 1(25):39. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>

52. Kharbanda E.O., Haapala J., DeSilva M. Vazquez-Benitez G., Vesco K., Naleway A.L., Lipkind H.S.. Spontaneous Abortion Following COVID-19 Vaccination During Pregnancy. *JAMA* 2021; 326(16):1629–1631. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15494>

53. Zauche L.H., Wallace B., Smoots A.N., Olson C., Oduyebo T., Shin Y Kim, Petersen E.E., Ju J., Beauregard J., Wilcox A., Rose C., Meaney-Delman D., Ellington S. Receipt of mRNA Covid-19 Vaccines and Risk of Spontaneous Abortion. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(16):1533–1535. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113891>

54. Beharier O., Plitman Mayo R., Raz T., Sacks K.N., Schreiber L., Suissa-Cohen Y., Chen R., Gomez-Tolub R., Hadar E., Gabbay-Benziv R., Moshkovich Y.J., Biron-Shental T., Shechter-Maor G., Farladansky-Gershnel S., Yitzhak Sela H., Benyamini-Raischer H., Sela N., Goldman-Wohl D., Shulman Z., Many A., Barr H., Yagel S., Neeman M., Kovo M.. Efficient maternal to neonatal transfer of antibodies against SARS-CoV-2 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *J. Clin. Invest.* 2021; 131(13):e150319. <https://doi.org/10.1172/JCI150319>

55. Bhattacharyya R.P., Hanage W.P. Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386(7):e14. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2119682>

56. Stein M., Ashkenazi-Hoffnung L., Greenberg D., Dalal I., Livni G., Chapnick G., Stein-Zamir C., Ashkenazi S., Hecht-Sagie L., Grossman Z. The Burden of COVID-19 in Children and Its Prevention by Vaccination: A Joint Statement of the Israeli Pediatric Association and the Israeli Society for Pediatric Infectious Diseases. *Vaccines* 2022; 10(1):81. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010081>

57. Kang M., Xin H., Yuan J., Ali S.T., Liang Z., Zhang J., Hu T., Eric H. Lau Y., Zhang Y., Zhang M., Cowling B.J., Li Y., Wu P. Transmission dynamics and epidemiological characteristics of Delta variant infections in China. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.12.21261991>

58. Richterman A., Meyerowitz E.A., Cevik M. Indirect protection by reducing transmission: ending the pandemic with SARS-CoV-2 vaccination. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9(2):ofab259. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab259>

59. Fowlkes A., Gaglani M., Groover K., Thiese M., Tyner H., Ellingson K., Cohorts H. Effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among frontline workers before and during B.1.617.2 (Delta) variant predominance – eight U.S. locations, December 2020–August 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2021; 70(34):1167–1169. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e4>

60. Kumar V.J., Sowpati D.T., Munigela A., Banu S., Siva A.B., Sasikala M., Nutalapati C., Kulkarni A., Mukherjee P., Zaveri L. Clinical outcomes in vaccinated individuals hospitalized with Delta variant of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.07.13.21260417>

61. AAP. Analysis of data series titled “COVID -19 Vaccinations in the United States, Jurisdiction” as of February 2, 2022. Available at: <https://www.aap.org>

Информация об авторах:

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

Author information:

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

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

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

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: 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, 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.), 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 14.02.2022
Принята к печати 28.02.2022*

*Received February 14, 2022
Accepted February 28, 2022*



ЛЕНШИН
АНАТОЛИЙ
ВАСИЛЬЕВИЧ
(к 80-летию со дня
рождения)

6 февраля 2022 года исполнилось 80 лет Анатолию Васильевичу Леншину, профессору, доктору медицинских наук, Заслуженному врачу Российской Федерации. Анатолий Васильевич широко известен в нашей стране как видный ученый в области рентгенологии и пульмонологии, один из основоположников рентгенофункционального направления в диагностике болезней легких. Большая часть научной и медицинской жизни Анатолия Васильевича связана с Дальневосточным научным центром физиологии и патологии дыхания.

А.В.Леншин родился в городе Хабаровске. В 1966 году окончил Благовещенский государственный медицинский институт. В 1978 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-рентгенологическая характеристика толстой кишки до и после левосторонней резекции, законченной колопластикой».

С 1982 по 1990 гг. работал в НИИ физиологии и патологии дыхания СО АМН СССР руководителем лаборатории клинико-функциональных методов исследования дыхательной системы. Имеет ученое звание старшего научного сотрудника по специальности «Медицинская радиология и рентгенология».

С 1990 по 2005 гг. работал в Амурской государственной медицинской академии доцентом кафедры госпитальной терапии. В 2004 году защитил докторскую диссертацию на тему «Клиническое обоснование методов этапной диагностики регионарной вентиляции легких при заболеваниях органов дыхания».

С 2006 по 2018 гг. Анатолий Васильевич являлся руководителем лаборатории рентгено-функциональных методов исследования дыхательной системы и за-

ведующим отделением лучевой диагностики Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

С 2018 г. по настоящее время – ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

А.В.Леншиным разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методы рентгенофункциональной диагностики заболеваний легких. Предложенная им технология зональной рентгеноденситометрии с применением оригинального аппарата «Денсиграф-2» широко использовалась лечебно-профилактическими учреждениями Дальнего Востока. Разработан и внедрен в клиническую практику комплекс методов диагностики утомления диафрагмальной мышцы при хронической обструктивной болезни легких с применением ультразвукового сканирования диафрагмы, зональной рентгеноденситометрии и структурно-функциональной компьютерной томографии легких, необходимый для оценки прогноза заболевания и эффективности проводимой терапии. Им предложены и обоснованы критерии диагностики дисплазий легких, регионарных вентиляционных нарушений на ранних стадиях хронических заболеваний легких, которые позволили углубить представления о механизме возникновения и развития обструкции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой.

Анатолий Васильевич внедрил в научно-практическую деятельность Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания и в работу 10 ле-

чебно-профилактических учреждений Дальнего Востока современные высокотехнологичные методики диагностики – компьютерную томографию с построением трехмерных реконструкций и выполнением виртуальных исследований, магнитно-резонансную томографию с 3D реконструкцией.

А.В.Леншин – автор более 250 научных и учебно-методических работ, руководства для врачей, соавтор 3 научных монографий, 4 изобретений, 10 методических рекомендаций и учебных пособий. Под его научным руководством защищены 8 кандидатских диссертаций. Его многочисленные ученики успешно работают в научных учреждениях и практическом здравоохранении. По его инициативе проводятся крупные научные форумы, посвященные актуальным проблемам пульмонологии и рентгенологии.

Анатолий Васильевич – член Ученого совета Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания; член объединённого диссертационного совета 99.0.062.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Долгое время Анатолий Васильевич работал главным внештатным специалистом департамента здравоохранения Администрации Амурской области, является сопредседателем областного научно-практического общества лучевых диагностов.

А.В.Леншин неоднократно поощрялся почетными грамотами Президиума СО РАМН и руководства Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания. В 1996 году ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ». Награждён нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (1986), Почетной грамотой Амурского областного Совета народных депутатов (2006), Благодарственным письмом председателя Благовещенской городской Думы (2021). В 2022 году награжден Почетной грамотой Дальневосточного отделения Российской академии наук «За многолетний плодотворный труд на благо отечественной науки, высокие научные результаты, большой личный вклад в развитие фундаментальных и прикладных исследований, и в связи с 80-летним юбилеем».

Талантливый врач, пылкий ученый, человек большой эрудиции, огромного трудолюбия и долга перед избранной профессией, А.В.Леншин встречает свой юбилей полным сил и энергии. Администрация и коллектив учреждения, научные сотрудники и врачи, многочисленные ученики и его последователи, благодарные пациенты от всей души поздравляют Анатолия Васильевича Леншина с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, благополучия, дальнейших плодотворных и творческих успехов в научной и врачебной деятельности.

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.



АНДРИЕВСКАЯ

ИРИНА

АНАТОЛЬЕВНА

**(к 50-летию со дня
рождения)**

25 февраля исполнилось 50 лет Ирине Анатольевне Андриевской – доктору биологических наук, профессору РАН, заведующему лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, известному ученому в области патологической физиологии.

Ирина Анатольевна родилась в городе Благовещенске. В 1994 году окончила естественно-географический факультет Благовещенского государственного педагогического института имени М.И. Калинина. Трудовая деятельность началась с работы школьным учителем.

Настойчивое желание заниматься наукой привели к тому, что в 2001 году Ирина Анатольевна начала работать в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (ДНЦ ФПД) в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, возглавляемой академиком РАН, Заслуженным деятелем науки РФ Михаилом Тимофеевичем Луценко.

За время работы младшим научным сотрудником были изучены вопросы патогенеза герпесвирусной инфекции и ее влияния на нейрогуморально-гормональную регуляцию фетоплацентарного комплекса. В 2004 году была защищена кандидатская диссертация «Морфофункциональная характеристика плаценты при нарушении обмена гормонов и биогенноактивных веществ у беременных с герпесвирусной инфекцией»

в Государственном учреждении «Восточно-Сибирский научный центр Сибирского отделения РАМН» (г. Иркутск). В период с 2005 по 2010 годы И.А. Андриевская курировала научно-исследовательскую работу по изучению функционально-метаболической регуляции кислородного гомеостаза в организме матери и плода при герпесвирусной инфекции, участвовала в разработке и внедрении высокоэффективных способов диагностики нарушений структурно-функциональных свойств, обменных и метаболических процессов в эритроцитах и плаценте при герпесвирусной инфекции в период беременности. В 2011 году защищена докторская диссертация на тему «Механизмы и закономерности развития нарушений морфофункционального состояния плаценты и кислородтранспортной функции периферической крови рожениц и крови пуповины при обострении герпесвирусной инфекции».

На протяжении своей плодотворной научной деятельности И.А. Андриевская занималась проблемами обменных взаимоотношений организма матери и плода при социально-значимых персистирующих инфекциях. Ириной Анатольевной внесен существенный вклад в комплексную оценку состояния нейrogормонов в системе мать-плацента-плод при герпесвирусной инфекции. Под руководством И.А. Андриевской проведено изучение функционально-метаболической регуляции кислородного гомеостаза в организме матери и плода при герпесвирусной инфекции. Впервые установлены наиболее значимые причины, лимитирующие эритропоэз и кислородтранспортную функцию эритроцитов, нарушений морфофункционального состояния эритроцитов и их кислородтранспортных свойств при обострении вирусной инфекции во время беременности.

Ирина Анатольевна возглавляла научно-исследовательскую работу по изучению молекулярно-клеточных процессов функционирования фетоплацентарной системы в условиях кислородной недостаточности при персистирующих вирусных инфекциях. Значимыми являются данные о закономерностях сигналинга через лиганд-рецепторный комплекс, включающий провоспалительные и ростовые факторы, стероидные гормоны и специфические к ним рецепторы в клеточных структурах плаценты при персистирующих инфекциях в период беременности.

Андриевской И.А. разработаны новые высокоэффективные способы диагностики нарушений структурно-функциональных свойств, обменных и метаболических процессов в эритроцитах и плаценте, определены предикторы развития угрозы выкидыша у серопозитивных по цитомегаловирусу женщин. В практику здравоохранения внедрены способы оценки недостаточности фетоплацентарной системы и гемической гипоксии у беременных при персистирующих вирусных инфекциях.

Полученные результаты исследования отражены в 295 научных работах, в том числе в 6 отечественных и 3 зарубежных монографиях, 15 пособиях для врачей и клинических рекомендациях, 156 статьях, из которых 41 – в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus, практические разработки защищены 103 патентами на изобретения Российской Федерации.

Под руководством И.А.Андриевской выполнены одна докторская и 4 кандидатские диссертации, в настоящее время она осуществляет научное руководство тремя аспирантами. С 2019 года совмещает должность заведующего научно-образовательным центром ДНЦ ФПД, организует учебный процесс подготовки аспирантов в ДНЦ ФПД, под её руководством разрабатываются учебные планы и рабочие программы, формируется учебно-методическая база, обеспечивается работа приемных и экзаменационных комиссий.

С 2005 года и по настоящее время И.А.Андриевская – член Ученого совета ДНЦ ФПД, активно участвует в организации и проведении научно-практических мероприятий различного уровня по актуальным проблемам акушерских патологий, регулярно выступает с докладами на российских и международных научных форумах.

Накопленные знания в области патологической физиологии позволяют Ирине Анатольевне плодотворно

работать в составе объединённого диссертационного совета 99.0.062.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Ирина Анатольевна также участвует в работе других специализированных советов учреждений России, являясь оппонентом кандидатских и докторских диссертаций по своей специальности.

Авторитет и широкий кругозор И.А.Андриевской в области патологической физиологии дал возможность стать экспертом РАН и проводить экспертизу научных и научно-технических результатов, полученных с привлечением ассигнований федерального бюджета.

Андриевская И.А., являясь членом редакционной коллегии, принимает активное участие в отборе и подготовке статей для публикации в журнале «Бюллетень физиологии и патологии дыхания»

Ирине Анатольевне присущи целеустремленность, высокая работоспособность, аналитические и организаторские способности, стремление к совершенствованию профессионального мастерства, большая творческая энергия и ответственность за результаты своего дела. За вклад в научно-исследовательскую работу ДНЦ ФПД неоднократно награждалась дипломами, почетными грамотами и благодарностями. За научные достижения международного уровня в области патологической физиологии по вопросам влияния персистирующих вирусных инфекций на формирование фетоплацентарной системы, признанные научным сообществом, активное участие в реализации основных задач и функций РАН, участие в подготовке научных кадров, в 2016 году Андриевской Ирине Анатольевне присвоено звание «Профессор РАН».

Администрация и коллектив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, друзья и коллеги сердечно поздравляют Ирину Анатольевну и желают ей крепкого здоровья, благополучия, дальнейших творческих успехов в научной деятельности.

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.