

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 84

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)
В.К.Козлов, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
О.А.Лебедько, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
Л.Г.Манаков, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пушино)
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 84

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*)
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

- Н.Л.Перельман.* Влияние коморбидной патологии на качество жизни больных бронхиальной астмой..... 8
- Е.В.Магальяс, И.Г.Меньшикова, И.В.Скляр.* Изменение почечного кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием лечения 15
- Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, В.В.Полубарцева, С.В.Пичугина, С.В.Ануреев, С.В.Супрун, О.А.Лебедько.* Показатели функции внешнего дыхания у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких с пневмофиброзом..... 23
- П.Д.Тимкин, Э.А.Тимофеев, Е.А.Бородин.* Модификация лиганда TRPM8..... 32
- С.Л.Леонтьев, Д.О.Михайлова, Е.В.Ануфриева, В.С.Казанцев, К.В.Кузьмин.* Гендерные аспекты распространенности курения среди пациентов с заболеваниями системы кровообращения (по материалам социологического опроса в Свердловской области)..... 37
- Е.А.Игнатьева, А.В.Ильин, Ю.М.Перельман.* Диагностика лёгочного саркоидоза методом компьютерно-томографической денситоволюметрии. 49
- А.В.Кучер, С.В.Ходус, О.Б.Приходько.* Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19..... 63
- А.С.Абулдинов, И.А.Андриевская.* Клинические показатели красной крови у беременных с бактериальной и COVID-19-ассоциированной внебольничными пневмониями..... 70

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- N.L.Perelman.* Impact of comorbid pathology on the quality of life of patients with bronchial asthma
- E.V.Magalyas, I.G.Menshikova, I.V.Sklyar.* Changes in renal blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease under the influence of treatment
- E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, V.V.Polubartseva, S.V.Pichugina, S.V.Anureev, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko.* Indicators of lung function in children with chronic nonspecific lung diseases with pulmonary fibrosis
- P.D.Timkin, E.A.Timofeev, E.A.Borodin.* TRPM8 ligand modification
- S.L.Leontiev, D.O.Mikhailova, E.V.Anufrieva, V.S.Kazantsev, K.V.Kuzmin.* Gender aspects of the prevalence of smoking among patients with diseases of the circulatory system (based on a sociological survey in the Sverdlovsk region)
- E.A.Ignat'eva, A.V.Il'in, J.M.Perelman.* Diagnostics of pulmonary sarcoidosis by the method of computed tomographic densitovolumetry
- A.V.Kucher, S.V.Khodus, O.B.Prikhodko.* Analysis of indicators of endogenous intoxication in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19
- A.S.Abuldinov, I.A.Andrievskaya.* Clinical indicators of red blood in pregnant women with bacterial and COVID-19-associated community-acquired pneumonia

И.В.Жуковец, И.А.Андриевская, Н.А.Кривошекова, Н.А.Смирнова, К.К.Петрова, М.В.Харченко, Д.А.Никачало. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери.. 77

I.V.Zhukovets, I.A.Andrievskaya, N.A.Krivoshchekova, N.A.Smirnova, K.K.Petrova, M.V.Kharchenko, D.A.Nikachalo. First effects of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health and expected reproductive losses

И.Н.Гориков. Механизмы регуляции кровотока в маточных артериях при формировании хронической плацентарной недостаточности, обусловленной обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации..... 86

I.N.Gorikov. Mechanisms of blood flow regulation in the uterine arteries during the formation of chronic placental insufficiency caused by exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of gestation

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

SELECTED REPORTS

А.И.Михайловский, В.В.Войцеховский, Т.А.Лучникова. Влияние жидкостей для электронных сигарет на дыхательную систему человека. Клиническое наблюдение пациента с EVALI..... 93

A.I. Mikhailovskiy, V.V.Voytsekhovskiy, T.A.Luchnikova. Influence of liquids for electronic cigarettes on the human respiratory system. Clinical observation of a patient with EVALI

ОБМЕН ОПЫТОМ

EXPERIENCE EXCHANGE

А.В.Леншин, А.В.Ильин, Е.А.Игнатьева, С.А.Крайнов, Ю.М.Перельман. Топография отделов средостения в рентгеновском изображении в контексте дифференциации объёмных медиастинальных образований..... 100

A.V.Lenshin, A.V.Il'in, E.A.Ignat'eva, S.A.Kraynov, J.M.Perelman. Topography of the mediastinum departments in the X-ray image in the context of differentiation of volume mediastinal formations

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Е.В.Кондратьева, Т.И.Виткина. Функциональное состояние митохондрий при хронических респираторных заболеваниях..... 116

E.V.Kondratyeva, T.I.Vitkina. Functional state of mitochondria in chronic respiratory diseases

А.С.Шульга. Закономерности развития сердечно-сосудистых нарушений у больных COVID-19 (краткий обзор литературы)..... 127

A.S.Shulga. Patterns of development of cardiovascular disorders in patients with COVID-19 (brief review)

ЛЕКЦИИ

О.И.Савушкина, А.В.Черняк. Методы диагностики дисфункции мелких дыхательных путей и равномерности вентиляции лёгких: их применение после перенесенной новой коронавирусной инфекции..... 137

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Алексей Александрович Григоренко. К 75-летию со дня рождения..... 144

Андрей Николаевич Одиреев. К 60-летию со дня рождения..... 147

LECTIONS

O.I.Savushkina, A.V.Cherniak. Methods for diagnosing dysfunction of small airways and uniformity of lung ventilation: their use after a novel coronavirus infection

ANNIVERSARIES

Alexey A. Grigorenko. To the 75th birthday

Andrey A. Odireev. To the 60th birthday

УДК 616.248-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-8-14

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Н.Л.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить влияние сопутствующих заболеваний на связанное со здоровьем качество жизни (КЖ) у больных бронхиальной астмой (БА), и их взаимодействие с контролем над заболеванием. **Материалы и методы.** Опрошены и обследованы 360 больных с легким и среднетяжелым течением БА в возрасте от 18 до 62 лет, получавших стандартную базисную терапию. Обследованные пациенты были распределены в 2 группы: без сопутствующих заболеваний (n=193) и с наличием коморбидных состояний (n=167). КЖ и состояние эмоциональной сферы оценивали с помощью вопросников SF-36, AQLQ, HADS. Уровень контроля астмы определяли по вопросу АСТ. Функцию внешнего дыхания оценивали посредством спирометрии. **Результаты.** Среди наиболее частых сопутствующих заболеваний отмечены хронический риносинусит, атопические состояния, ожирение или избыточный вес, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, болезни гормональной системы. Из 167 больных БА с наличием сопутствующих заболеваний у 107 было выявлено одно, а у 60 – два и более коморбидных состояний. Анализ общего КЖ по вопросу SF-36 показал снижение физической активности у больных с сопутствующей патологией. При анализе специфического КЖ по вопросу AQLQ достоверное различие установлено по домену «Активность», уровень которого был ниже в группе больных с коморбидностью. Расчет отношения шансов (ОШ) показал, что наличие коморбидных состояний у больного БА увеличивает вероятность снижения КЖ по домену физической активности в 2,7 раза, а при наличии двух и более сопутствующих заболеваний – в 8,4 раза. **Заключение.** Наличие коморбидной патологии снижает физическое функционирование и общую активность больных БА. Шансы снижения КЖ по домену физической активности многократно возрастают при наличии двух и более коморбидных состояний. Присоединение сопутствующих заболеваний нивелирует влияние эмоционального состояния и, в частности, тревоги, на общее здоровье, жизнеспособность и роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности больных БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, качество жизни, коморбидные состояния, контроль над заболеванием.

IMPACT OF COMORBID PATHOLOGY ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

N.L.Perelman

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

SUMMARY. Aim. To study the impact of comorbidities on health-related quality of life (QoL) in patients with asthma, and their interaction with disease control. **Materials and methods.** We interviewed and examined 360 patients with mild-to-moderate asthma, aged 18 to 62 years, who received standard basic therapy. The examined patients were divided into 2 groups: without concomitant diseases (n=193) and with comorbid conditions (n=167). QoL and the state of the emotional sphere were assessed using the SF-36, AQLQ, HADS questionnaires. The level of asthma control was determined by the ACT questionnaire. The lung function was assessed by means of spirometry. **Results.** Chronic rhinosinusitis, atopic conditions, obesity or overweight, gastroesophageal reflux disease, diseases of the hormonal system were noted among the

Контактная информация

Наталья Львовна Перельман, канд. мед. наук, 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: lvovna63@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia L. Perelman, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lvovna63@bk.ru

Для цитирования:

Перельман Н.Л. Влияние коморбидной патологии на качество жизни больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.8–14. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-8-14

For citation:

Perelman N.L. Impact of comorbid pathology on the quality of life of patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):8–14 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-8-14

most frequent comorbidities. Out of 167 asthma patients with comorbidities, 107 had one, and 60 had two or more comorbid conditions. Analysis of the overall QoL according to the SF-36 questionnaire showed a decrease in physical activity in patients with comorbidities. When analyzing specific QoL according to the AQLQ questionnaire, a significant difference was found in the “Activity” domain, the level of which was lower in the group of patients with comorbidity. Calculation of the odds ratio (OR) showed that the presence of comorbid conditions in a patient with asthma increases the likelihood of a decrease in QoL in the domain of physical activity by 2.7 times, and in the presence of two or more concomitant diseases – by 8.4 times. **Conclusion.** The presence of comorbid pathology reduces the physical functioning and general activity of patients with asthma. The chances of a decrease in QoL in the domain of physical activity increase many times in the presence of two or more comorbid conditions. The addition of concomitant diseases eliminates the influence of the emotional state and, in particular, anxiety, on general health, vitality, and the role of physical problems in limiting the life of asthma patients.

Key words: asthma, quality of life, comorbidity, asthma control.

Бронхиальная астма (БА) часто сочетается с различными сопутствующими заболеваниями. По данным проведенного крупного исследования коморбидности при БА, было высказано предположение, что у большинства пациентов есть, по крайней мере, одно сопутствующее заболевание, что может оказывать большое влияние на достижение контроля астмы [1]. Показано, что эти заболевания могут, во-первых, иметь общие с астмой патофизиологические механизмы; во-вторых, влиять на контроль астмы, ее фенотип и реакцию на лечение; и в-третьих, быть более распространенными у больных БА, но без явного влияния на это заболевание [2]. В этом контексте коморбидность относится либо к сосуществующему, либо к взаимодействующему с основным заболеванием (клинически значимому) состоянию. Так, статистически и клинически значимое снижение уровня качества жизни (КЖ) по доменам физической активности было обнаружено у людей с БА и мультиморбидными состояниями [3].

В исследованиях, в которых изучались отдельные коморбидные состояния, показано, что наибольшее негативное влияние на КЖ оказывали заболевания опорно-двигательного аппарата [4]. Среди других исследованных состояний были респираторные заболевания [5], ринит [6], хронический риносинусит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, обструктивное апноэ сна, дисфункция голосовых связок [7], артериальная гипертензия [8, 9], аллергические состояния [10]. В последнем случае не было обнаружено связи между атопией и тяжестью БА, контролем над болезнью и КЖ, в отличие от отчетливого влияния на эти параметры сопутствующих тревоги и депрессии [10]. В то же время, по данным О.Ф.Аворежу et al. [11], атопия достоверно влияла на эмоциональную область оценки связанного со здоровьем КЖ. Ожирение и дисфункция голосовых связок установлены в качестве независимых факторов риска снижения КЖ у больных БА [7, 12, 13].

В большинстве случаев наличие коморбидного состояния снижает КЖ при БА, причем этот эффект усиливается по мере присоединения дополнительных заболеваний [14, 15], хотя многие аспекты коморбидности остаются до настоящего времени неясными.

Цель исследования – изучить влияние сопутствующе-

щих заболеваний на связанное со здоровьем КЖ у больных БА, и их взаимодействие с контролем над заболеванием.

Материалы и методы исследования

Обследованы и анкетированы 360 больных с легким и среднетяжелым течением БА в возрасте от 18 до 62 лет, находившихся под наблюдением и получавших стандартную базисную терапию, соответствующую рекомендациям Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА [16]. Критериями исключения являлись острое и декомпенсированное течение сопутствующей патологии, а также пациенты с психической патологией, выходящей за рамки ипохондрических состояний. Обследованные больные были распределены в 2 группы: без сопутствующих заболеваний (n=193, в том числе 72 мужчин и 121 женщина), и с наличием коморбидных состояний (n=167, в том числе 59 мужчин, 108 женщин).

Вентиляционную функцию легких оценивали по данным спирометрии форсированного выдоха на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) по стандартной методике. Общее КЖ изучали с использованием Краткого вопросника оценки статуса здоровья – русскоязычного аналога инструмента Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36) [17] по следующим доменам: физическая активность (ФА), роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (РФ), боль (Б), общее здоровье (ОЗ), жизнеспособность (ЖС), социальная активность (СА), роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (РЭ), психическое здоровье (ПЗ). Оценку специфического КЖ проводили при помощи специального вопросника AQLQ – авторизованной русскоязычной версии вопросника Asthma Quality of Life Questionnaire [18] по доменам «Активность», «Симптомы», «Эмоции», «Окружающая среда», «Общее КЖ». Особенности эмоционального статуса пациентов оценивали по наличию и степени выраженности тревожно-депрессивных расстройств при помощи скринингового вопросника «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (The Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) [19]. Уровень контроля над БА определялся с помощью вопросника по контролю над БА (Asthma Control Test

– АСТ).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью стандартных методов вариационной статистики с характеристикой вариационных рядов на правильность распределения. Для определения достоверности различий между средними значениями сравниваемых параметров использовали критерий Стьюдента (парный, непарный). Принимали во внимание уровни значимости $p < 0,05$. Для нахождения (p) по непарному критерию принимали число степеней свободы ($f = n_1 + n_2 - 2$), по парному – $f = 2n - 1$. В случае негауссовых распределений использовали непараметрический критерий сравнения Уилкоксона–Манна–Уитни. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частоту альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (Пирсона). С целью определения степени связи между 2 случайными величинами проводили корреляционный анализ по Пирсону, рассчитывали коэффициент корреляции (r) и его достоверность. Отношение шансов (ОШ) при сравнении двух групп рассчитывали как частное от де-

ления шансов развития исхода в основной группе к шансам развития исхода в контрольной группе. Для ОШ рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ показал в группах различие по возрасту ($32,5 \pm 0,7$ и $35,8 \pm 0,8$ лет; $p = 0,0015$), а также выявил достоверное снижение функции внешнего дыхания в группе пациентов с наличием коморбидной патологии по показателю $ОФВ_1$ ($p = 0,0375$).

Частота встречаемости сопутствующей патологии у обследованных больных БА приведена в таблице 1. Среди наиболее частых сопутствующих заболеваний следует отметить хронический риносинусит, атопические состояния, ожирение или избыточный вес, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, болезни гормональной системы. Из 167 больных БА с наличием сопутствующих заболеваний у 107 было выявлено одно, а у 60 – два и более коморбидных состояний.

Таблица 1

Сопутствующая патология у больных БА

Нозологическая форма	Число больных	% к общему числу больных с коморбидностью
Атопические расстройства (аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, атопическая экзема/дерматоз)	44	26,3
Хронический риносинусит	56	33,5
Полипы носа	8	4,7
Артериальная гипертензия	12	7,1
Ожирение/избыточный вес	40	24
Заболевания почек	21	12,5
Сахарный диабет	10	5,9
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	29	17,3
Заболевания костно-суставной системы	12	7,1
Эндемический зоб	26	15,5
Хронический холецистит	17	10,1
Язвенная болезнь	2	1,1
Ишемическая болезнь сердца	9	5,3
Хронический бронхит	13	7,7
ХОБЛ	4	2,4
Хроническое легочное сердце	2	1,1

Анализ общего КЖ по вопроснику SF-36 (табл. 2) продемонстрировал единственное статистически достоверное различие, характеризующее физический компонент здоровья (ФА): пациенты с наличием сопутствующей патологии отмечали более значительные

ограничения в выполнении интенсивных и длительных физических нагрузок, чем пациенты без коморбидных состояний: $76,5 \pm 1,3$ и $70,2 \pm 1,6$ баллов, соответственно ($p = 0,0029$).

Таблица 2

Показатели КЖ больных БА по вопроснику SF-36

Показатель	Отсутствие коморбидности (n=193)	Наличие коморбидности (n=167)	p
ФА	76,5±1,3	70,2±1,6	0,0029
РФ	65,8±2,5	61,0±2,7	0,1938
Б	75,0±1,9	73,3±1,9	0,5278
ОЗ	56,7±1,6	53,2±1,7	0,1462
ЖС	61,5±1,5	66,1±4,0	0,2794
СА	59,6±1,6	58,4±1,6	0,6087
РЭ	67,6±2,4	66,4±2,5	0,7204
ПЗ	67,8±1,2	67,3±1,4	0,8081

При анализе специфического КЖ по вопроснику AQLQ достоверное различие установлено по домену

«Активность», уровень которого был ниже в группе больных с коморбидностью (табл. 3).

Таблица 3

Показатели КЖ больных БА по вопроснику AQLQ

Показатель	Отсутствие коморбидности (n=193)	Наличие коморбидности (n=167)	p
Активность	4,39±0,09	4,13±0,09	0,3910
Симптомы	4,42±0,10	4,34±0,10	0,5662
Эмоции	4,54±0,11	4,48±0,11	0,6756
Окружающая среда	4,17±0,12	4,08±0,13	0,6096
Общее КЖ	4,48±0,09	4,31±0,09	0,1830

В обеих группах обследованных уровень контроля над заболеванием, по данным АСТ, был низким и достоверно не различался: 15,4±0,3 и 15,0±0,4 баллов, соответственно ($p=0,4647$). Однако корреляционный анализ в первой группе продемонстрировал зависимость контроля от ОФВ₁ ($r=0,17$; $p<0,05$) и проходимость мелких бронхов: МОС₅₀ ($r=0,22$; $p<0,05$) и МОС₇₅ ($r=0,15$; $p<0,05$). В этой же группе установлены достоверные корреляции ряда доменов общего и специфического КЖ с функцией внешнего дыхания (ОФВ₁): ФА ($r=0,19$; $p<0,05$), «Активность» ($r=0,22$; $p<0,01$), «Симптомы» ($r=0,25$; $p<0,001$), «Окружающая среда» ($r=0,27$; $p<0,001$), «Общее КЖ» ($r=0,30$; $p<0,001$).

В группе с наличием коморбидных состояний из 95 возможных корреляционных связей шкал КЖ и АСТ с функциональными показателями не было выявлено ни одной. Это свидетельствовало о том, что присоединение сопутствующей патологии нивелирует влияние нарушений функции внешнего дыхания у больных БА на КЖ и контроль астмы.

Расчет отношения шансов (ОШ) показал, что наличие коморбидных состояний у больного БА увеличивает вероятность снижения КЖ по домену физической активности в 2,7 раза:

ОШ = 2,745 [95% ДИ: 1,474–5,112], стандартная

ошибка (S) 0,317 ($p<0,05$).

При этом ОШ для одного коморбидного состояния равно 2,094 [95% ДИ: 1,029–4,260], S=0,362 ($p<0,05$), а для двух и более коморбидных состояний ОШ = 8,471 [95% ДИ: 4,157–17,258], S=0,363 ($p<0,05$). Это означает, что сочетание двух и более коморбидов повышает вероятность снижения КЖ по домену физической активности как минимум в 4 раза по сравнению с одним сопутствующим заболеванием.

Сравнительный анализ не продемонстрировал достоверных различий в уровне тревожности, которая в обеих группах приближалась к субклиническому порогу, но пациенты с наличием сопутствующей патологии чаще отмечали у себя состояние внутреннего напряжения, неопределенного беспокойства, неуверенности. В этой группе, в отличие от группы без сопутствующих заболеваний, уровень тревоги прямо коррелировал со степенью одышки по шкале mMRC ($r=0,25$; $p<0,01$). В то же время, если в отсутствие сопутствующей патологии тревога, по данным корреляционного анализа, негативно влияла на все шкалы общего и специфического КЖ, за исключением СА, в группе больных с коморбидностью исчезала зависимость от тревоги таких доменов КЖ как РФ, ОЗ и ЖС. Вероятно, характерная для БА тесная взаимосвязь эмо-

ционального состояния и различных аспектов связанного со здоровьем КЖ нивелировалась присоединением коморбидных состояний.

Заключение

Наличие коморбидной патологии снижает физическое функционирование и общую активность больных БА. Шансы снижения КЖ по домену физической активности многократно возрастают при наличии двух и более коморбидных состояний. Присоединение сопутствующих заболеваний нивелирует влияние эмоционального состояния и, в частности, тревоги, на общее здоровье, жизнеспособность и роль физических про-

блем в ограничении жизнедеятельности больных БА.

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. Tomisa G., Horváth A., Sánta B., Keglevich A., Tamási L. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021. Vol.17, Iss.1. Article number: 95. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00598-3>
2. Boulet L.P., Boulay M.É. Asthma-related comorbidities // *Expert Rev. Respir. Med.* 2011. Vol.5, Iss.3. P.377–393. <https://doi.org/10.1586/ers.11.34>
3. Adams R.J., Wilson D.H., Taylor A.W., Daly A., Tursan d'Espaignet E., Dal Grande E., Ruffin R.E. Coexistent chronic conditions and asthma quality of life: a population-based study // *Chest.* 2006. Vol.129, Iss.2. P.285–291. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.285>
4. Ngo C.Q., Phan P.T., Vu G.V., Pham Q.L.T., Nguyen L.H., Vu G.T., Tran T.T., Nguyen H.L.T., Tran B.X., Latkin C.A., Ho C.S.H., Ho R.C.M. Effects of different comorbidities on health-related quality of life among respiratory patients in Vietnam // *J. Clin. Med.* 2019. Vol.8, Iss.2. Article number: 214. <https://doi.org/10.3390/jcm8020214>
5. Urbstonaitis R., Deshpande M., Arnoldi J. Asthma and health related quality of life in late midlife adults // *Res. Social Adm. Pharm.* 2019. Vol.15, Iss.1. P.61–69. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.03.003>
6. Powell H., Murphy V.E., Hensley M.J., Giles W., Clifton V.L., Gibson P.G. Rhinitis in pregnant women with asthma is associated with poorer asthma control and quality of life // *J. Asthma.* 2015. Vol.52, Iss.10. P.1023–1030. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1054403>
7. Tay T.R., Radhakrishna N., Hore-Lacy F., Smith C., Hoy R., Dabscheck E., Hew M. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life // *Respirology.* 2016. Vol.21, Iss.8. P.1384–1390. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>
8. Avallone K.M., McLeish A.C., Luberto C.M., Bernstein J.A. Anxiety sensitivity, asthma control, and quality of life in adults with asthma // *J. Asthma.* 2012. Vol.49, Iss.1. P.57–62. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.641048>
9. Бердникова Л.В., Добротина И.С., Боровков Н.Н. Влияние артериальной гипертензии на качество жизни больных бронхиальной астмой // *Архивъ внутренней медицины.* 2016. Т.6, №1. С.28–33. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-28-33>
10. Coban H., Aydemir Y. The relationship between allergy and asthma control, quality of life, and emotional status in patients with asthma: a cross-sectional study // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014. Vol.10, Iss.1. Article number: 67. <https://doi.org/10.1186/s13223-014-0067-4>
11. Aworeju O.F., Salami O.T., Adetiloye A., Adeniyi B.O., Adewole O.O., Erhabor G.E. The relationship between asthma control and health-related quality of life in asthma and the role of atopy: a cross-sectional study of Nigerian adult asthmatics // *Pan. Afr. Med. J.* 2021. Vol.38. Article number: 393. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.393.20625>
12. Перельман Н.Л. Изменения связанного со здоровьем качества жизни у больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015. Вып.57. С.15–19.
13. Pate C.A., Zahran H.S., Bailey C.M. Impaired health-related quality of life and related risk factors among US adults with asthma // *J. Asthma.* 2019. Vol.56, Iss.4. P.431–439. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1466314>
14. Patel G.B., Peters A.T. Comorbidities associated with severe asthma // *J. Precis. Respir. Med.* 2019. Vol.2, Iss.1. P.5–9. <https://doi.org/10.2500/jprm.2019.190006>
15. Быкова Г., Хлынова О., Туев А. Качество жизни пациентов с бронхиальной астмой, неалкогольной жировой болезнью печени и при их сочетании // *Врач.* 2019. Т.30, №3. С.49–52. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-10>
16. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update 2021. URL: www.ginasthma.org
17. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston,

MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1997.

18. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire // *Chest*. 1999. Vol.115, Iss.5. P.1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>

19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* 1983. Vol.67, Iss.6. P.361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

REFERENCES

1. Tomisa G., Horváth A., Sánta B., Keglevich A., Tamási L. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021; 17(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00598-3>

2. Boulet L.P., Boulay M.É. Asthma-related comorbidities. *Expert Rev. Respir. Med.* 2011; 5(3):377–393. <https://doi.org/10.1586/ers.11.34>

3. Adams R.J., Wilson D.H., Taylor A.W., Daly A., Tursan d'Espaignet E., Dal Grande E., Ruffin R.E. Coexistent chronic conditions and asthma quality of life: a population-based study. *Chest* 2006; 129(2):285–291. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.285>

4. Ngo C.Q., Phan P.T., Vu G.V., Pham Q.L.T., Nguyen L.H., Vu G.T., Tran T.T., Nguyen H.L.T., Tran B.X., Latkin C.A., Ho C.S.H., Ho R.C.M. Effects of different comorbidities on health-related quality of life among respiratory patients in Vietnam. *J. Clin. Med.* 2019; 8(2):214. <https://doi.org/10.3390/jcm8020214>

5. Urbstonaitis R., Deshpande M., Arnoldi J. Asthma and health related quality of life in late midlife adults. *Res. Social Adm. Pharm.* 2019; 15(1):61–69. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.03.003>

6. Powell H., Murphy V.E., Hensley M.J., Giles W., Clifton V.L., Gibson P.G. Rhinitis in pregnant women with asthma is associated with poorer asthma control and quality of life. *J. Asthma* 2015; 52(10):1023–1030. <https://doi.org/10.3109/02770903.2015.1054403>

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

8. Avallone K.M., McLeish A.C., Luberto C.M., Bernstein J.A. Anxiety sensitivity, asthma control, and quality of life in adults with asthma. *J. Asthma* 2012; 49(1):57–62. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.641048>

9. Berdnikova L.V., Dobrotina I.S., Borovkov N.N. [Influence of arterial hypertension on the quality of life of patients with bronchial asthma]. *Arhiv" vnutrennej mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2016; 6(1):28–33 (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-1-28-33>

10. Coban H., Aydemir Y. The relationship between allergy and asthma control, quality of life, and emotional status in patients with asthma: a cross-sectional study. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10(1):67. doi: 10.1186/s13223-014-0067-4

11. Awopeju O.F., Salami O.T., Adetiloye A., Adeniyi B.O., Adewole O.O., Erhabor G.E. The relationship between asthma control and health-related quality of life in asthma and the role of atopy: a cross-sectional study of Nigerian adult asthmatics. *Pan. Afr. Med. J.* 2021; 38:393. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.393.20625>

12. Perelman N.L. [Changes of health-related quality of life in overweight patients with asthma]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; (57):15–19 (in Russian).

13. Pate C.A., Zahran H.S., Bailey C.M. Impaired health-related quality of life and related risk factors among US adults with asthma. *J. Asthma* 2019; 56(4):431–439. <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1466314>

14. Patel G.B., Peters A.T. Comorbidities associated with severe asthma. *J. Precis. Respir. Med.* 2019; 2(1):5–9. <https://doi.org/10.2500/jprm.2019.190006>

15. Bykova G., Khlynova O., Tuev A. [Quality of life in patients with asthma, nonalcoholic fatty liver disease, and their concurrence]. *Vrach* 2019; 30(3):49–52 (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-10>

16. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update 2021. Available at: www.ginasthma.org

17. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center; 1997.

18. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M., Ferrie P.J., King D.R. Validation of a standardized version of the asthma quality of life questionnaire. *Chest* 1999; 115(5):1265–1270. <https://doi.org/10.1378/chest.115.5.1265>

19. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67(6):361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Информация об авторе:

Наталья Львовна Перельман, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lvovna63@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9711-9758>

Author information:

Natalia L. Perelman, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lvovna63@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9711-9758>

*Поступила 28.04.2022
Принята к печати 16.05.2022*

*Received April 28, 2022
Accepted May 16, 2022*

УДК 616.24-008.811.6-036.12-08:616.6-005:612.13

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-15-22

ИЗМЕНЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение особенностей почечного кровотока и коррекция его нарушений у пациентов с ХОБЛ на разных стадиях формирования хронического легочного сердца (ХЛС). **Материалы и методы.** Проведено обследование 38 пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС (26 мужчин и 12 женщин), средний возраст составил $61,9 \pm 0,56$ лет, анамнез курения – $29,6 \pm 2,9$ пачка/лет. В комплексное лечение в течение 6 мес. включали периндоприл (Servie, Франция). Пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошли 20 больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС, во 2 группу – 18 больных с декомпенсированным ХЛС. **Результаты.** На фоне лечения в 1 группе больных отмечалась нормализация конечной диастолической скорости в междолевых почечных артериях (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), пульсационного и резистивного индексов (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), систоло-диастолического соотношения скоростей (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$). К концу наблюдения функциональная способность правого желудочка (ПЖ) у больных 1 группы практически не отличалась от показателей здоровых лиц (Mann-Whitney U Test, $p=0,1$). Фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) увеличилась (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,1$), признаков диастолической дисфункции не выявлено. Отмечалось снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (t- критерий Стьюдента, $p=0,01$). Наблюдалось улучшение функциональной способности почек (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$). У больных 2 группы после лечения отмечалось достоверное увеличение конечной диастолической скорости (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,02$) и снижение сосудистого сопротивления в почечных артериях (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,02$). Выявлялось снижение систолического давления в легочной артерии (t-критерий Стьюдента, $p=0,01$), улучшились показатели диастолической и систолической функции ПЖ (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$). Отмечалось улучшение сократительной способности ЛЖ, уменьшение ОПСС. После лечения скорость клубочковой фильтрации повысилась (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), однако к норме не пришла (Mann-Whitney U Test, $p=0,01$). **Заключение.** Применение периндоприла у больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС приводит к нормализации легочной, внутрисердечной, почечной гемодинамики, и улучшению этих показателей у больных ХОБЛ с декомпенсированным ХЛС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гемодинамика, внутрисердечная гемодинамика, почечная гемодинамика, хроническое легочное сердце.

CHANGES IN RENAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF TREATMENT

E.V.Magalyas, I.G.Menshikova, I.V.Sklyar

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

SUMMARY. Aim. Study of the features of renal blood flow and correction of its disorders in COPD patients at different stages of the formation of chronic cor pulmonale (CCP). **Materials and methods.** Examination of 38 patients with COPD complicated by CCP (26 men and 12 women) was carried out, mean age was 61.9 ± 0.56 years, smoking history was

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

Elena V. Magalyas, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: elenamagalias@mail.ru

Для цитирования:

Магальяс Е.В., Меньшикова И.Г., Скляр И.В. Изменение почечного кровотока у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием лечения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 84. С.15–22. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-15-22

For citation:

Magalyas E.V., Menshikova I.G., Sklyar I.V. Changes in renal blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease under the influence of treatment. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):15–22 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-15-22

29.6±2.9 pack/years. The complex treatment included Perindopril (Servier, France) for 6th months. The patients were divided into two groups: group 1 included 20 patients with COPD with compensated CCP, group 2 included 18 patients with decompensated CCP. **Results.** During treatment in group 1, patients showed normalization of end-diastolic velocity in the interlobar renal arteries (Wilcoxon T-test, p=0.01), pulsation and resistance indices (Wilcoxon T-test, p=0.01), systolic-diastolic ratio of speeds (Wilcoxon T-test, p=0.001). By the end of the observation, the functional capacity of the right ventricle (RV) in patients of group 1 practically did not differ from that of healthy individuals (Mann-Whitney U Test, p=0.1). The left ventricle (LV) ejection fraction increased (Wilcoxon T-test, p=0.1), no signs of diastolic dysfunction were detected. There was a decrease in total peripheral vascular resistance (TPVR) (Student's t-test, p=0.01). An improvement in renal function was observed (Wilcoxon T-test, p=0.001). In patients of group 2, after treatment, there was a significant increase in end-diastolic velocity (Wilcoxon T-test, p=0.02) and a decrease in vascular resistance in the renal arteries (Wilcoxon T-test, p=0.02). A decrease in systolic pressure in the pulmonary artery was revealed (Student's t-test, p=0.01), indicators of diastolic and systolic right ventricle function improved (Wilcoxon T-test, p=0.01). There was an improvement in the contractility of the left ventricle, a decrease in total peripheral vascular resistance. Glomerular filtration rate improved after treatment (Wilcoxon T-test, p=0.01), but did not return to normal (Mann-Whitney U Test, p=0.01). **Conclusion.** The use of perindopril in COPD patients with compensated CCP leads to the normalization of pulmonary, intracardiac, renal hemodynamics and improvement of these parameters in COPD patients with decompensated CCP.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary hemodynamics, intracardiac hemodynamics, renal hemodynamics, chronic cor pulmonale.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин нарушения здоровья и смертности населения во всем мире. По данным Российского респираторного общества, в Российской Федерации зарегистрировано более 19 млн больных ХОБЛ. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек [1–3].

Основными причинами смертности при ХОБЛ считается развитие хронического легочного сердца (ХЛС) и прогрессирование сердечной недостаточности [2, 4, 5].

Сердечная дисфункция сопровождается развитием как гуморальных (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция), так и гемодинамических расстройств (снижение сердечного выброса, гипоперфузия почек), что отражается на функционировании почек [5–7]. Реализация совместного поражения почек и хронической сердечной недостаточности осуществляется в рамках хронического кардиоренального синдрома 2-го типа [8]. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности представляет собой комплекс патофизиологических изменений сердечной функции, приводящей к повреждению или дисфункции почек [8, 9]. При снижении фракции выброса, приводящей к уменьшению почечной перфузии, происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [9, 10]. Поэтому лечение кардиоренального синдрома у больных ХОБЛ должно быть направлено на блокаду ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Основными препаратами для лечения сердечной недостаточности различной этиологии с доказанной эффективностью являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину [6, 8]. Наиболее изученными в плане нефропротекции и безопасности у пациентов с КРС являются ИАПФ [8, 11]. Однако нет единого мнения о назначе-

нии ИАПФ больным ХОБЛ с учетом стадии развития ХЛС.

Целью исследования явилось изучение особенностей почечного кровотока и коррекция его нарушений у пациентов с ХОБЛ на разных стадиях формирования ХЛС.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 38 пациентов с ХОБЛ, осложненной ХЛС. По половому признаку преобладали мужчины (68,4%). Средний возраст больных составил 61,9±0,56 лет, анамнез курения – 29,6±2,9 пачка/лет. Все пациенты были разделены на две группы: в группу 1 вошли 20 больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС, в группу 2 – 18 пациентов с декомпенсированным ХЛС. Недостаточность кровообращения IIА стадии, функциональный класс (ФК) II была установлена у 10 больных; IIБ стадии, ФК III – у 6 больных; III стадии, ФК IV – у 2 больных. Диагностику и терапию ХОБЛ осуществляли с учетом критериев постановки диагноза и лечения рабочей группы GOLD [4] и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ [2, 12]. В комплексной терапии использовали ИАПФ – периндоприл (Servier, Франция) в суточной дозе 0,005 г. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с международными и федеральными правилами клинической практики и одобрения Комитета по биоэтической этике Амурской государственной медицинской академии. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Больным проводилось полное клинико-лабораторное и инструментальное исследование. Ультразвуковые исследования осуществляли на аппарате Xario (Toshiba, Япония), оснащенном мультисекторными датчиками. Для изучения кровотока в почечной

артерии (ПА) использовали сканирование в двухмерном режиме, ультразвуковую доплерографию в импульсно-волновом режиме, цветное доплеровское картирование потоков по скорости. Определяли скорость кровотока на различных уровнях ПА: максимальную систолическую (V_{max}), конечную диастолическую (V_{min}), среднюю скорость в течение всего сердечного цикла ($TAMX$), резистивный и пульсационный индексы (R_i и P_i) и систоло-диастолическое соотношение скоростей (S/D -Ratio).

Комплексное обследование внутрисердечной гемодинамики проводили в М-, В- доплеровском режиме и цветового картирования потоков. Оценку объемов правого желудочка (ПЖ) проводили по методике R.A.Levine et al. [13]. Определяли объемные показатели ПЖ: конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО), фракцию выброса (ФВ). Гемодинамические параметры левого желудочка (ЛЖ) оценивали из парастернальной и апикальной эхокардиографических позиций. Ударный и минутный объем, ФВ ЛЖ определяли с помощью стандартного метода Teicholz. Изучалась диастолическая функция ПЖ и ЛЖ с установлением максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу (Е), максимальная скорость кровотока в фазу позднего наполнения (А), соотношение Е/А. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определяли по скорости струи трикуспидальной регургитации (постоянно-волновой доплер), рассчитывали общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

Функцию внешнего дыхания исследовали на спирографе Spiroset 3000 (Германия) по стандартной методике, регистрировали объем форсированного выдоха за 1-ю сек ($ОФВ_1$), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно (ИТ).

Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовали формулу СКД-ЕРІ [14].

Обследование пациентов было проведено до лечения и через 6 месяцев терапии.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Методы описательной статистики включали вычисление среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$) при нормальном распределении данных и использование медианы, верхнего и нижнего квартилей ($Me[Q1;Q3]$) для описания данных, не подчиняющихся закону нормального распределения. Сравнение двух независимых групп при нормальном распределении данных проводилось с помощью непарного t-критерия Стьюдента для независимых переменных, при наличии отличий от нормальности использовался U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с

помощью парного t-критерия Стьюдента для зависимых переменных, а при отклонении от нормального – T-критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs T Test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При дуплексном сканировании с цветовым доплеровским картированием внутривисцеральных артерий у больных 1 группы по сравнению со здоровыми лицами выявлено достоверное снижение конечной диастолической скорости кровотока в дистальном отделе – в дуговых и междольевых почечных артериях, увеличение в них пульсационного и резистивного индексов (табл.). Схожие изменения в дуговых и междольевых ПА позволяют представить результаты исследования на уровне междольевой ПА.

При исследовании почечной гемодинамики у больных 1 группы на фоне лечения выявлена положительная динамика. Качественная оценка спектра доплеровского сдвига частот показала увеличение диастолической скорости кровотока у пациентов 1 группы (T-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), спектр практически приблизился к нормальной форме (Mann-Whitney U Test, $p=0,1$). Количественный анализ спектра доплеровского сдвига частот зарегистрировал улучшение показателей почечного кровотока, о чем свидетельствовало увеличение скорости диастолического потока (T-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), уменьшение пульсационного, резистивного индексов (T-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), систоло-диастолического соотношения скоростей (T-критерий Вилкоксона, $p=0,001$). Указанные показатели отражают уменьшение сосудистого сопротивления в ПА и улучшение почечной гемодинамики на фоне лечения периндоприлом. Данные показатели достоверно не отличались от показателей здоровых лиц (Mann-Whitney U Test, $p=0,1$) (табл.).

При изучении легочной гемодинамики у больных 1 группы по сравнению с контрольной группой выявлено увеличение СДЛА до $40,8 \pm 1,27$ мм рт. ст., КДО ПЖ до $134,2$ ($131,10$; $137,30$) мл, КСО ПЖ до $60,1$ ($57,13$; $63,07$) мл, снижение ФВ ПЖ до $55,2$ ($53,1$; $57,3$)% (Mann-Whitney U Test, $p=0,01$). Наблюдалась диастолическая дисфункция ПЖ. При этом по сравнению со здоровыми лицами регистрировалось достоверное снижение Е ПЖ до $0,48$ ($0,46$; $0,50$) м/с, Е/А до $1,25$ ($1,17$; $1,33$).

На фоне терапии периндоприлом у больных 1 группы показатели легочной гемодинамики в целом пришли к нормальным значениям. При этом СДЛА снизилось до $27,4 \pm 1,77$ мм рт. ст. (t-критерий Стьюдента, $p=0,001$), КДО ПЖ до $112,7$ ($108,92$; $116,48$) мл (T-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), КСО ПЖ до $44,8$ ($41,9$; $47,7$) мл (T-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), ФВ ПЖ увеличилась до $60,24$ ($58,14$; $62,34$)% (T-критерий Вилкоксона, $p=0,01$). Е ПЖ увеличилась до $0,57$ ($0,55$; $0,59$) м/с (T-критерий Вилкоксона, $p=0,001$), Е/А сни-

зились до 1,70 (1,61; 1,79) (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$). Таким образом, функциональная способность ПЖ после лечения у больных 1 группы практически не отличалась от показателей здоровых лиц (Mann-Whitney U Test, $p=0,1$).

При исследовании сократительной способности ЛЖ у данных больных отличий от параметров контрольной группы до лечения (рис.) не выявлено (Mann-Whitney U Test, $p=0,1$). За счет уменьшения Е ЛЖ до 0,52 (0,48; 0,56) и соотношения Е/А ЛЖ до 1,14 (0,99; 1,19) наблюдалась диастолическая дисфункция ЛЖ (Mann-Whitney U Test, $p=0,1$). После лечения систолическая функция ЛЖ незначительно улучшилась (рис.), признаков диастолической дисфункции не выявлено. Отмечалось снижение ОПСС с $1377,0 \pm 38,5$ дин·сек·см⁻⁵ до $1281,3 \pm 39,9$ дин·сек·см⁻⁵ (t- критерий Стьюдента, $p=0,01$).

Исходно у больных 1 группы в сравнении с группой

контроля СКФ была снижена до 87,9 (80,9; 94,9) мл/мин/1,73 м² (Mann-Whitney U Test, $p=0,01$). На фоне лечения улучшилась функциональная способность почек. СКФ составила 120,9 (113,8; 127,8) мл/мин/1,73 м² (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,001$) и практически не отличалась от показателей здоровых лиц (Mann-Whitney U Test, $p=0,1$).

У 2 (10,0%) больных после лечения сохранялась легочная гипертензия, положительной динамики со стороны показателей почечного кровотока не отмечалось.

При дуплексном сканировании сосудов почек во 2 группе больных по сравнению со здоровыми лицами зарегистрировано значительное снижение скоростных показателей как в систолу, так и в диастолу, увеличение пульсационного и резистивного индексов, а также систоло-диастолического соотношения скоростей на всех уровнях ПА (табл.).

Таблица

Изменение почечной гемодинамики у больных ХОБЛ на фоне лечения

Показатели кровотока	Контрольная группа (n =20)	1 группа (n = 20)		2 группа (n = 18)	
		Исходно	Через 6 мес.	Исходно	Через 6 мес.
	1	2	3	4	5
V max, м/с	0,37 (0,34; 0,40)	0,33 (0,30; 0,36)	0,36 (0,33; 0,39) $p_{2-3}=0,1$ $p_{1-3}=0,1$	0,26 (0,24; 0,28)	0,29 (0,26; 0,32) $p_{4-5}=0,1$ $p_{1-5}=0,01$ $p_{3-5}=0,01$
V min, м/с	0,16 (0,14; 0,18)	0,10 (0,07; 0,13)	0,15 (0,12; 0,18) $p_{2-3}=0,01$ $p_{1-3}=0,1$	0,06 (0,04; 0,08)	0,11 (0,09; 0,13) $p_{4-5}=0,02$ $p_{1-5}=0,01$ $p_{3-5}=0,01$
TAMX, м/с	0,22 (0,20; 0,24)	0,17 (0,16; 0,20)	0,21(0,19; 0,23) $p_{2-3}=0,1$ $p_{1-3}=0,1$	0,13 (0,11; 0,15)	0,16 (0,14; 0,18) $p_{4-5}=0,1$ $p_{1-5}=0,01$ $p_{3-5}=0,01$
Pi	0,86 (0,80; 0,92)	1,3 (0,23; 1,37)	0,87 (0,80; 0,94) $p_{2-3}=0,01$ $p_{1-3}=0,1$	1,46 (1,42; 1,50)	1,07 (1,03; 1,11) $p_{4-5}=0,02$ $p_{1-5}=0,01$ $p_{3-5}=0,01$
Ri	0,57 (0,54; 0,60)	0,71 (0,68; 0,74)	0,58 (0,55; 0,61) $p_{2-3}=0,01$ $p_{1-3}=0,1$	0,75 (0,69; 0,81)	0,63 (0,61; 0,65) $p_{4-5}=0,02$ $p_{1-5}=0,01$ $p_{3-5}=0,01$
Ratio	2,31 (2,17; 2,45)	3,3 (3,05; 3,55)	2,40 (2,30; 2,50) $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-3}=0,1$	4,30 (3,92; 4,68)	2,90 (2,70; 3,10) $p_{4-5}=0,01$ $p_{1-5}=0,01$ $p_{3-5}=0,01$

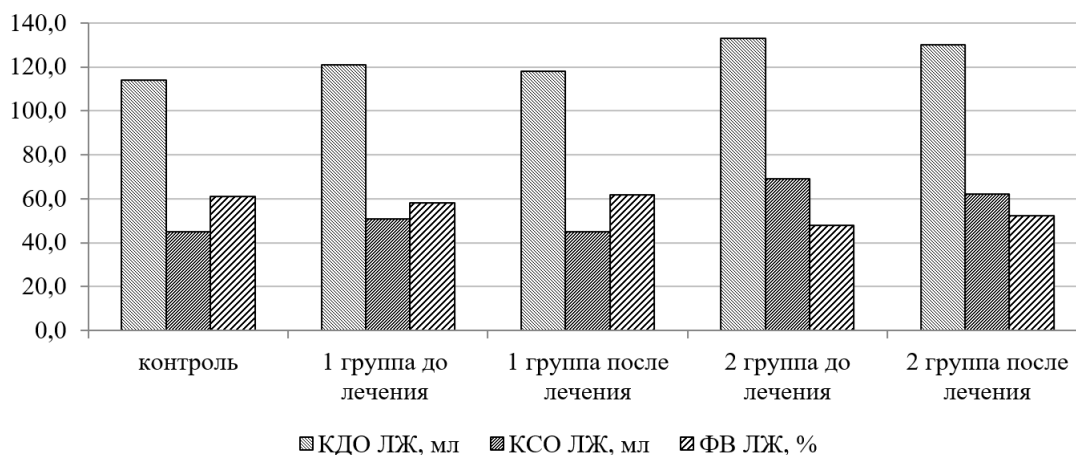


Рис. Динамика показателей функциональной способности ЛЖ у больных ХОБЛ на фоне лечения.

После лечения у больных 2 группы наблюдалось незначительное увеличение V_{max} (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,1$). Регистрировалось достоверное увеличение по сравнению с исходными данными V_{min} (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,02$), снижение P_i (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,02$), R_i (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,02$) и $Ratio$ (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$). Несмотря на достоверное улучшение показателей почечного кровотока, в отличие от 1 группы больных все же их нормализации не произошло (Mann-Whitney U Test, $p=0,01$).

При прогрессировании нарушений вентиляционной функции легких у больных 2 группы отмечалось значительное нарушение легочной гемодинамики. По сравнению с контрольной группой СДЛА, КДО ПЖ, КСО ПЖ были значительно увеличены и составили, соответственно, $48,8 \pm 2,24$ мм рт. ст., $142,9$ ($138,88$; $146,92$) и $83,9$ ($80,01$; $87,79$) мл; наблюдалось выраженное снижение ФВ ПЖ до $41,3$ ($39,12$; $43,48$)% (Mann-Whitney U Test, $p=0,001$). При изучении транстрикуспидального кровотока зарегистрировано нарушение диастолической функции ПЖ. По сравнению со здоровыми лицами выявлялось выраженное снижение максимальной скорости кровотока в раннюю диастолу ПЖ до $0,45$ ($0,41$; $0,49$) м/с, увеличение скорости потока крови в фазу позднего наполнения ПЖ до $0,41$ ($0,39$; $0,43$) м/с, уменьшение E/A ПЖ до $1,09$ ($1,04$; $1,14$) (Mann-Whitney U Test, $p=0,001$).

После лечения отмечено снижение СДЛА до $36,7 \pm 2,33$ мм рт. ст. (t-критерий Стьюдента, $p=0,01$), КДО ПЖ до $127,4$ ($124,06$; $130,74$) мл (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), КСО ПЖ до $64,9$ ($61,12$; $68,68$) мл (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), увеличение ФВ ПЖ до $49,1$ ($47,4$; $50,8$)% (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), но в отличие от 1 группы эти показатели не нормализовались (Mann-Whitney U Test, $p=0,01$). К концу наблюдения наблюдалось улучшение диастолической функции ПЖ: E/A ПЖ увеличилось до $1,45$ ($1,38$; $1,52$) (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), но по сравнению с показателями 1 группы больных сохранялась диастолическая

дисфункция (Mann-Whitney U Test, $p=0,01$).

Изучение систолической функции ЛЖ выявило значительное снижение сократительной способности миокарда ЛЖ, увеличение КДО ЛЖ, КСО ЛЖ (рис.), повышение ОПСС до $1499,1 \pm 44,5$ $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$ по сравнению со здоровыми лицами (Mann-Whitney U Test, $p=0,001$). У пациентов данной группы после лечения достоверно уменьшились КДО ЛЖ, КСО ЛЖ (рис.), ФВ ЛЖ увеличилась до $52,0$ ($50,25$; $53,75$)% (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), ОПСС уменьшилось до $1385,4 \pm 36,7$ $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$ (t-критерий Стьюдента, $p=0,01$), но в отличие от 1 группы не нормализовалось (Mann-Whitney U Test, $p=0,01$). После лечения СКФ достоверно улучшилась с $77,3$ ($70,7$; $83,9$) до $92,3$ ($86,2$; $98,4$) мл/мин/1,73 м^2 (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), однако к норме не пришла (Mann-Whitney U Test, $p=0,01$).

К завершению наблюдения у 4 (22,2%) больных данной группы сохранялась выраженная легочная гипертензия, улучшения со стороны почечной и легочной гемодинамики не зарегистрировано.

Таким образом, применение периндоприла в комплексном лечении больных ХОБЛ приводит к уменьшению давления в ЛА, улучшению систолической и диастолической функции ПЖ и ЛЖ, снижению ОПСС, что связано с дилатацией периферических сосудов, снижением как пред- так и постнагрузки, улучшением гемодинамики малого и большого круга кровообращения, за счет чего происходит увеличение регионарного кровотока в почках.

Выводы

1. У больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС нарушения почечной гемодинамики обусловлены повышением общего легочного и общего периферического сосудистого сопротивления, диастолической дисфункцией левого желудочка.

2. У пациентов с декомпенсированным ХЛС выраженные нарушения почечного кровотока развиваются вследствие снижения сократительной способности

обоих желудочков, увеличения общего легочного и общего сосудистого периферического сопротивления.

3. Применение периндоприла в комплексной терапии больных ХОБЛ с компенсированным ХЛС приводит к нормализации диастолической скорости и сосудистого сопротивления в почечных артериях, систолического давления в легочной артерии и функциональной способности правого желудочка.

4. Включение периндоприла в комплексное лечение больных ХОБЛ с декомпенсированным ХЛС приводит к улучшению почечной, легочной, центральной гемодинамики, что повышает эффективность проводимой

терапии.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчаренко С.И., Нерсисян З.Н., Морозова Т.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции // Пульмонология. 2015. Т.25, №5. С.561–565. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-561-565>
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
3. Клестер Е.Б., Шойхет Я.Н., Балицкая А.С., Журавлев К.Н., Елыкомов Е.А., Бахарева И.В., Бочарова А.В., Яркова В.Г., Клестер К.В. Анализ взаимосвязи параметров легочной гемодинамики с выраженностью клинических проявлений у больных хронической обструктивной болезнью легких: возможности лекарственной терапии // Пульмонология. 2020. Т.30, №6. С.756–763. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-756-763>
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. URL: <https://goldcopd.org>
5. Меньшикова И.Г., Квасникова Ю.В., Магалия Е.В., Складар И.В. Кардиоренальные взаимосвязи у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.68. С.29–33. https://doi.org/10.12737/article_5b1894ebee7e63.33544844
6. Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020. Т.16, №6. С.938–947. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-11-06>
7. Вохминцева И.В., Меньшикова И.Г., Максименко Т.А. Допплерографическая оценка нарушений почечной гемодинамики у больных хроническим легочным сердцем // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. №2. С.222.
8. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галявич А.С., Гринштейн Ю.И., Добронравов В.А., Драпкина О.М., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А., Каюков И.Г., Котовская Ю.В., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Морозова Т.Е., Оганов Р.Г., Подзолков В.И., Рожинская Л.Я., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазова И.Е., Шамхалова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхто Е.В., Шутов А.М. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // Российский кардиологический журнал. 2014. №8. С.7–37. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>
9. Медведева Е.А., Шеляева Н.В., Исаков Э.Н., Щукин Ю.В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии // Российский кардиологический журнал. 2017. №1. С.136–141. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-136-141>
10. Падыганова А.В., Чичерина Е.Н. Роль сочетанного течения хронической бронхообструктивной патологии и артериальной гипертензии в развитии функциональных нарушений почек (литературный обзор) // Архивв внутренней медицины. 2014. №4. С.47–51. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-4-47-51>
11. Шевелев А.Н. Взаимосвязь уровня альдостерона крови со структурно-функциональным состоянием левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т.20, №2. С.2640. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2640>
12. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2019. Т.29, №2. С.199–206. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206>
13. Levine R.A., Gibson T.C., Aretz T., Gillam L.D., Guyer D.E., King M.E., Weyman A.E. Echocardiographic measurement of right ventricular volume // Circulation. 1984. Vol.69, Iss.3. P.497–501. <https://doi.org/10.1161/01.cir.69.3.497>
14. Michels W.M., Grootendorst D.C., Verduijn M., Elliott E.G., Dekker F.W., Krediet R.T. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol.5, Iss.6. P.1003–1009. <https://doi.org/10.2215/CJN.06870909>

REFERENCES

1. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N., Morozova T.E. [Chronic obstructive pulmonary disease and comorbid hypertension: assessment of systemic inflammation and endothelial dysfunction]. *Pulmonologiya* 2015; 25(5):561–565 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-561-565>
2. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
3. Klester E.B., Shoykhet Y.N., Balitskaya A.S., Zhuravlev K.N., Elykomov V.A., Bakhareva I.V., Bocharova A.V., Yarkova V.G., Klester K.V. [Pulmonary hemodynamics and remodeling of the right heart in patients with COPD depending on the risk group, the direction of drug correction]. *Pulmonologiya* 2020; 30(6):756–763 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-756-763>
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. Available at: <https://goldcopd.org>.
5. Menshikova I.G., Kvasnikova Y.V., Magalyas E.V., Sklyar I.V. [Cardiorenal interrelationships in chronic obstructive pulmonary disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (68):29–33 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5b1894ebea7e63.33544844
6. Batiushin M.M. Chronic Kidney Disease: Current State of the Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020; 16(6):938–947 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-11-06>
7. Vokhmintseva I.V., Menshikova I.G., Maksimenko T.A. [Doppler assessment of renal hemodynamic disorders in patients with chronic pulmonary heart]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2002; (2):222 (in Russian).
8. Moiseev V.C., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava J.D., Bobkova I.N., Villevalde S.V., Yefremovtseva M.A., Kozlovskaya L.V., Shvetsov M.Yu., Shestakova M.V., Arutyunov G.P., Boytsov S.A., Galyavich A.S., Greenstein Y.I., Dobronravov V.A., Drapkina O.M., Ermolenko V.M., Karpov Yu.A., Kayukov I.G., Kotovsky J.V., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Morozova T.E., Oganov R.G., Podzolkov V.I., Rozhinskaya L.Y., Tereshchenko S.N., Fomin V.V., Khirmanov V.N., Chazova I.E., Shamkhalova M.S., Shilov E.M., Shlyakhto E.V., Shutov A.M. [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies]. *Russian Journal of Cardiology* 2014; (8):7–37 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-7-37>
9. Medvedeva E.A., Shilyaeva N.V., Iskhakov E.N., Schukin Yu.V. [Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnostics, prognosis and opportunities for treatment]. *Russian Journal of Cardiology* 2017; (1):136–141 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-136-141>
10. Padyganova A.V., Chicherina E.N. [The role of the combination of chronic bronchoobstructive pathology and arterial hypertension in the development of functional disorders of the kidneys (review)]. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2014; (4):47–51 (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2014-0-4-47-51>
11. Shevelok A.N. [Relationship between plasma aldosterone and left ventricular structure and function in patients with heart failure with preserved ejection fraction]. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20(2):2640 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2640>
12. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya* 2019; 29(2):199–206 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206>
13. Levine R.A., Gibson T.C., Aretz T., Gillam L.D., Guyer D.E., King M.E., Weyman A.E. Echocardiographic measurement of right ventricular volume. *Circulation* 1984; 69(3):497–501. <https://doi.org/10.1161/01.cir.69.3.497>
14. Michels W.M., Grootendorst D.C., Verduijn M., Elliott E.G., Dekker F.W., Krediet R.T. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5(6):1003–1009. <https://doi.org/10.2215/CJN.06870909>

Информация об авторах:

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

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

Author information:

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

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

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

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

*Поступила 06.05.2022
Принята к печати 20.05.2022*

*Received May 06, 2022
Accepted May 20, 2022*

УДК 616.24-002.17-053.2:616-073.173

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-23-31

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ С ПНЕВМОФИБРОЗОМ

Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, В.В.Полубарцева, С.В.Пичугина, С.В.Ануреев, 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. В основе патогенеза большинства хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей лежит длительно текущий воспалительный процесс, часто приводящий к формированию в структурно измененной ткани пневмофиброза, который требует динамического наблюдения за пациентами, в том числе с исследованием функции внешнего дыхания. **Цель.** Оценить показатели функции внешнего дыхания у детей с хронической бронхолегочной патологией, сопровождающейся пневмофиброзом. **Материалы и методы.** Проведено обследование 84 детей с ХНЗЛ. Основную группу составили 45 детей с ХНЗЛ, сопровождаемыми явлениями пневмофиброза (бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки развития легких, хронический бронхит, постпневмонический фиброз). Группу сравнения составили 39 детей с ХНЗЛ без пневмофиброза. Средний возраст детей составил $9,3 \pm 0,48$ лет. Пациентам выполнена мультиспиральная компьютерная томография легких с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болюсным контрастированием. Оценка функции внешнего дыхания производилась методом спирометрии. **Результаты.** У пациентов в период ремиссии средние значения вентиляционной способности легких в обеих группах находились в пределах условно должных величин. Тем не менее, у пациентов с фиброзными изменениями нарушение функции легких выявлялось в 2 раза чаще, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза (35,5 и 15,4%, соответственно, $p < 0,05$). Рестриктивные нарушения вентиляции диагностированы только в группе пациентов с пневмофиброзом. У детей с пневмофиброзом риск снижения вентиляционной способности значительно выше, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза ($OR=3,04$, $95\%CI$ 1,049–8,78). **Заключение.** Полученные данные могут служить предпосылкой к дальнейшей разработке прогнозирования характера течения заболевания, выделения «групп риска» по развитию фиброзных изменений для персонализированного подхода к лечению и диспансерному наблюдению пациентов с ХНЗЛ.

Ключевые слова: дети, функция внешнего дыхания, хронические неспецифические заболевания легких, пневмофиброз.

INDICATORS OF LUNG FUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES WITH PULMONARY FIBROSIS

E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, V.V.Polubartseva, S.V.Pichugina, S.V.Anureev, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko

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

SUMMARY. Introduction. The pathogenesis of most chronic nonspecific lung diseases (CNSLD) in children is based on a long-term inflammatory process, often leading to the formation of pulmonary fibrosis in the structurally altered tissue, which requires dynamic monitoring of patients, including the study of lung function. **Aim.** To assess the indicators of the lung function in children with chronic bronchopulmonary pathology accompanied by pulmonary fibrosis. **Materials and**

Контактная информация

Елена Владимировна Книжникова, научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: 1904lenok@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Knizhnikova, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: 1904lenok@mail.ru

Для цитирования:

Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Полубарцева В.В., Пичугина С.В., Ануреев С.В., Супрун С.В., Лебедько О.А. Показатели функции внешнего дыхания у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких с пневмофиброзом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.23–31 DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-23-31

For citation:

Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Polubartseva V.V., Pichugina S.V., Anureev S.V., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Indicators of lung function in children with chronic nonspecific lung diseases with pulmonary fibrosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):23–31 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-23-31

methods. 84 children with CNSLD were examined. The main group consisted of 45 children with CNSLD with pulmonary fibrosis (bronchopulmonary dysplasia, congenital malformations of the lungs, chronic bronchitis, and post pneumonia fibrosis). The comparison group consisted of 39 children with CNSLD without pulmonary fibrosis. The average age of children in the study groups was $9,3 \pm 0,48$ years. The patients underwent multispiral computed tomography of the lungs with a virtual bronchoscopy program and intravenous bolus contrast enhancement. Evaluation of lung function was carried out by spirometry. **Results.** In patients in remission, the average values of the ventilation capacity of the lungs in both groups were within the predicted values. However, in patients with fibrotic changes, pulmonary dysfunction was detected 2 times more often than in children with CNSLD without pulmonary fibrosis (35.5% and 15.4%, respectively, $p < 0.05$). Restrictive ventilation disorders were diagnosed only in the group of patients with pulmonary fibrosis. In children with pulmonary fibrosis, the risk of reduced ventilation capacity is significantly higher than in children with CNSLD without pulmonary fibrosis (OR=3.04, 95% CI 1.049–8.78). **Conclusion.** The data obtained can serve as a prerequisite for further development of predicting the nature of the course of the disease, identifying “risk groups” for the development of fibrotic changes for a personalized approach to the treatment and follow-up of patients with CNSLD.

Key words: children, chronic nonspecific lung diseases, lung function, pulmonary fibrosis.

Хронические формы патологии легких и бронхов у детей являются актуальной проблемой педиатрии, их частота в последние годы нарастает, а клинические проявления характеризуются тяжестью течения и ранней инвалидизацией пациентов [1–3]. В основе патогенеза большинства хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей лежит длительно текущий воспалительный процесс, часто приводящий к формированию пневмофиброза в структурно измененной ткани легких и бронхов вследствие врожденных дефектов или других причин [1, 4]. Фиброзные изменения в легких (пневмофиброз) – патологический процесс замещения ткани легкого плотной волокнистой соединительной тканью. В результате этой замены происходит нарушение эластичности и архитектуры бронхолегочных структур, функции газообмена что, в конечном итоге, приводит к органной недостаточности [5]. Фиброзирование легочной ткани – процесс необратимый, который можно только предупредить или приостановить на ранних стадиях [6]. Диагностировать пневмофиброз, особенно на ранних этапах его формирования достаточно трудно, так как нередко наблюдается отсутствие клинической симптоматики, вследствие чего от начала заболевания до установления окончательного диагноза проходят месяцы и даже годы, что грозит клинически значимым ремоделированием легких ещё до установления диагноза [7].

Внедрение в клиническую практику мультиспиральной компьютерной томографии и разработка программы 3D реконструкции трахеобронхиальной системы с возможностью просмотра ее внутренней поверхности в режиме реального времени – виртуальной бронхоскопии, расширило клинические перспективы в диагностике и дало возможность детально охарактеризовать морфологию изменений бронхолегочной системы. Исследование способно выявлять одиночные очаги в легочной ткани, имеющие размеры от 2 мм (при рентгенографии или флюорографии эти размеры должны превышать 10 мм) и нередко служит единственным проявлением патологического процесса [8, 9].

Вследствие этого увеличилась частота выявления

локального пневмофиброза у детей с врожденными пороками развития легких (ВПРЛ), при бронхолегочной дисплазии недоношенных новорожденных детей, у которых в исходе пневмофиброза (пневмосклероз) выявлялся в 15-52% случаев, а также у детей, у которых «неожиданно», при поступлении в клинику с диагнозом «Внебольничная пневмония» был диагностирован локальный пневмофиброз [10, 11]. В настоящих условиях исследователи отмечают, что варианты течения повреждения легких при коронавирусной инфекции в дальнейшем могут предопределять неблагоприятный прогноз в отношении развития пневмофиброза [12]. Значимость наличия локального фиброза для легочного здоровья у детей с ХНЗЛ не до конца изучена.

Развитию и прогрессированию легочного фиброза у части детей с ХНЗЛ могут способствовать выраженные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) и наоборот, пневмофиброз вызывает снижение вентиляционно-энергетических резервов [13]. Знание показателей ФВД важно как для установки диагноза и определения степени тяжести заболевания, так и для выбора персонализированных лечебных программ. Наиболее востребованным и доступным методом для исследования ФВД как у взрослых, так и у детей остается спирометрия – регистрация кривой поток-объем форсированной жизненной емкости легких, однако в педиатрической практике имеются особенности ее проведения и оценки полученных результатов, когда при диагностике нарушений акцент делается не на снижении объема форсированного выдоха за первую секунду, а на анализе всей кривой с учетом всех скоростных показателей [14, 15]. Нами не встречено исследований спирометрических параметров у педиатрических пациентов с ХНЗЛ и пневмофиброзом, что определило цель нашего исследования.

Цель исследования – оценить показатели ФВД у детей с хронической бронхолегочной патологией, сопровождающейся пневмофиброзом.

Материалы и методы исследования

В клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД проведено обследование 45 детей с ХНЗЛ

с пневмофиброзом. Основную группу составили дети с ХНЗЛ с пневмофиброзом как исход бронхолегочной дисплазии – 9 детей (20%), с ВПРЛ – 16 детей (35,5%), хроническим бронхитом – 16 детей (35,5%), постпневмоническим фиброзом – 4 ребенка (8,8%). Критерии исключения: дети с бронхиальной астмой, муковисцидозом, специфическими заболеваниями легких, возраст до 5 лет. Группу сравнения составили 39 детей с ХНЗЛ без пневмофиброза: 12 детей (30,7%) с ХНЗЛ как исход бронхолегочной дисплазии, 20 детей (51,2%) с ВПРЛ, 7 детей (17,9%) с хроническим бронхитом без пневмофиброза. Средний возраст у детей исследуемых групп составил $9,3 \pm 0,5$ лет. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, получено информированное согласие родителей всех детей на участие в исследовании.

Пациентам выполнено динамическое клинико-лабораторное обследование с проведением мультиспиральной компьютерной томографии легких с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болюсным контрастированием (по показаниям) на томографе Toshiba Aquilion 64 с техпараметрами: 100 кВ и 120 мАс, коллимацией $64 \times 0,5$ мм, временем оборота трубки 0,35 сек, с обработкой на рабочей станции Vitrea с программным обеспечением для ВБ.

Оценка ФВД производилась методом спирометрии на аппарате MasterScreen (Германия) с соблюдением требованием стандартов Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [16]. Критерии исключения: острые проявления заболевания, прием бронхорасширяющих препаратов перед исследованием (с учетом длительности бронхолитического действия препарата).

Перед началом исследования проводили подробный инструктаж пациента с целью правильного выполнения дыхательных маневров. Кривые поток-объем демонстрировались на дисплее прибора, что позволяло улучшить контроль над качеством измерений. Для анализа из трех технически удовлетворительных попыток отбирали попытку с наибольшим $ОФВ_1$, при этом второй по величине $ОФВ_1$ не должен был быть меньше, чем наилучший, более чем на 5% или 0,1 л. Спирометрию проводили сидя, с использованием носового зажима. Оценивали следующие параметры: жизненную емкость легких (ЖЕЛ); форсированную жизненную

емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$); пиковую скорость выдоха (ПОС); показатель максимальной объемной скорости при выдохе 25% объема ФЖЕЛ ($МОС_{25}$); показатель максимальной объемной скорости при выдохе 50% объема ФЖЕЛ ($МОС_{50}$); показатель максимальной объемной скорости при выдохе 75% объема ФЖЕЛ ($МОС_{75}$) и отношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. Полученные показатели сопоставляли с должными значениями в соответствии с возрастом, ростом и полом ребенка [17].

Изменения ФВД определяли как обструктивные при $ЖЕЛ > 80\%$, $ОФВ_1 < 70\%$; как рестриктивные – при $ЖЕЛ < 80\%$, $ОФВ_1 > 70\%$; рестриктивно-обструктивные – при $ЖЕЛ < 80\%$, $ОФВ_1 < 70\%$ [18]. Для исследования обратимости обструкции использовалась проба с ингаляционным бронходилататором (беродуал) и оценивалось его влияние на показатели кривой поток-объем [14].

Полученные данные подвергали статистической обработке и анализу с помощью программ Statistica 10.0 и Excel 2007. Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили путем построения гистограмм, а также с использованием критерия Шапиро–Уилка. Результаты параметрических методов обработки представлены как среднее значение и его ошибка ($M \pm m$). Статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки относительного риска использовался показатель отношения шансов. Критический уровень значимости (p) в работе принимался менее или равной 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение средних значений показателей спирометрии у детей с ХНЗЛ представлено в таблице 1.

Оценка результатов исследования ФВД свидетельствует о том, что средние значения вентилиционной способности легких в обеих группах находились в пределах условно должных величин. Тем не менее, у пациентов с фиброзными изменениями нарушение функции легких выявлялось в 2 раза чаще, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза (35,5 и 15,4%, соответственно, $p < 0,05$).

Обструктивных нарушений вентилиции легких у обследованных детей не выявлено. В 15% случаев диагностированы нарушения легочной вентилиции по типу изолированных рестриктивных нарушений ($ЖЕЛ < 70\%$; при нормальных значениях $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$). Рестриктивные нарушения вентилиции обусловлены процессами, ограничивающими наполнение легких воздухом, в том числе вследствие нарушений, связанных с изменениями эластичности легочной ткани из-за фиброза легких [14, 19].

Таблица 1

Частота и структура осложнений беременности в исследуемых группах

Показатели, % долж.	ХНЗЛ с пневмофиброзом (n=45)	ХНЗЛ без пневмофиброза (n=39)	Должные величины [17]
ЖЕЛ	83,70±2,67	85,67±4,95	79,30-112,60
ФЖЕЛ	85,22±2,98	81,47±5,12	78,10-113,30
ОФВ ₁	92,48±2,77	87,9±5,55	78,10-113,60
ПОС	84,99±3,10	93,70±6,84	72,00-117,00
МОС ₂₅	84,13±3,50	86,66±7,50	71,70-117,20
МОС ₅₀	83,7±4,50	79,45±5,50	71,50-117,30
МОС ₇₅	93,20±6,33	74,95±7,50	61,20-123,60

Деление спирограммы на обструктивный и рестриктивный тип относительно условно, так как при многих заболеваниях отмечаются сочетанные нарушения. Смешанные нарушения легочной вентиляции развиваются при процессах, вызывающих сочетанное снижение легочных объемов и сужение просвета дыхательных путей. Нарушения вентиляции, которые носили умеренно выраженный обструктивно-рестриктивный характер и характеризовались снижением ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ, диагностированы у 17,7% детей с пневмофиброзом и у 15,4% пациентов с ХНЗЛ без пневмофиброза.

Статистический анализ показал, что у детей с пнев-

мофиброзом риск снижения вентиляционной способности значительно выше, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза (OR=3,04, 95%CI 1,049–8,78).

Анализ параметров механики дыхания у детей в зависимости от нозологических форм ХНЗЛ не зарегистрировал значимого снижения вентиляционной способности у пациентов с постпневмоническим пневмофиброзом. Чаще всего (24,4% случаев) умеренные нарушения смешанного характера наблюдались у детей с ВПРЛ (p<0,05), для которых было характерно снижение ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС и изменения бронхиальной проходимости на уровне крупных и средних бронхов (рис.).

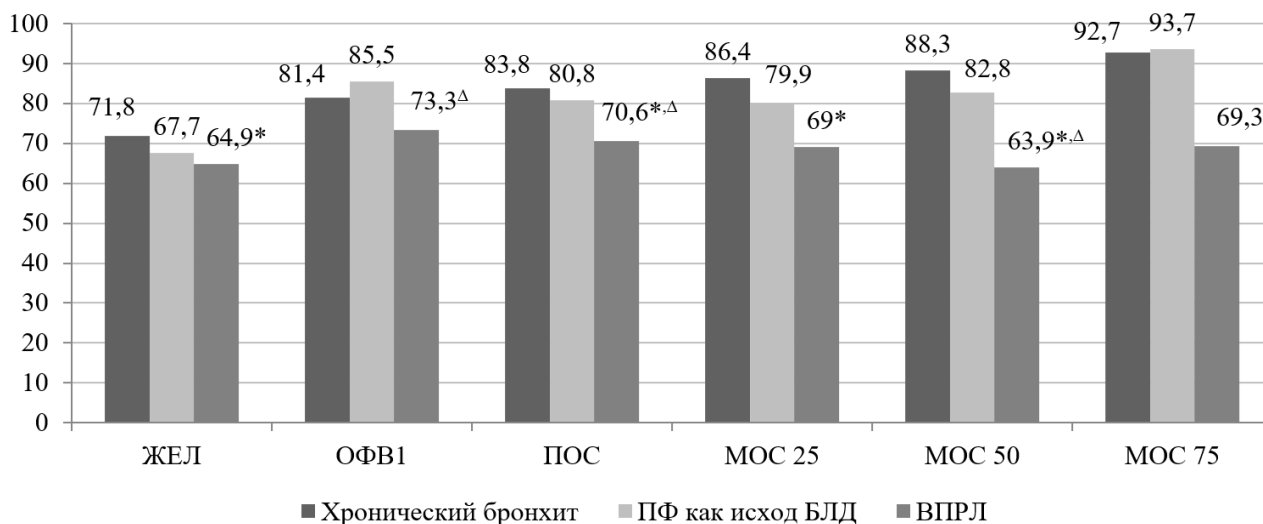


Рис. Средние значения показателей функции внешнего дыхания (в % долж.) у детей с пневмофиброзом в зависимости от нозологической формы ХНЗЛ.

Примечание: * – p<0,05 между группами «хронический бронхит – ВПРЛ»; ^Δ – p<0,05 между группами «пневмофиброз (ПФ) как исход бронхолегочной дисплазии (БЛД) – ВПРЛ»

При сравнении средних значений показателей спирографии у детей с ВПРЛ с фиброзными изменениями

и без таковых, так же выявлены статистически значимые различия (табл. 2).

Таблица 2

Показатели спирометрии у детей с ВПРЛ с пневмофиброзом и без фиброзных изменений (M±m)

Показатели, % долж.	ВПРЛ с пневмофиброзом (n=16)	ВПРЛ без пневмофиброза (n=20)	p
ЖЕЛ	64,99±3,47	87,54±2,29	<0,001
ОФВ ₁	73,25±5,25	90,73±6,34	<0,05
ПОС	70,57±1,34	95,01±4,97	<0,001
МОС ₂₅	69,00±7,70	86,42±4,95	>0,05
МОС ₅₀	63,90±6,87	83,06±5,84	<0,05
МОС ₇₅	69,33±1,95	75,38±1,54	<0,05

Изменения ФВД у детей с ВПРЛ с локальным характером фиброза легких носили умеренно выраженный обструктивно-рестриктивный характер. Уточнение степени обратимости обструктивного процесса в исследуемых группах выявило у 50% детей с ВПРЛ со смешанным типом нарушения вентиляции частично обратимую обструкцию, где прирост ОФВ₁ составил 6-8% от исходной. Оценка риска снижения вентиляционной способности у детей с ВПРЛ с наличием локального пневмофиброза показала, что риск в этой группе в 2 раза выше, чем у детей других обследованных групп (OR=2,148, 95% CI 1,110–4,157).

Хронические заболевания легких при длительном течении постепенно приводят к вовлечению в патологический процесс паренхимы легких, что безусловно отражается на спирографических показателях с появлением признаков рестрикции на фоне ранее имеющих обструктивных признаков [20]. Известно, что в измененных фиброзных очагах легкого воспаление может не прекращаться, являясь центром пораженного участка и долгое время оставаясь основным преморбидным фоном рецидивирующей бронхолегочной патологии и, в определенных пределах, выраженность воспаления определяет степень ремоделирования и фиброза [21, 22].

Существуют существенные доказательства того, что функция легких, измеренная в детстве, является предиктором более поздней функции легких и клинических заболеваний во взрослом возрасте, что ухудшает качество жизни пациентов и требует значительных финансовых затрат для достижения контроля над течением болезни [23, 24].

Таким образом, даже в периоде ремиссии у детей с ХНЗЛ выявляются нарушения ФВД, более значимые для пациентов с наличием пневмофиброза. Наиболее характерными показателями, отражающими нарушение спирометрических показателей у детей с ХНЗЛ старше 5 лет является снижение ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС и изменения бронхиальной проходимости на уровне

крупных и средних бронхов. При умеренном снижении ЖЕЛ у детей с пневмофиброзом и условно нормальном среднем значении ОФВ₁ зарегистрировано снижение ПОС, МОС₂₅₋₇₅. Данные изменения свидетельствуют о наличии нарушения проходимости бронхиального дерева за счет фиброзной модификации и реконструкции бронхов. Наличие рестриктивного паттерна нарушений можно использовать как функциональный маркер для более углубленного обследования пациентов с ХНЗЛ для выявления ремоделирования бронхолегочных структур. Полученные данные могут служить предпосылкой к дальнейшей разработке прогнозирования характера течения заболевания, выделения «групп риска» по развитию фиброзных изменений для персонализированного подхода к лечению и диспансерному наблюдению пациентов с ХНЗЛ.

Тот факт, что функциональная возможность легких на всю дальнейшую жизнь определяется в молодом возрасте и способна повлиять на последующие развития заболеваний легких, подчеркивает необходимость своевременно выделять группы риска с формирующимися необратимыми процессами в ткани легкого. Одним из таких подходов является персонализированный подход к оценке ФВД у детей с ХНЗЛ, сопровождаемыми фиброзными изменениями легочной ткани, которые, на наш взгляд, пока остаются без должного внимания.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В.К., Лебедько О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Вопросы практической педиатрии. 2019.

Т.14, №3. С.22–31. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-3-22-31>

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

3. Богданова А.В., Зандаков Ц.В., Титова О.Н., Бойцова Е.В., Голобородько М.М. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т.8, Вып. 2. С.43–50.

4. Смирнов И.Е., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Кучеренко А.Г. Маркеры фиброобразования при хронической бронхолегочной патологии у детей // Российский педиатрический журнал. 2015. Т.18, №1. С.14–20.

5. Wuys W.A., Agostini C., Antoniou K.M., Bouros D., Chambers R.C., Cottin V., Egan J.J., Lambrecht B.N., Lories R., Parfrey H., Prasse A., Robalo-Cordeiro C., Verbeken E., Verschakelen J.A., Wells A.U., Verleden G.M. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target // Eur. Respir. J. 2013. Vol.41, Iss.5. P.1207–1218. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073012>

6. Пустоветова М. Г., Чикинев Ю. В., Пионтковская К. А., Дробязгин Е. А., Самсонова Е. Н. Особенности патогенеза фиброобразования при буллезной болезни легких // Медицина и образование в Сибири. 2014. №5. 35.

7. Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С. Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т.66, №3. С.5–11. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-5-11>

8. Котляров П.М., Е.В.Егорова, В.А.Ребрикова. Виртуальная бронхоскопия в уточненной диагностике патологии легких // Трудный пациент. 2018. Т.16, №11. С.50–53. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10031>

9. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Двораковская И.В., Каменева М.Ю., Амосова Н.А. Компьютерная томография в оценке формирования различных типов пневмофиброза у больных интерстициальными заболеваниями легких // Вестник рентгенологии и радиологии. 2015. № 4. С.5–11. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-5-11>

10. Павлинова Е.Б., Сахипова Г.А. Клинико-функциональные исходы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // Медицина. 2018. №3. С.107–124. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-3-107-124>

11. Козлов В.К., Лебедько О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.70. С.15–25. https://doi.org/10.12737/article_5c1261553e3636.04058413

12. Винокуров А.С., Зюзя Ю.Р., Юдин А.Л. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки // Лучевая диагностика и терапия. 2020. Т.11, №2. С.76–88. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>

13. Якис О.В., Карзилов А.И., Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Месько П.Е., Калинина О.В. Интегральные показатели биомеханики дыхания у больных хроническим необструктивным бронхитом в сочетании с пневмофиброзом // Фундаментальные исследования. 2012. №12. С.411–413. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30919>

14. Спирометрия. Методическое руководство. М.: Российское респираторное общество, 2021. 62 с. URL: <https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

15. Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков // Практическая пульмонология. 2017. №4. С.39–44. EDN: YUSGSG

16. 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. 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>

17. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет // Пульмонология. 1994. №2. С.17–21.

18. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination // J. Intern. Med. 2003. Vol.254. P.540-547 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01211.x>

19. Каменева М. Ю. Оценка эффективности различных способов определения нормальных значений параметров механики дыхания при диагностике рестриктивного типа вентиляционных нарушений // Российский семейный врач. 2014. № 2. С. 24–28. <https://doi.org/10.17816/RFD2014224-28>

20. Новик Г.А., Боричев А.В. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): учебное пособие / под ред. И.М.Воронцова. СПб.: СПбГПМА, 2005. 68 с. EDN: SGDOWB

21. Хоринко А.В., Амарантов Д.Г., Косарева П.В. Роль нарушения клеточно-матриксных взаимодействий в патогенезе прогрессирования фиброза легких // Журнал анатомии и гистопатологии. 2016. Т.5, №3. С.84–89.

<https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-5-3-84-89>

22. Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М.Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 960 с. ISBN: 978-5-9704-5857-0

23. Jordan B.K., McEvoy C.T. Trajectories of Lung Function in Infants and Children: Setting a Course for Lifelong Lung Health // *Pediatrics*. 2020. Vol. 146, Iss.4. e20200417. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0417>

24. Martinez F.D. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol.375. P.871–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603287>

REFERENCES

1. Kozlov V.K., Lebedko O.A., Pichugina S.V., Sirotina-Karpova M.S., Evseeva G.P., Gandurov S.G. [Relevant problems of chronic obstructive pulmonary diseases in children]. *Vopr. prakt. pediatri = Clinical Practice in Pediatrics* 2019; 14(3): 22–31 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-3-22-31>

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

3. Bogdanova A.V., Zandakov T.V., Titova O.N., Bojtsova E.V., Goloborod'ko M.M. [Epidemiological aspects of children bronchial tubes disease]. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2015; 8(2):43–50 (in Russian).

4. Smirnov I.E., Kustova O.V., Sorokina T.E., Kucherenko A.G. [Markers of fibrosis in chronic bronchopulmonary diseases in children]. *Rosyiskii Pediatricheskii Zhurnal = Russian Pediatric Journal* 2015; 18(1):14–20 (in Russian).

5. Wuyts W.A., Agostini C., Antoniou K.M., Bours D., Chambers R.C., Cottin V., Egan J.J., Lambrecht B.N., Lories R., Parfrey H., Prasse A., Robalo-Cordeiro C., Verbeken E., Verschakelen J.A., Wells A.U., Verleden G.M. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur. Respir. J.* 2013; 41(5):1207–1218. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073012>

6. Pustovetova M.G., Chikinev Y.V., Piontkovskaya K.A., Drobyazgin E.A., Samsonova E.N. [Features of pathogenesis of fibrosis at bullous lung disease]. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri = Journal of Siberian Medical Sciences* 2014; (5):36 (in Russian).

7. Mizernitskiy Yu.L., Lev N.S. [Modern problems of interstitial lung diseases in children]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2021; 66(3):5–11 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-5-11>

8. Kotlyarov P.M., Egorova E.V., Rebrikova V.A. [Virtual Bronchoscopy in the Refined Diagnosis of Lung Pathology]. *Difficult Patient* 2018; 16(11):50–53 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10031>

9. Speranskaya A.A., Novikova L.N., Baranova O.P., Dvorakovskaya I.V., Kameneva M.Yu., Amosova N.A. [Computed tomography in evaluating the development of different types of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases]. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2015; (4):5–11 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-5-11>

10. Pavlinova E.B., Sahipova G.A. [Clinical Functional Outcomes of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants]. *Medicine* 2018; (3):107–124 (in Russian). <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-3-107-124>

11. Kozlov V.K., Lebedko O.A., Pichugina S.V., Sirotina-Karpova M.S., Evseeva G.P., Gandurov S.G. [Current issues of chronic nonspecific lung diseases in children]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (70):15–25 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5c1261553e3636.04058413

12. Vinokurov A.S., Zyuzya Yu.R., Yudin A.L. [Evolution of follow up CT signs in patients with COVID-19 in early stage]. *Diagnostic radiology and radiotherapy* 2020; 11(2):76–88. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>

13. Yakis O.V., Karzilov A.I., Tetenev F.F., Bodrova T.N., Mesko P.E., Kalinina O.V. [Integrated indicators of biomechanics of breath in patients with the chronic not obstructive bronchitis in pneumofibrosis combination]. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental research* 2012; (12):411–413 (in Russian). Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30919>

14. [Spirometry. Methodological guide]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). URL: <https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

15. Lukina O.F. [Pulmonary Function Tests in Children and Adolescents]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2017; (4):39–44 (in Russian).

16. 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. 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>

17. Klement R.F., Zilber N.A. [Methodological features of parameters of the “flow-volume” curve in infants]. *Pulmonologiya* 1994; (2):17–21 (in Russian).

18. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J. Intern. Med.* 2003; 254:540–547 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01211.x>

19. Kameneva M.Y. [Evaluation of effectiveness of various methods of determining the normal values of lung mechanics parameters in the diagnostics of restrictive ventilation disorders]. *Russian Family Doctor* 2014; (2):24–28 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/RFD2014224-28>

20. Novik G.A., Borichev A.V. [Spirometry and peak flowmetry in children with bronchial asthma (the practice of assessment and monitoring): a textbook]. St. Petersburg: GPMA; 2005 (in Russian).

21. Khorinko A.V., Amarantov D.G., Kosareva P.V. [The Role of the Disorders of Cell Matrix Interactions in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis Progression]. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2016; 5(3):84–89 (in Russian). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-5-3-84-89>

22. Blokhin B.M., editor. [Pediatric pulmonology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. ISBN: 978-5-9704-5857-0

23. Jordan B.K., McEvoy C.T. Trajectories of Lung Function in Infants and Children: Setting a Course for Lifelong Lung Health. *Pediatrics* 2020; 146(4):e20200417. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0417>

24. Martinez F.D. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375:871–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603287>

Информация об авторах:

Author information:

Елена Владимировна Книжникова, научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 1904lenok@mail.ru

Elena V. Knizhnikova, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 1904lenok@mail.ru

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

Валентина Викторовна Полубартцева, зав. педиатрическим отделением клиники, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: niiomid2017@yandex.ru

Valentina V. Polubartseva, MD, Head of Pediatric Department, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: niiomid2017@yandex.ru

Сабина Вениаминовна Пичугина, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, врач-пульмонолог, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

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

Сергей Владимирович Ануреев, врач функциональной диагностики клиники 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

Sergey V. Anureev, MD, Functional Diagnostics Doctor, 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

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

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

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

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

*Поступила 20.04.2022
Принята к печати 16.05.2022*

*Received April 20, 2022
Accepted May 16, 2022*

УДК 616-001.18:612.014.462:612.55

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-32-36

МОДИФИКАЦИЯ ЛИГАНДА TRPM8

П.Д.Тимкин, Э.А.Тимофеев, Е.А.Бородин

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Методы *in silico* позволяют выявлять низкомолекулярные лиганды, обладающие высоким сродством к белку, но не могут ответить на вопрос: является ли лиганд его агонистом или антагонистом. **Цель.** Использование виртуальной модификации агониста TRPM8 ментола для решения указанной задачи. **Материалы и методы.** Модификацию структуры ментола осуществляли с использованием программы для компьютерного моделирования PyMol, удаляя гидрокси-группу в мета-положении и добавляли две новые гидрокси-группы в орто-положении. Для выявления особенностей стыковки ментола и его модифицированного производного в молекулярном кармане TRPM8 использовали сервис виртуальной молекулярной лаборатории Galaxy7TM, позволяющий с помощью методов гибкого межмолекулярного докинга определить, с какими аминокислотными остатками взаимодействует лиганд. **Результаты.** Ментол и его модифицированное производное образуют устойчивые комплексы с TRPM8, но водородные связи гидрокси-групп лигандов возникают с различными аминокислотными остатками. **Заключение.** Методами *in silico* удалось модифицировать структуру ментола и получить лиганд, связывающийся с TRPM8 иначе, чем природный. Модифицированный лиганд не связывается с ключевой аминокислотой активного центра TRPM8 тирозином 745 и в силу этого должен проявлять свойства антагониста. Предложенная стратегия является универсальной, позволит ускорить поиск лигандов к различным белкам и будет способствовать ускоренному поиску потенциальных лекарственных веществ методами *in silico*.

Ключевые слова: методы *in silico*, TRPM8, межмолекулярный докинг, ментол, агонисты, антагонисты.

TRPM8 LIGAND MODIFICATION

P.D.Timkin, E.A.Timofeev, E.A.Borodin

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

SUMMARY. Introduction. *In silico* methods make it possible to detect low molecular weight ligands with a high affinity for a protein, but cannot answer the question of whether the ligand is its agonist or antagonist. **Aim.** Use of a virtual modification of the TRPM8 agonist menthol to solve this problem. **Materials and methods.** The structure of menthol was modified using the PyMol computer simulation program, removing the hydroxy group in the meta position and adding two new hydroxy groups in the ortho positions. To identify the features of the docking of menthol and its modified derivative in the TRPM8 molecular pocket, the Galaxy7TM virtual molecular laboratory service was used, which allows to determine which amino acid residues the ligand interacts with by using flexible intermolecular docking methods. **Results.** Menthol and its modified derivative form stable complexes with TRPM8, but the hydrogen bonds of the hydroxyl groups of the ligands occur with different amino acid residues. **Conclusion.** Using *in silico* methods, it was possible to modify the structure of menthol and obtain a ligand that binds to TRPM8 differently than natural. The modified ligand does not bind to the key amino acid of the TRPM8 active site, tyrosine 745, and therefore should exhibit antagonist properties. The proposed strategy is universal, will accelerate the search for ligands to various proteins and will facilitate the accelerated search for potential drugs by *in silico* methods.

Key words: *in silico* methods, TRPM8, intermolecular docking, menthol, agonists, antagonists.

Контактная информация

Евгений Александрович Бородин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: borodin54@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeny A. Borodin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Chemistry, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: borodin54@mail.ru

Для цитирования:

Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А., Бородин Е.А. Модификация лиганда TRPM8 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.32–36. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-32-36

For citation:

Timkin P.D., Timofeev E.A., Borodin E.A. TRPM8 ligand modification. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):32–36 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-32-36

В развитии гиперчувствительности бронхов к низким температурам важная роль принадлежит рецепторному белку TRPM8 [1], который должен стать мишенью для лекарственных средств, предназначенных для профилактики и лечения гиперреактивности бронхов к действию холода [2, 3]. При создании новых лекарственных средств находят применение методы *in silico* [4, 5]. Ранее нами опубликованы результаты поиска лигандов к TRPM8 с помощью глубоких нейронных сетей и жесткого межмолекулярного докинга с использованием программы AutoDock [6]. Указанный подход позволяет выявлять низкомолекулярные лиганды, обладающие высоким сродством к белку, но не может ответить на вопрос: является ли лиганд агонистом или антагонистом белка. В настоящей работе приводятся результаты использования виртуальной модификации структуры классического агониста TRPM8 ментола для решения указанной задачи.

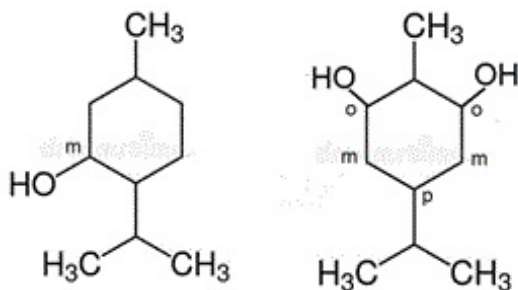


Рис. 1. Ментол и его модифицированное производное. о, m, p – положения в цикле.

Материалы и методы исследования

Данные о первичной структуре мономера TRPM8 были взяты с ресурса UniProt [7]. 3D-модель белка мы смоделировали на сервере Swissmodel [8]. Созданная модель для цепи из 1094 аминокислот не могла быть использована для гибкого докинга, так как предназначенная для этого программа Galaxy7TM [9] не воспринимала модель вследствие большой длины аминокислотной цепи. Поэтому мы оптимизировали 3D-модель, взяв участок цепи со 194 по 980 аминокислотные остатки. В качестве лиганда TRPM8 использовали его классический агонист – ментол [10]. 3D-структуру ментола брали на сервере PubChem [11]. При модификации ментола удаляли гидроксигруппу в мета-положении и добавляли две новые гидроксигруппы в орто-положении (рис. 1), предполагая, что модифицированное производное ментола может вести себя как антагонист TRPM8.

Модификация лиганда выполнялась с использованием специальной программы для компьютерного мо-

делирования PyMol [12], инструментарий которой позволяет проводить изменения структуры любого химического соединения. Для выявления особенностей стыковки ментола и его модифицированного производного в молекулярном кармане TRPM8 использовали сервис виртуальной молекулярной лаборатории Galaxy7TM [9], позволяющий с помощью методов гибкого межмолекулярного докинга определить, с какими аминокислотными остатками взаимодействует лиганд. В настройках гибкого докинга был указан молекулярный карман (аминокислотная последовательность полипептидной цепи TRPM8 с тирозина 745 (Y745) по аргинин 842 (R842), в котором происходила стыковка.

Результаты исследования и их обсуждение

На рисунке 2 представлена оптимизированная 3D-модель мономера TRPM8. Ментол взаимодействует с рецептором через молекулярный карман, в состав которого входят Y745 и R842. При образовании комплекса возникает водородная связь между гидроксигруппой ментола в мета-положении и остатком Y745 [10]. По-видимому, метильные радикалы ментола в данном молекулярном кармане играют роль стабилизаторов, отталкиваясь от других аминокислотных остатков и позволяя гидроксигруппе лиганда образовывать водородную связь с гидроксигруппой тирозина [10]. Проведенная стыковка рецептора и ментола показала характерные для него свойства агониста, а именно, образование водородных связей между гидроксигруппой в мета-положении и аминокислотным остатком Y745 в нескольких возможных конформациях (рис. 3).

Межмолекулярный докинг между рецептором и модифицированным производным ментола также выявил образование комплекса в данном молекулярном кармане, но в образовании комплекса участвовал не Y745, а другие аминокислотные остатки (рис. 4). Из-за симметричного расположения гидроксигрупп в орто-положениях модифицированной молекулы, лиганд вынужден образовывать связи с близлежащими аминокислотными остатками (аспарагиновой кислотой 802, фенилаланином 839 либо R842), игнорируя Y745. Благодаря образованию водородных связей с указанными аминокислотными остатками, лиганд перекрывает доступ к Y745, главной аминокислоте в активном центре, отвечающей за работу ионного канала, и ведет себя скорее как антагонист – конкурентный ингибитор природного лиганда (ментола). Поскольку энергия связи у модифицированного лиганда с рецептором выше, чем у ментола [6] можно заключить, что модифицированный лиганд будет связываться с рецептором эффективней природного и препятствовать действию ментола в качестве агониста TRPM8.

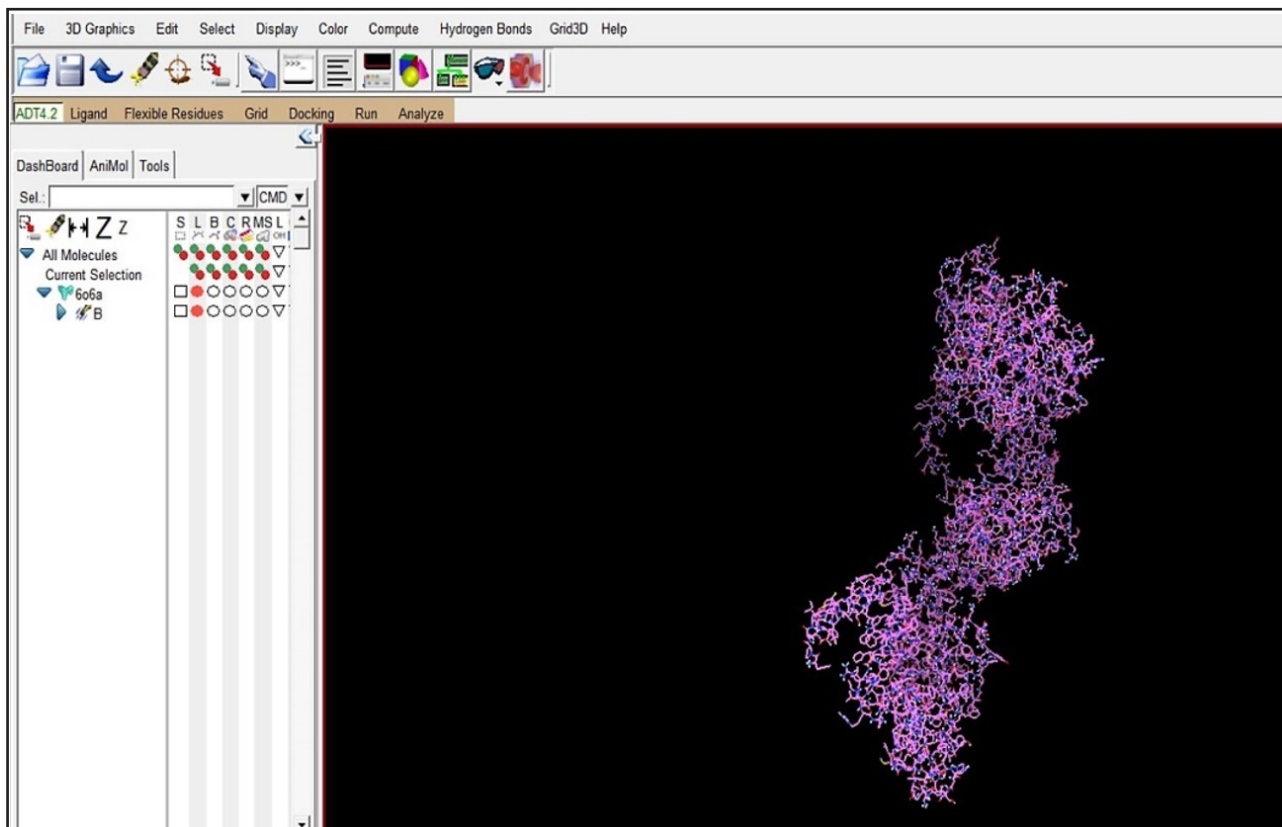


Рис. 2. 3D-структура мономера TRPM8.

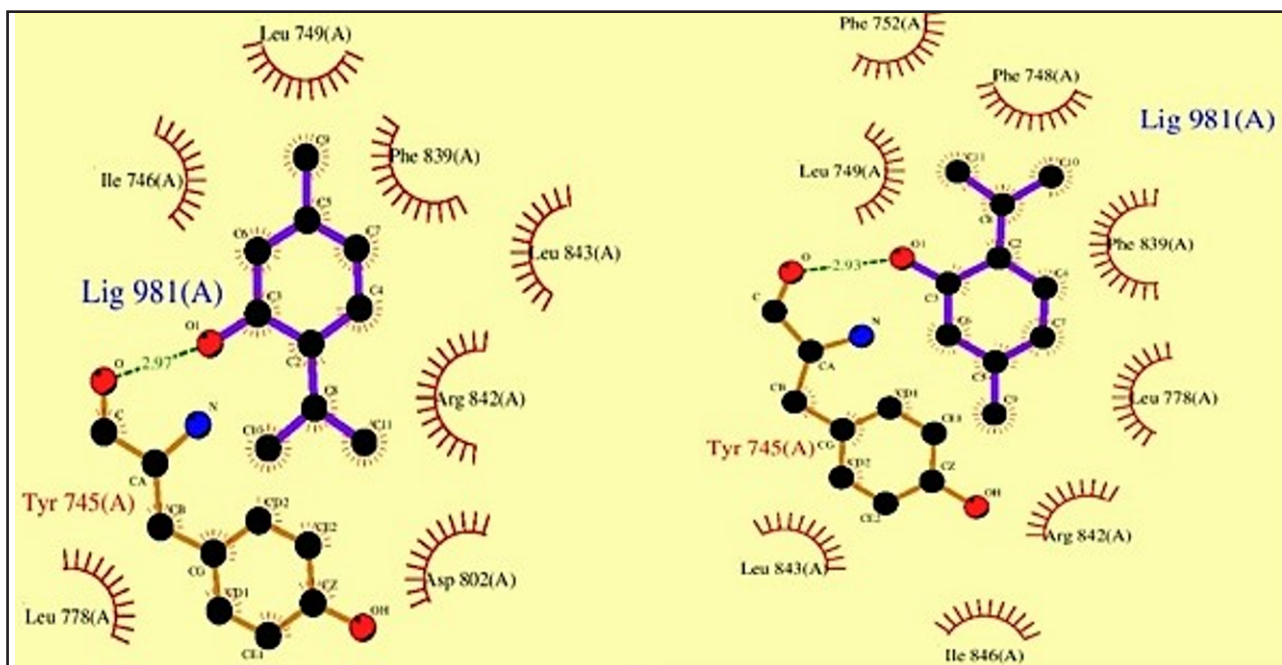


Рис. 3. Схематичное изображение возможных конформаций комплекса ментола и TRPM8 в его молекулярном кармане. Зеленым пунктиром обозначены водородные связи между гидрокси-группой ментола и остатком Y745.

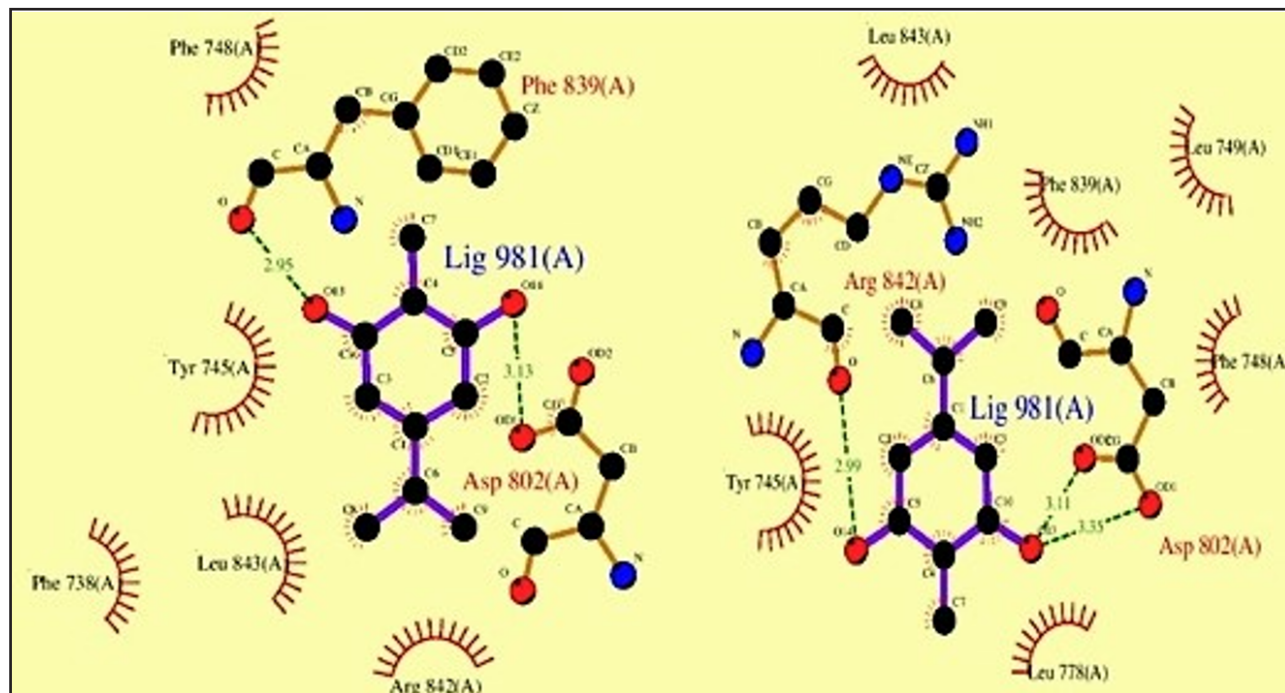


Рис. 4. Схематичное изображение возможных конформаций комплексов модифицированного ментола и TRPM8. Зеленым пунктиром указаны водородные связи между гидрокси-группами лиганда и аминокислотных остатков, находящихся вблизи тирозина Y745.

Заключение

В ходе проведенного исследования методами *in silico* удалось модифицировать 3D-структуру ментола и получить лиганд, связывающийся с TRPM8 иначе, чем природный. Модифицированный лиганд не связывается с ключевой аминокислотой активного центра TRPM8 Y745 и в силу этого должен проявлять свойства антагониста. Полученные нами результаты, конечно, основаны на поведении лишь виртуально созданной модели и требуют экспериментального подтверждения *in vitro* и *in vivo*. Тем не менее предлагаемый нами подход может быть использован в более широком плане

для разделения лигандов белков на агонисты и антагонисты.

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

- Liu Y., Mikrani R., He Y., Faran Ashraf Baig M.M., Abbas M., Naveed M., Tang M., Zhang Q., Li C., Zhou X. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role // Eur. J. Pharmacol. 2020. Vol.882, Iss.5. Article number: 173312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>
- Naumov D., Gassan D., Kotova O., Afanaseva E., Sheludko E., Sugaylo I., Perelman J. Effect of TRPA1 and TRPM8 polymorphism on lung function in COPD // Eur. Respir. J. Suppl. 2020. Vol.56, Iss.S64. Article number: 1129. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1129>
- Naumov D., Gassan D., Kotova O., Sheludko E., Afanaseva E., Perelman J., Gorchakova Ya., Li Qi., Zhou X. Effects of systematic glucocorticoids on TRPM8 expression in asthma patients // Eur. Respir. J. Suppl. Vol.56, Iss.S64. Article number: 1122. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1122>
- Yu W., MacKerell A.D. Jr. Computer-Aided Drug Design Methods // Methods Mol. Biol. 2017. Vol.1520. P.85–106. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6634-9_5
- Бородин Е.А. Поиск потенциальных лигандов к TRPM8 с помощью компьютерного дизайна // Материалы XIV международной научной конференции «Системный анализ в медицине» (САМ 2020) / под общ. ред. В.П. Колосова. Благовещенск, 2020. С.12–15.
- Бородин Е.А., Чупалов А.П., Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А., Леусова Н.Ю. Подбор потенциальных лигандов к TRPM8 с помощью глубоких нейронных сетей и межмолекулярного докинга // Бюллетень физиологии и пато-

- логии дыхания. 2021. Вып.80. С.26–33. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-26-33>
7. The Universal Protein Resource (UniProt). <https://www.uniprot.org/>
 8. SWISS-MODEL: fully automated protein structure homology-modelling server. <https://swissmodel.expasy.org/>
 9. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. <https://galaxy.seoklab.org/>
 10. Xu L., Han Y., Chen X., Aierken A., Wen H., Zheng W., Wang H., Lu X., Zhao Z., Ma C., Liang P., Yang W., Yang S., Yang F. Molecular mechanisms underlying menthol binding and activation of TRPM8 ion channel // *Nat. Commun.* 2020. Vol.11, Iss.1. Article number: 3790. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17582-x>
 11. PubChem open chemistry database. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
 12. PyMOL by Schrödinger. <https://pymol.org/2/>

REFERENCES

1. Liu Y., Mikrani R., He Y., Faran Ashraf Baig M.M., Abbas M., Naveed M., Tang M., Zhang Q., Li C., Zhou X. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 882(5):173312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>
2. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Afanaseva E., Sheludko E., Sugaylo I., Perelman J. Effect of TRPA1 and TRPM8 polymorphism on lung function in COPD. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2020; 56(S64):1129. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1129>
3. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Sheludko E., Afanaseva E., Perelman J., Gorchakova Ya., Li Qi., Zhou X. Effects of systematic glucocorticoids on TRPM8 expression in asthma patients. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2020; 56(S64):1122. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1122>
4. Yu W., MacKerell A.D. Jr. Computer-Aided Drug Design Methods. *Methods Mol. Biol.* 2017; 1520:85–106. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6634-9_5
5. Borodin E.A. [Search for potential ligands for TRPM8 with the help of computer design. In: Proceedings of the XIV International Scientific Conference "System Analysis in Medicine"]. Blagoveshchensk; 2020: 12–15 (in Russian).
6. Borodin E.A., Chupalov A.P., Timkin P.D., Timofeev E.A., Leusova N.Yu. [Selection of potential ligands for TRPM8 using deep neural networks and intermolecular docking]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):26–33 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-26-33>
7. The Universal Protein Resource (UniProt). <https://www.uniprot.org/>
8. SWISS-MODEL: fully automated protein structure homology-modelling server. <https://swissmodel.expasy.org/>
9. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. <https://galaxy.seoklab.org/>
10. Xu L., Han Y., Chen X., Aierken A., Wen H., Zheng W., Wang H., Lu X., Zhao Z., Ma C., Liang P., Yang W., Yang S., Yang F. Molecular mechanisms underlying menthol binding and activation of TRPM8 ion channel. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):3790. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17582-x>
11. PubChem open chemistry database. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
12. PyMOL by Schrödinger. <https://pymol.org/2/>

Информация об авторах:

Павел Дмитриевич Тимкин студент 6 курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: timkin.pasha@mail.ru

Эдуард Андреевич Тимофеев, студент 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: eduardo22042000@mail.ru

Евгений Александрович Бородин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: borodin54@mail.ru

Author information:

Pavel D. Timkin, 6th year student, Faculty of Pediatrics, Amur State Medical Academy; e-mail: timkin.pasha@mail.ru

Eduard A. Timofeev, 3rd year student, Faculty of General Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: eduardo22042000@mail.ru

Evgeny A. Borodin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Chemistry, Amur State Medical Academy; e-mail: borodin54@mail.ru

УДК 616.15-008:613.84(470.54)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-37-48

ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ КУРЕНИЯ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ (ПО МАТЕРИАЛАМ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ОПРОСА В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

С.Л.Леонтьев, Д.О.Михайлова, Е.В.Ануфриева, В.С.Казанцев, К.В.Кузьмин

Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б. Блохина», 620075, г. Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 8б

РЕЗЮМЕ. Введение. Курение табака является наиболее опасным и значимым фактором риска при заболеваниях системы кровообращения и увеличении показателей преждевременной смертности. **Цель.** Изучить гендерные аспекты распространенности курения в связи с половозрастными характеристиками и уровнем образования пациентов с заболеваниями системы кровообращения. **Материалы и методы.** Всего опрошено 422 человека (267 женщин и 155 мужчин). Выборка – целевая стихийного наполнения; анкета заполнялась в бумажном виде при амбулаторном приеме. **Результаты.** Среди опрошенных пациентов с заболеваниями системы кровообращения факт курения подтвердили 29% мужчин и 6,4% женщин. Самым распространенным образом курящего человека является мужчина в возрасте 30-49 лет (в данной группе курят 55,6%). Значительное распространение курение имеет среди мужчин 50 лет и старше (курят каждый 4-й). Среди женщин наиболее подверженной курению является возрастная группа 30-49 лет (курят 15,3%). К типичным образам бросивших курить относятся мужчины в возрасте 50-69 лет (58%) и женщины в возрасте 30-49 лет (15,3%). Отсутствие привычки курения табака в наибольшей степени присуще поколению в возрасте до 29 лет. По образовательному уровню подвержены курению мужчины с неполным средним и средним образованием (47,4 и 34,9%, соответственно). Среди мужчин со средним, средним специальным и высшим образованием относительно высокой оказалась доля бросивших курить (51,2, 59,3 и 50%, соответственно). Распространенность табакокурения среди женщин по сравнению с мужчинами по образовательным группам значимо ниже: среди лиц со средним образованием – в 5,7 раза (6,1% против 34,9%), со средним специальным образованием – в 2,4 раза (7,8% против 18,6%), с высшим образованием – в 5,2 раза (5,6% против 29,4%). **Заключение.** Полученные данные актуализируют разработку программ профилактики табакокурения среди пациентов с заболеваниями системы кровообращения с учетом половозрастных и образовательных групп.

Ключевые слова: курение, болезни системы кровообращения, анкетирование пациентов, пол, возраст, образовательный уровень.

GENDER ASPECTS OF THE PREVALENCE OF SMOKING AMONG PATIENTS WITH DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM (BASED ON A SOCIOLOGICAL SURVEY IN THE SVERDLOVSK REGION)

S.L.Leontiev, D.O.Mikhailova, E.V.Anufrieva, V.S.Kazantsev, K.V.Kuzmin

Ural Institute of Public Health Management named after A.B. Blokhin, 8b Karl Libkneht Str., Yekaterinburg, 620075, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Tobacco smoking is the most dangerous and significant risk factor for diseases of the circulatory system and an increase in premature mortality. **Aim.** To study the gender aspects of the prevalence of smoking in

Контактная информация

Константин Викторович Кузьмин, канд. истор. наук, доцент, начальник научного отдела, Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б.Блохина», 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, 8б. E-mail: konstantinkuzmin1966@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Konstantin V. Kuzmin, PhD (in History), Associate Professor, Head of Scientific Department, Ural Institute of Public Health Management named after A.B.Blokhin, 8b Karl Libkneht Str., Yekaterinburg, 620075, Russian Federation. E-mail: konstantinkuzmin1966@gmail.com

Для цитирования:

Леонтьев С.Л., Михайлова Д.О., Ануфриева Е.В., Казанцев В.С., Кузьмин К.В. Гендерные аспекты распространенности курения среди пациентов с заболеваниями системы кровообращения (по материалам социологического опроса в Свердловской области) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.37–48. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-37-48

For citation:

Leontiev S.L., Mikhailova D.O., Anufrieva E.V., Kazantsev V.S., Kuzmin K.V. Gender aspects of the prevalence of smoking among patients with diseases of the circulatory system (based on a sociological survey in the Sverdlovsk region). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):37–48 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-37-48

connection with the sex and age characteristics and the level of education of patients with diseases of the circulatory system. **Materials and methods.** A total of 422 people were interviewed (267 women and 155 men). Sample – target spontaneous filling; the questionnaire was filled out in paper form at an outpatient appointment. **Results.** Among the surveyed patients with diseases of the circulatory system, the fact of smoking was confirmed by 29% of men and 6.4% of women. The most common image of a smoking person is a man aged 30-49 years (in this group, 55.6% smoke). Smoking is widespread among men aged 50 and older (every fourth smokes). Among women, the most susceptible to smoking is the age group of 30-49 years (15.3% smokers). Typical quitters include men aged 50-69 (58%) and women aged 30-49 (15.3%). The absence of the habit of smoking tobacco is most characteristic of the generation under the age of 29 years. According to the educational level, men with incomplete secondary and secondary education are susceptible to smoking (47.4% and 34.9%, respectively). Among men with secondary, secondary specialized and higher education, the share of those who quit smoking was relatively high (51.2%, 59.3% and 50%, respectively). The prevalence of tobacco smoking among women compared to men by educational groups is significantly lower: among people with secondary education – by 5.7 times (6.1% vs. 34.9%), with secondary specialized education – by 2.4 times (7.8% vs. 18.6%), with higher education – 5.2 times (5.6% vs. 29.4%). **Conclusion.** The data obtained update the development of programs for the prevention of smoking among patients with diseases of the circulatory system, taking into account gender, age and educational groups.

Key words: smoking, diseases of the circulatory system, questioning patients, gender, age, educational level.

Болезни системы кровообращения в Свердловской области, как и в целом в России, прочно занимают второе место в структуре общей заболеваемости взрослого населения, уступая только болезням органов дыхания, и первое место – по вносимому вкладу в показатели общей смертности. Значимое влияние на развитие заболеваний системы кровообращения оказывает образ жизни человека, в частности, такие факторы риска, которые способствуют не только возникновению заболеваний, но и отягощают их протекание, затрудняют излечение или усугубляют саму болезнь.

Одним из наиболее опасных по своим последствиям факторов риска, комплексно воздействующим на состояние здоровья индивида при заболеваниях системы кровообращения, является курение. Курение способствует развитию атеросклероза, вызывая поражение коронарных артерий, аорты, сонных и мозговых артерий, а также крупных артерий периферического кровообращения [1]; ассоциируется с нарушением сердечной систолической функции и ведет к продольной, радиальной и окружной деформации миокарда левого желудочка [2]; провоцирует риск инфаркта миокарда, клинических осложнений и внутрибольничной летальности [3]; изменяет регуляцию артериального давления за счет быстрого воздействия на вегетативную нервную систему, ускоряя старение артерий и способствуя развитию хронической гипертензии [4]; приводит к ограничению воздушного потока, вызывает эмфизему и гиперинфляцию легких и провоцирует развитие ишемических болезней сердца [5].

При этом курение относится к числу факторов способных оказать наибольшее влияние на предотвратимые причины смерти. Однако, по оценкам исследователей, в Российской Федерации потери потенциальных лет жизни в трудоспособном возрасте, связанные с преждевременной смертностью, обусловленной курением, в среднем составляют у мужчин 9 лет, у женщин – 5,6 года [6].

Проблема курения широко представлена в отече-

ственной научной литературе в контексте: анализа влияния факторов риска (курения, употребления алкоголя, ожирения и др.) на рост заболеваемости и смертности населения [7–12]; вклада курения в статистику заболеваемости и смертности населения от болезней системы кровообращения [6, 13–20]; половозрастных и профессиональных особенностей курящих [21–25]; распространенности курения и возможных стратегий прекращения или сокращения его масштабов и их эффективности [26, 27].

На наш взгляд, распространенность курения среди пациентов с болезнями системы кровообращения следует оценивать в гендерном аспекте, изучая особенности социального поведения, формируемого по поводу и в связи с курением, с градацией соответствующих групп пациентов с заболеваниями системы кровообращения по полу, возрасту и уровню образования.

Цель исследования – изучить гендерные аспекты распространенности курения в связи с половозрастными характеристиками и уровнем образования пациентов с заболеваниями системы кровообращения.

Материалы и методы исследования

В марте-мае 2020 г. в Свердловской области проведен анкетный опрос пациентов, обратившихся за медицинской помощью к участковым врачам-терапевтам по поводу заболеваний системы кровообращения. Выборка – целевая стихийного наполнения; анкета заполнялась в бумажном виде во время амбулаторного приема. Всего было опрошено 422 человека ($n_1=422$), в том числе 267 женщин ($n_2=267$) и 155 мужчин ($n_3=155$). Анализ данных выполнен с использованием пакета программ Microsoft Excel 2007 (США).

По возрасту распределение респондентов выглядит следующим образом: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 29 лет составили 3,8% опрошенных (16 чел.), в возрасте от 30 до 49 лет – 18,2% (77 чел.), от 50 до 69 лет – 54,3% (229 чел.), старше 70 лет – 23,7% (100 чел.). Преобладание среди опрошенных лиц старше 50 лет (78%) объясняется возрастной спецификой заболевае-

мости болезнями системы кровообращения: как правило, проблемы, связанные с сохранением здоровья, диагностикой и лечением кардиологических заболеваний, возникают у людей старшего трудоспособного, предпенсионного и пенсионного возрастов, что и обуславливает более частую обращаемость за медицинской помощью.

По семейному статусу состоящие в браке (в том числе незарегистрированном) составили большинство опрошенных – 65,9% (278 чел.); овдовевшие в связи со смертью супруга/супруги – 18,5% (78 чел.); разведенные – 9% (38 чел.); никогда не состоявшие в браке – 6,6% (28 чел.).

Лица с неполным средним образованием составили 9,5% опрошенных (40 чел.), со средним образованием – 18% (76 чел.), со средним специальным образованием – 47,4% (200 чел.), с высшим образованием – 25,1% (106 чел.).

По месту жительства проживающие в Екатеринбурге составили 22% опрошенных (93 чел.); 18,3% респондентов (77 чел.) проживают в крупных городах с населением свыше 100 тыс. жителей; 41,5% (175 чел.) – в малых городах; 18,25% (77 чел.) – в сельской местности.

Следует оговориться, что вопросы о распространенности курения касались исключительно табакокурения (то есть вдыхания дыма от тлеющего табака, представленного в форме сигарет, папирос, сигарилл и пр.). Масштабы распространенности курения электронных сигарет (вейпов, род-систем, систем нагревания табака) среди пациентов с болезнями системы кровообращения не оценивались.

Результаты исследования

Согласно проведенному опросу (рис. 1) преобладает доля никогда не куривших респондентов (58,5%, 247 чел.). Каждый четвертый опрошенный (26,8%, 113

чел.) курил, но впоследствии бросил; каждый 7-й (14,7%, 62 чел.) курит в настоящее время.

В целом, можно увидеть, что доли мужчин и женщин – 1) никогда не куривших, 2) куривших, но бросивших и 3) курящих в настоящее время – радикально различаются между собой (рис. 2). Так, удельный вес никогда не куривших женщин более чем вчетверо превышает удельный вес никогда не куривших мужчин (82% против 18,1%). Больше (в сравнении с женщинами) мужчин как, с одной стороны, сумевших справиться с вредной привычкой (52,9%), так и, с другой стороны, курящих в настоящее время (29%). Соответственно, доля женщин, бросивших курить, составила 11,6%, доля курящих женщин – 6,4% (каждая 15-16-я).

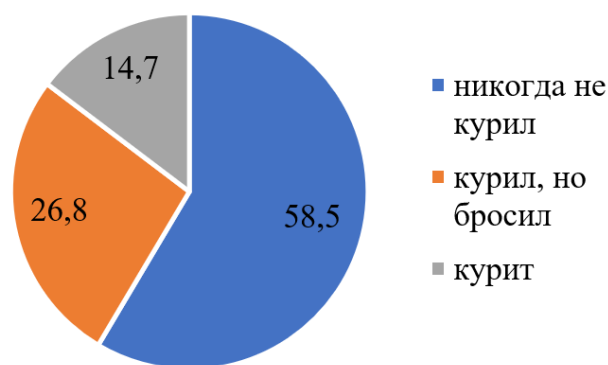


Рис. 1. Распространенность курения (в % к общему числу опрошенных, $n_1=422$).

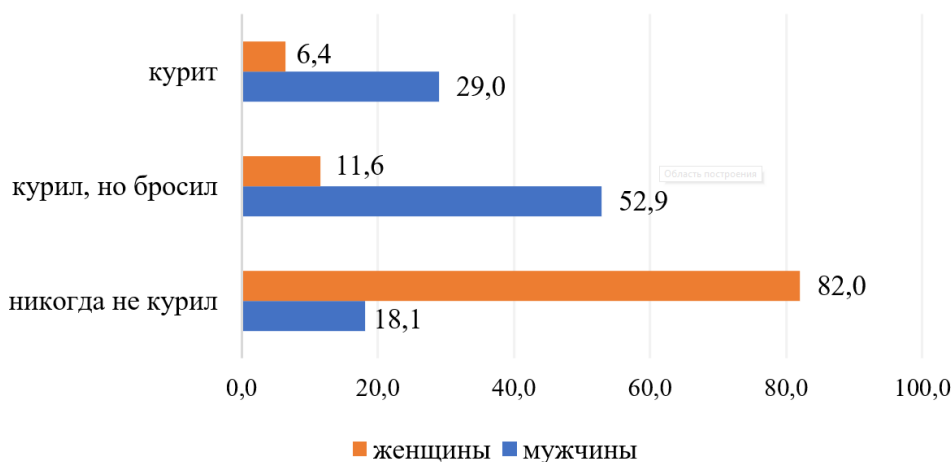


Рис. 2. Распространенность курения среди женщин и мужчин (в % к общему числу по указанным группам респондентов, $n_2=267$ и $n_3=155$).

Значительный интерес представляет анализ распространенности курения среди мужчин и женщин по возрастным группам, являющихся во многом отражением

смены поколенческих традиций советского прошлого и постсоветских реалий настоящего (рис. 3).

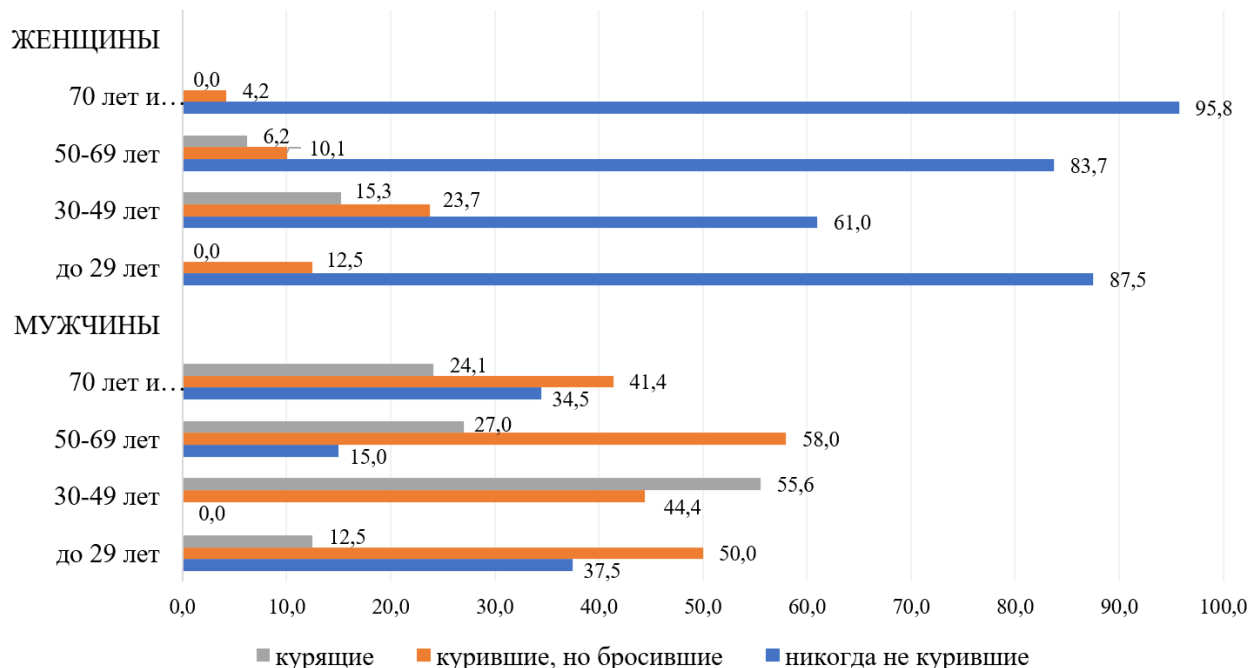


Рис. 3. Распространенность курения в связи с возрастом женщин и мужчин (в % к общему числу по указанным группам респондентов, $n_2=267$ и $n_3=155$).

Рассматривая проблемы отношения к курению опрошенных мужчин и женщин, можно выделить ряд особенностей.

Примечательна группа респондентов в возрасте до 29 лет: именно в ней наибольшей в сравнении с последующими возрастными группами является доля никогда не куривших мужчин (37,5%, 3 чел.), доля же никогда не куривших женщин достигает 87,5% (7 чел.). Еще 12,5% (1 чел.) опрошенных женщин указанного возраста ранее курили, но бросили; к ним же примыкает самая весомая группа ранее куривших, но бросивших курить мужчин (50%, 4 чел.). Можно предположить, что данная особенность является во многом следствием принятых мер по сокращению масштабов табакокурения после принятия известных федеральных законов (№ 87-ФЗ от 10.07.2001 г. «Об ограничении курения табака» и № 15-ФЗ от 23.02.2013 г. «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма, последствий потребления табака или потребления никотинсодержащей продукции»). Тем не менее, если среди опрошенных в возрасте до 29 лет курящих женщин вообще не оказалось, то доля курящих мужчин составила 12,5%. Таким образом, именно в данной возрастной группе доля некурящих в настоящее время достигает своего максимума – 100% опрошенных женщин и 87,5% опрошенных мужчин (опять же, напомним, речи о курении электронных сигарет здесь не идет). В то же время следует оговориться, что в силу специфики возрастной распространенности заболеваний системы кровообращения

респонденты данной группы составили лишь 3,8% опрошенных (8 мужчин и 8 женщин). Таким образом можно утверждать о выявленной тенденции отказа от курения, но не о репрезентативности полученных результатов. Тем не менее, показательным является тот факт, что из 16-ти опрошенных курит в настоящее время только один мужчина.

Следующая возрастная группа (30-49 лет) включила в себя 77 человек (18 мужчин и 59 женщин), что составило 18,2% от общего числа опрошенных. Примечательно, что в данной группе доля никогда не куривших женщин достигает минимальных значений по сравнению с другими «женскими» возрастными группами (36 чел., 61%), а среди мужчин того же возраста никогда не куривших нет вообще. При этом курили, но бросили почти четверть опрошенных женщин (23,7%, 14 чел.) и 44,4% мужчин (8 чел.). Рассматриваемая возрастная группа примечательна тем, что включает в себя максимальное количество курящих в настоящее время по сравнению с другими группами: курят 55,6% мужчин (10 чел.) и 15,3% женщин (9 чел., то есть каждая 6-7-я). Опять же, если соотнести полученные данные с реалиями прошлого, можно увидеть, что на 1980-1990-е гг., то есть на подростковый и юношеский возраст опрошенных, «престижность» курения и «мода на курение» достигли своего апогея, практически не встречая на своем пути какого-либо очевидного противодействия. Тем более, что начавшаяся во второй половине 1980-х гг. «перестройка» обрушила прежний «железный занавес», в том числе отгоражи-

вающий СССР от образцов «западного» образа жизни, в частности, связанного с пропагандой курения в кинематографе, когда «сигарета... становилась маркером стильной жизни, психологическим якорем, который принимал различные символические образы в важных жизненных ситуациях. Иногда для личности имеет значение ее реальная социальная идентификация, иногда желаемая индивидом, это то, что может с успехом использоваться в создании потенциальных модных тенденций. Посредством моды проявляется уподобление человека членам своей группы и одновременно противопоставление членам других групп» [28].

Анализ распространенности курения в возрастной группе респондентов от 50 до 69 лет, составившей более половины всех опрошенных – 54,3% (229 чел., в том числе 100 мужчин и 129 женщин) показал, что 83,7% женщин никогда не курили (187 чел.) доля никогда не куривших мужчин оказывается минимальной в сопоставлении с другими «мужскими» возрастными группами – 15% (15 чел.). Максимальной является как доля мужчин, впоследствии бросивших курить: 58% опрошенных (58 чел.) против 10,1% женщин (13 чел.), так и доля мужчин, так и не расставшихся с вредной привычкой: 27% (27 чел.) против 6,2% курящих женщин (8 чел.). Взросление и гендерная социализация представителей данной группы пришлось на 1960-1970-е гг., когда курение мужчин воспринималось как своеобразная норма, а борьба с курением ограничивалась формальными лозунгами о вреде курения и плакатами о «капле никотина, убивающей лошадь». Так первые надписи, предупреждавшие о вреде курения, на сигаретных/папиросных пачках появились в конце 1970-х гг., чуть позже было принято постановление ЦК КПСС и Совмина СССР от 12.06.1980 г. № 706 «О мерах по усилению борьбы с курением» (<https://docs.cntd.ru/document/765708444>), предусматривавшее запрет курения в школах, запрет продавать сигареты несовершеннолетним, расширение пропаганды знаний о вреде табака, сокращение производства сига-

рет без фильтра и расширение ассортимента жевательной резинки. При этом если отношение к курящим мужчинам отличалось своей лояльностью, то, напротив, отношение к курящим женщинам было крайне негативным: последние воспринимались либо в сугубо маргинальном ключе, либо как представительницы некой творческой, интеллигентской «богемы» (<https://gosh100.livejournal.com/200981.html>).

Самая возрастная группа респондентов – мужчины и женщины в возрасте от 70 лет и старше – составила 23,7% опрошенных (29 мужчин и 71 женщина). Доля никогда не куривших женщин в ней самая максимальная – 95,8% (68 чел.); еще 4,2% (3 чел.) ранее курили, но бросили. В отношении же мужчин ситуация не столь однозначна: только треть опрошенных 34,5% (10 чел.) никогда не курили, а 41,4% (12 чел.) отнесли себя к категории впоследствии избавившихся от вредной привычки. При этом почти каждый четвертый мужчина 24,1% (7 чел.) продолжает курить, невзирая на наличие явных противопоказаний (заболеваний системы кровообращения) и дополнительных рисков (например, в связи с потенциальным развитием онкозаболеваний). Личностное становление респондентов данной группы пришлось на вторую половину 1940-х – 1950-е гг., когда «эхо» прошедшей войны было особенно близким, и те же подростки и юноши воспитывались на примере своих отцов-фронтовиков.

Характеристика распространенности курения в аспекте уровня образования респондентов показывает, что чем выше уровень образования, тем в меньшей степени проявляет себя привлекательность курения для индивида (рис. 4). В целом лица с неполным средним образованием составили 9,5% опрошенных (19 мужчин и 21 женщина); со средним образованием – 18% (43 мужчины и 33 женщины); со средним специальным образованием – 47,4% (59 мужчин и 141 женщина); с высшим образованием – 25,1% (34 мужчины и 72 женщины).

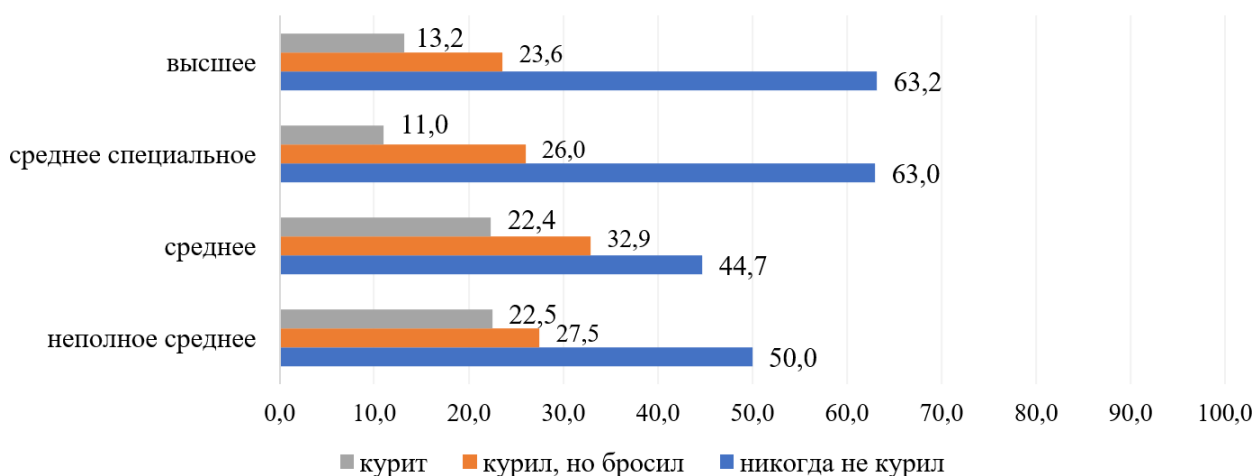


Рис. 4. Распространенность курения в связи с образовательным уровнем респондентов (в % к общему числу опрошенных, $n_1=422$).

Никогда не курившие мужчины и женщины преобладают в двух «образовательных» группах: среди лиц со средним специальным образованием (63,2% от общего количества опрошенных в указанной группе, 126 чел.) и среди лиц с высшим образованием (63%, 67 чел.). Относительно высока в данных группах и доля респондентов, ранее куривших, но бросивших курить: 26% (52 чел.) имеющих среднее специальное образование и 23,6% (25 чел.) респондентов с высшим образованием. Курящих со средним специальным образованием 11% (22 чел.), с высшим образованием – 13,2% (14 чел.).

Несколько иная картина складывается при анализе групп респондентов, имеющих неполное среднее и среднее образование. Доля никогда не куривших здесь заметно ниже: с неполным средним образованием – 50% (20 чел.), со средним образованием – 44,7% (34 чел.). Весомая часть опрошенных отнесла себя к категории бросивших курить: более четверти среди респондентов с неполным средним образованием (27,5%, 11 чел.) и почти каждый третий среди респондентов со средним образованием (32,9%, 25 чел.). Наконец, продолжает курить каждый 4-5-й опрошенный: среди лиц с неполным средним образованием 22,4% (9 чел.), со средним образованием – 22,5% (17 чел.). Таким образом распространенность курения в данных группах вдвое выше, чем среди респондентов со средним спе-

циальным образованием, и в 1,7 раза выше, чем среди лиц, имеющих высшее образование, что в целом подтверждает ранее высказанную гипотезу.

Результаты оценки взаимосвязи курения и образовательного уровня респондентов – мужчин и женщин (рис. 5) показали, что группе респондентов с неполным средним образованием подавляющее большинство опрошенных женщин (85,7%, 18 чел.) отнесло себя к категории «никогда не куривших»; при этом среди мужчин таковых оказалась лишь десятая часть (10,5%, 2 чел.). Ранее курившие женщины составили 14,3% от числа опрошенных (3 чел.); среди мужчин таковых оказалось 42,1% (8 чел. – две пятых по данной образовательной группе). Наконец, почти половина опрошенных мужчин с неполным средним образованием (47,4%, 9 чел.) продолжает курить в настоящее время.

Также высока доля никогда не куривших женщин в образовательной группе лиц со средним образованием (84,8%, 28 чел.); для сравнения, аналогичная доля мужчин в 6 раз меньше (14%, 6 чел.). При этом курили, но впоследствии бросили курить 9,1% опрошенных женщин (3 чел.) и свыше половины опрошенных мужчин (51,2%, 22 чел.); продолжают курить 34,9% мужчин (15 чел. – самый высокий показатель по всем образовательным группам) и 6,1% женщин (2 чел.).

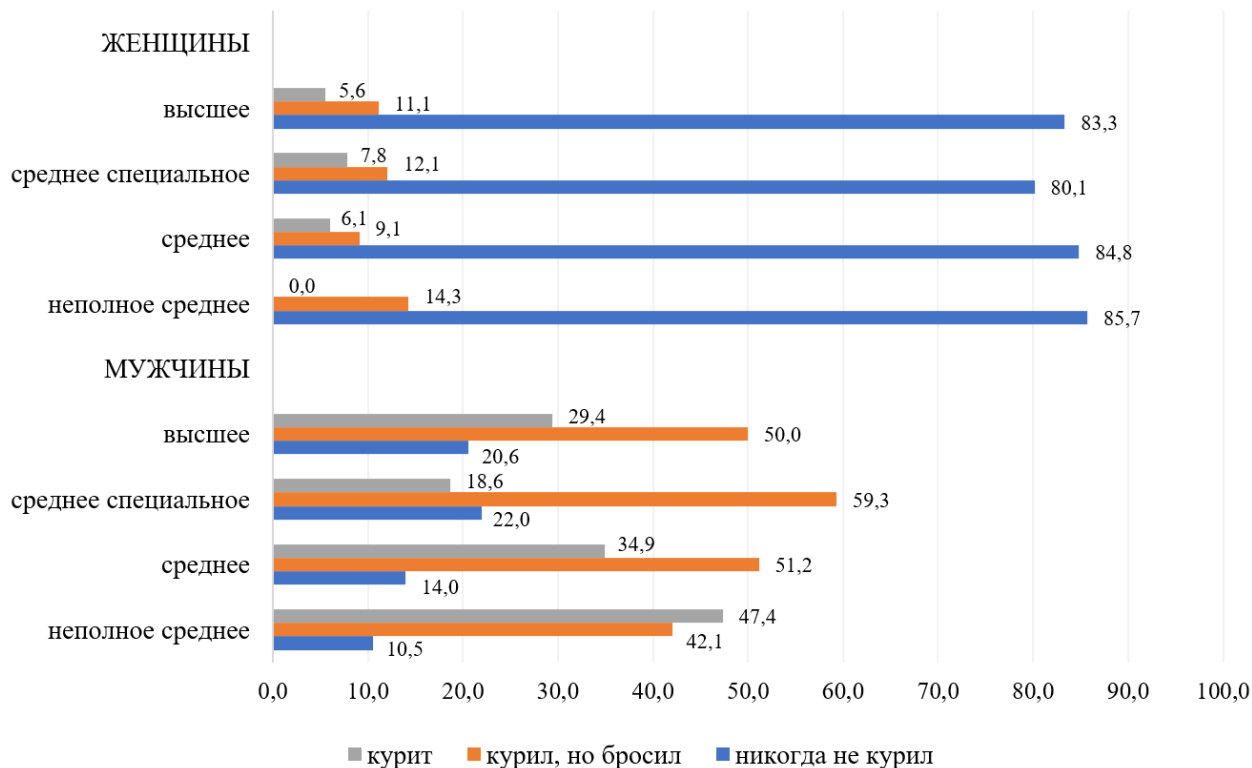


Рис. 5. Распространенность курения в связи с образовательным уровнем женщин и мужчин (в % к общему числу по указанным группам респондентов, $n_2=267$ и $n_3=155$).

В группе респондентов со средним специальным образованием сравнительно ниже доля никогда не куривших женщин (80,1%, 113 чел.); никогда не курила пятая часть опрошенных мужчин (22%, 13 чел.). Относительно высокой по сравнению с предыдущей образовательной группой является доля бросивших курить – 12,1% женщин (17 чел.) и 59,3% мужчин (35 чел.); при этом привлекательность курения сохраняется только для 18,6% мужчин-респондентов (11 чел. – ниже, чем во всех образовательных группах); продолжает курить каждая 13-я опрошенная женщина (7,8%, 11 чел.).

Среди лиц с высшим образованием никогда не курили 83,3% женщин (60 чел.) и 20,6% мужчин (7 чел.). Высокой является доля мужчин, покончивших с вредной привычкой (50%, 17 чел.); женщины, бросившие курить, составили десятую часть опрошенных (11,1%, 8 чел.). В то же время относительно много курящих мужчин (29,4%, 10 чел.), что ненамного отстает от доли курящих мужчин со средним образованием и, как ни парадоксально, значимо ниже соответствующей доли лиц со средним специальным образованием. Наконец, среди женщин с высшим образованием курит только 5,6% опрошенных (4 чел.) – меньше, чем в других образовательных группах (за исключением лиц с неполным средним образованием).

Обсуждение результатов исследования

По данным выборочного исследования состояния здоровья населения, проведенного Росстатом в 2019 г., курильщиками табака были 24,2% взрослых россиян (доля курящих среди мужчин составила 40%, среди женщин – 11%). Для сравнения, в 2009 г. постоянно курили 39% взрослого населения страны (60,2% мужчин и 21,7% женщин). В целом за период с 2009 по 2019 г. курильщиков стало меньше на 17 млн чел.; доля курящих в населении страны сократилась в 1,6 раза – среди мужчин в 1,5 раза, среди женщин – почти вдвое (<https://ria.ru/20200529/1572150224.html>).

И все же, несмотря на меры по ограничению табакокурения, предпринятые в последние годы в России, данная проблема сохраняет свою актуальность, тем более что нередко вне поля зрения статистики остаются вопросы, связанные с распространенностью курения электронных сигарет, ставшего модным в последнее десятилетие, особенно среди молодежи. Отношение к заменителям традиционных способов употребления табака остается неоднозначным и отражает столкновение запретительных подходов, отрицающих курение в любом виде как однозначно наносящее непоправимый вред здоровью [29–32], и философии минимизации вреда, предлагающей электронные сигареты как «меньшее зло» в контексте возможного способа ограничения масштабов табачной зависимости [33–36]. Существует и точка зрения, что «традиционное» и «электронное» курение вообще следует рассматривать как два самостоятельных, слабо

связанных между собою явления, так как, с одной стороны, электронное курение не сокращает масштабов табакокурения, а с другой – потребители «вейпов» редко превращаются в потребителей «тлеющего» табака [37].

Как бы то ни было, курение относится к одному из самых значимых факторов риска в отношении 6 из 8 основных причин смерти в мире, в том числе ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения, инфекции нижних дыхательных путей, хронической обструктивной болезни легких, туберкулеза, рака трахеи, бронхов и легких. Например, риск развития ишемической болезни сердца у курящих пациентов повышен в 2-4 раза у лиц обоего пола и в любой возрастной группе [6], а риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний – почти в 1,6 раза [9]. Установлена линейная зависимость частоты дислипидемии, приводящей к развитию атеросклероза и заболеваниям сердечно-сосудистой системы, от интенсивности курения в настоящее время [13]. В свою очередь, как активное, так и пассивное курение взрослых членов семьи (отца, матери) является фактором риска формирования сердечно-сосудистых болезней у детей и подростков [21].

Прекращение курения достоверно снижает риск развития стенокардии, острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти, ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния и других заболеваний системы кровообращения в любом возрасте у лиц обоего пола по сравнению с пациентами, продолжающими курить [19].

При рассмотрении проблем профилактики и оценке перспектив внедрения программ противодействия курению необходимо активно использовать гендерно-ориентированные подходы с выделением тех групп населения (в том числе и среди пациентов с заболеваниями системы кровообращения), которые в силу определенных половозрастных, образовательных и прочих особенностей в наибольшей степени подвержены как рискам, так и рецидивам курения.

Выводы

1. Установлено, что среди пациентов с заболеваниями системы кровообращения курят 29% мужчин и 6,4% женщин.
2. Наиболее распространенный образ курящего человека – мужчина 30-49 лет (в данной возрастной группе курят 55,6%). Также высокий уровень распространенности курения в группе мужчин старше 50-ти лет (курит каждый 4-й опрошенный). Среди женщин наиболее подверженной курению является возрастная группа 30-49 лет: курит каждая 6-7-я женщина (15,3%).
3. Типичные образы бросивших курить: мужчины в возрасте 50-69 лет (58% опрошенных возрастной группы) и женщины в возрасте 30-49 лет (15,3%). Отсутствие привычки курения табака в наибольшей степени присуще поколению в возрасте до 29 лет (среди

опрошенных данного возраста не нашлось курящих женщин, доля курящих мужчин составила 12,5%).

4. По образовательному уровню в наибольшей степени курению подвержены мужчины с неполным средним и средним образованием (соответственно, 47,4 и 34,9%). Среди мужчин со средним, средним специальным и высшим образованием относительно высокой оказалась доля респондентов, ранее куривших, но впоследствии расставшихся с вредной привычкой (соответственно, 51,2, 59,3 и 50%).

5. Распространенность табакокурения среди женщин по сравнению с мужчинами по образовательным группам значимо ниже: среди лиц со средним образованием – в 5,7 раза (6,1% против 34,9%), со средним специальным образованием – в 2,4 раза (7,8% против 18,6%), с высшим образованием – в 5,2 раза (5,6% против 29,4%).

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 в рамках выполнения научно-исследовательской работы государственного задания ГАУ ДПО «Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б. Блохина»

Funding Sources

The study was carried out as part of the research work of the state assignment of the Ural Institute of Public Health Management named after A.B. Blokhin

ЛИТЕРАТУРА

1. Klein L.W. Systemic and coronary hemodynamic effects of tobacco products on the cardiovascular system and potential pathophysiologic mechanisms // *Cardiol. Rev.* 2022. Vol.30, Iss.4. P.188–196. <http://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000395>
2. Hendriks T., van Dijk R., Alsabaan N.A., van der Harst P. Active tobacco smoking impairs cardiac systolic function // *Sci. Rep.* 2020; Vol.10, Iss.1. Article number: 6608. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-63509-3>
3. Toluey M., Ghaffari S., Tajlil A., Nasiri B., Rostami A. The impact of cigarette smoking on infarct location and in-hospital outcome following acute ST-elevation myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2019. Vol.11, Iss.3. P.209–215. <http://dx.doi.org/10.15171/jcvtr.2019.35>
4. Madika A-L., Mounier-Vehier C. Smoking and blood pressure: A complex relationship // *La Presse Médicale.* 2017; Vol.46, Iss.7-8 (Pt 1). P.697–702 (in French). <http://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.07.001>
5. Chandra D., Gupta A., Kinney G.L., Fuhrman C.R., Leader J.K., Diaz A.A., Bon J., Barr R.G., Washko G., Budoff M., Hokanson J., Sciruba F.C. The association between lung hyperinflation and coronary artery disease in smokers // *Chest.* 2021. Vol.160, Iss.3. P.858–871. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.066>
6. Остроумова О.Д., Извеков А.А., Воеводина Н.Ю. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 1. Распространенность курения и влияние на прогноз // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017. Т.13, №6. С.871–879. <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879>
7. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации // *Терапевтический архив.* 2020. Т.92, №1. С.4–9. <http://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510>
8. Герасимова Л.И., Викторова Л.В., Денисова Т.Г. Медико-социальные факторы риска болезней системы кровообращения // *Общественное здоровье и здравоохранение.* 2012. №1(33). С.36–39.
9. Иванова А.Ю., Долгалев И.В. Формирование риска смертности в зависимости от поведенческих факторов (курение, потребление алкоголя) по результатам 27-летнего проспективного исследования // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017. Т.16, №5. С.40–45. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-40-45>
10. Константинов В.В., Шальнова С.А., Киреев С.В., Тимофеева Т.Н., Шестов Д.Б., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Лельчук И.Н., Деев А.Д. Относительный риск смертности среди женского населения в связи со статусом курения, употреблением алкоголя и уровнем образования // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007. Т.6. №3. С.100–105.
11. Максимова Т.М., Белов В.Б., Лушкина Н.П. Распространенность поведенческих факторов риска и болезней системы кровообращения // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2014. Т.22. №1. С.3–7.
12. Чулков В.С., Гаврилова Е.С., Чулков Вл.С., Панкова Е.Д., Ленец Е.А., Ткаченко П.Е. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: акцент на коррекцию поведенческих факторов риска // *Российский кардиологический журнал.* 2021. Т.26, №S3. С.67–72. <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4278>
13. Александров А.А., Розанов В.Б., Котова М.Б., Дадаева В.А., Иванова Е.И. Ассоциация курительного статуса и интенсивности курения с липидным спектром крови в выборке мужчин среднего возраста // *Рациональная фар-*

макотерапия в кардиологии. 2019. Т.15, №4. С.478–483. <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-478-483>

14. Баздырев Е.Д., Максимов С.А., Галимова Н.А., Мулерова Т.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л. Связь курения с ишемической болезнью сердца в зависимости от других факторов сердечно-сосудистого риска // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т.20, №1. С.7–15. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-7-15>

15. Барбараш Н.А., Кувшинов Д.Ю. Курение и факторы сердечно-сосудистого риска // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016. Т.5. №1. С.51–54. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-51-54>

16. Драпкина О.М. Курение и ассоциированные с ним проблемы в практике кардиолога // Артериальная гипертензия. 2010. Т.16. №2. С.164–169.

17. Зубаирова Л.Д., Зубаиров Д.М. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Казанский медицинский журнал. 2006. Т.87, №5. С.369–374.

18. Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Роль табакокурения в формировании современных показателей общественного здоровья // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2011. Т.26. № 1-1. С.15–22. EDN: NNHOWV

19. Остроумова О.Д., Копченев И.И., Гусева Т.Ф. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний: распространенность, влияние на прогноз, возможные стратегии прекращения курения и их эффективность. Часть 2. Преимущества отказа от курения. Стратегии борьбы с курением // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018. Т.14, №1. С.111–121. <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-1-111-121>

20. Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019. Т.8, №1. С.90–99. <http://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99>

21. Гичева И.М., Николаева А.А., Отева Э.А., Николаев К.Ю., Давидович Г.А., Ходанов А.И., Лифшиц Г.И. Курение подростков и их кровных родственников как фактор риска развития сердечно-сосудистых болезней в молодом возрасте (семейные аспекты) // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2011. Т.26. №2-1. С.62–66. EDN: NYBSKX

22. Дашанимаева И.М. Анализ факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2019. Вып.2. С.33–37. <http://doi.org/10.18101/2306-1995-2019-2-33-37>

23. Павленко Е.В., Петрова Л.Е., Харитонов А.Н. Распространенность табакокурения среди медицинских работников города Екатеринбурга // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.44. С.25–28.

24. Петрова Л.Е., Павленко Е.В. Табакокурение в среде медицинских работников: проблемы и возможные пути их решения // Главный врач: хозяйство и право. 2012. №3. С.48–53.

25. Петрова Л.Е. Методическая триангуляция при изучении проблемы курения студентов // Социологические исследования. 2013. №2(346). С.92–96.

26. Родионов А.В. Современные медикаментозные методы лечения табакокурения // Медицинский совет. 2018. №5. С.100–103. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-5-100-103>

27. Титова О., Суховская О., Куликов В. Влияние низкоинтенсивного и эпизодического курения на здоровье // Врач. 2018. №4. С.36–40. <http://doi.org/10.29296/25877305-2018-04-06>

28. Анцупова А.А. Формирование модной тенденции как элемент наступательной маркетинговой стратегии, реализуемой производителями табачных изделий // Вестник Омского университета. Серия «Экономика». 2011. №3. С.132–136.

29. Thirión-Romero I., Pérez-Padilla R., Zabert G., Barrientos-Gutiérrez I. Respiratory impact of electronic cigarettes and "low-risk" tobacco // Rev. Invest. Clín. 2019. Vol.71, Iss.1. P.17–27. <http://doi.org/10.24875/RIC.18002616>

30. Eltorai A.E., Choi A.R., Eltorai A.S. Impact of electronic cigarettes on various organ systems // Respir. Care. 2019. Vol.64, Iss.3. P.328–336. <http://doi.org/10.4187/respcare.06300>

31. Bhatt J.M., Ramphul M., Bush A. An update on controversies in e-cigarettes // Paediatr. Respir. Rev. 2020. Vol.36. P.75–86. <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.09.003>

32. Khadka S., Awasthi M., Lamichhane R.R., Ojha C., Mamudu H.M., Lavie C.J., Daggubati R., Paul T.K. The cardiovascular effects of electronic cigarettes // Curr. Cardiol. Rep. 2021. Vol.23, Iss.5. Article number: 40. <http://doi.org/10.1007/s11886-021-01469-4>

33. Grabovac I., Oberndorfer M., Fischer J., Wiesinger W., Haider S., Dorner T.E. Effectiveness of Electronic Cigarettes in Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-analysis // Nicotine Tob. Res. 2021; Vol.23, Iss.4. P.625–634. <http://doi.org/10.1093/ntr/ntaa181>

34. Hartmann-Boyce J., McRobbie H., Bullen C., Begh R., Stead L.F., Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation // Cochrane Database Syst. Rev. 2016. Vol.9, Iss.9. Article number: CD010216 <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub3>

35. Selya A.S. Reducing the smoking-related health burden in the USA through diversion to electronic cigarettes: a system dynamics simulation study // Harm Reduct. J. 2021. Vol.18, Iss.1. Article number: 36.

<http://doi.org/10.1186/s12954-021-00484-6>

36. Менделевич В.Д. Польза и вред электронных сигарет сквозь призму разных терапевтических методологий // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т.8, Вып.2. С.61–73.

37. Miles I.A. Disrupted Future? // Foresight and STI Governance. 2020. Vol.14, Iss.1. P.6–27. <http://doi.org/10.17323/2500-2597.2020.1.6.27>

REFERENCES

1. Klein L.W. Systemic and coronary hemodynamic effects of tobacco products on the cardiovascular system and potential pathophysiologic mechanisms. *Cardiol. Rev.* 2022; 30(4):188–196. <http://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000395>

2. Hendriks T., van Dijk R., Alsabaan N.A., van der Harst P. Active tobacco smoking impairs cardiac systolic function. *Sci. Rep.* 2020; 10(1):6608. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-63509-3>

3. Toluey M., Ghaffari S., Tajlil A., Nasiri B., Rostami A. The impact of cigarette smoking on infarct location and in-hospital outcome following acute ST-elevation myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* 2019; 11(3):209–215. <http://dx.doi.org/10.15171/jcvtr.2019.35>

4. Madika A-L., Mounier-Vehier C. [Smoking and blood pressure: A complex relationship]. *La Presse Médicale* 2017; 46(7-8 Pt1):697–702 (in French). <http://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.07.001>

5. Chandra D., Gupta A., Kinney G.L., Fuhrman C.R., Leader J.K., Diaz A.A., Bon J., Barr R.G., Washko G., Budoff M., Hokanson J., Sciruba F.C. The association between lung hyperinflation and coronary artery disease in smokers. *Chest* 2021; 160(3):858–871. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.066>

6. Ostroumova O.D., Izvekov A.A., Voevodina N.Yu. [Smoking as a Risk Factor of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 1. Smoking Prevalence and Impact on Prognosis]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017; 13(6):871–879 (in Russian). <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-6-871-879>

7. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. [The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation]. *Ter. Arkh.* 2020; 92(1):4–9 (in Russian). doi: 10.26442/00403660.2020.01.000510

8. Gerasimova LI, Viktorova LV, Denisova TG. [Medico-social risk factors of blood circulation system diseases]. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravookhraneniye* 2012; (1): 36–39 (in Russian).

9. Ivanova A.Y, Dolgalev I.V. [Composition of death risk according to behavioral factors (smoking, alcohol consumption) by the results of 27-year prospective study]. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2017; 16(5): 40–45 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-40-45>

10. Konstantinov V.V., Shalnova S.A., Kireev C.V, Timofeeva T.N., Shestov D.B., Kapustina A.V., Balanova Y.A., Lel'chuk I.N., Deev A.D. [Associations of mortality relative risk, smoking status, alcohol intake, and educational level in women]. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 6(3):100–105 (in Russian).

11. Maximova T.M., Belov V.B., Lushkina N.P. [The prevalence of behavioral risk factors and diseases of blood circulation system]. *Problemy Sotsial'noy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny* 2014; 22(1):3–7 (in Russian).

12. Chulkov V.S., Gavrilova E.S., Chulkov VI.S., Pankova E.D., Lenets E.A., Tkachenko P.E. [Primary prevention of cardiovascular disease: focus on improving behavioral risk factors]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(S3):67–72 (in Russian). <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4278>

13. Alexandrov A.A., Rozanov V.B., Kotova M.B., Dadaeva V.A., Ivanova E.I. [The Association of Smoking Status and Intensity of Smoking with Blood Lipid Spectrum in a Sample of Middle-Aged Men]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019; 15(4):478–483 (in Russian). <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-478-483>

14. Bazdyrev E.D., Maksimov S.A., Galimova N.A., Mulerova T.A., Indukaeva E.V., Artamonova G.V., Barbarash O.L. [Association of smoking with coronary artery disease depending on other cardiovascular risk factors]. *Bulletin of Siberian Medicine* 2021; 20(1):7–15 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-7-15>

15. Barbarash N.A., Kuvshinov D.Yu. [Smoking and cardio-vascular risk factors]. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases* 2016; 5(1):51–54 (in Russian). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2016-1-51-54>

16. Drapkina OM. [Smoking and related problems in the practice of a cardiologist]. *Arterial'naya gipertenziya* 2010; 16 (2):164–169 (in Russian).

17. Zubairova L.D., Zubairov D.M. [Smoking as a risk factor for cardiovascular disease]. *Kazan Medical Journal* 2006; 87(5):369–374 (in Russian).

18. Kaveshnikov V.S., Trubacheva I.A., Serebryakova V.N. [Role of tobacco smoking in the formation of up to date public health indicators]. *The Siberian medical journal* 2011; 26(1-1):15–22 (in Russian).

19. Ostroumova O.D., Kopchjonov I.I., Guseva T.F. [Smoking as a Risk Factor for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: Prevalence, Impact on Prognosis, Possible Smoking Cessation Strategies and their Effectiveness. Part 2. Advantages of Quitting Smoking. Strategies to Quit Smoking]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018; 14(1):111–121 (in Russian). <http://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-1-111-121>

20. Samorodskaya I.V., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. [Cardiovascular risk factor paradox. A focus on smoking]. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8(1):90–99 (in Russian). <http://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99>
21. Gicheva I.M., Nikolaeva A.A., Otieva E.A., Nikolaev K.Y., Davidovich I.G.A., Khodanov A.I., Lifshits G.I. [Smoking of teenagers and their genetic relatives as the risk factor of cardiovascular diseases development at a young age (family aspects)]. *The Siberian medical journal* 2011; 26(2-1):62–66 (in Russian).
22. Dashanimaeva I.M. [Analysis of cardiac disease risk factors in elderly patients]. *Vestnik Burjatskogo gosudarstvennogo universiteta Medicina i farmacija = BSU Bulletin. Medicine and Pharmacy* 2019; (2):33–37 (in Russian). <http://doi.org/10.18101/2306-1995-2019-2-33-37>
23. Pavlenko E.V., Petrova L.E., Kharitonov A.N. [Prevalence of tobacco smoking among medical staff in Yekaterinburg]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2012; (44):25–28 (in Russian).
24. Petrova L.E., Pavlenko E.V. [Tobacco smoking among medical workers: problems and possible solutions]. *Glavnyj vrach: Hozjajstvo i pravo* 2012; (3):48–53 (in Russian).
25. Petrova L.E. [Methodical triangulation in studying the problem of students smoking]. *Sotsiologicheskie issledovaniya* 2013; (2):92–96 (in Russian).
26. Rodionov A.V. [Modern pharmaceutical methods of treatment of tobacco smoking]. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2018; (5):100–103 (in Russian). <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-5-100-103>
27. Titova O., Sukhovskaya O., Kulikov V. [Impact of low-intensity and occasional smoking on health]. *Vrach* 2018; (4):36–40 (in Russian). <http://doi.org/10.29296/25877305-2018-04-06>
28. Antsupova A.A. [Fashion trend as a part of tobacco manufacturer aggressive marketing]. *Herald of Omsk university. Series: Economics* 2011; (3):132–136 (in Russian).
29. Thiri6n-Romero I., P6rez-Padilla R., Zabert G., Barrientos-Guti6rrez I. Respiratory impact of electronic cigarettes and "low-risk" tobacco. *Rev. Invest. Clin.* 2019; 71(1):17–27. <http://doi.org/10.24875/RIC.18002616>
30. Eltorai A.E., Choi A.R., Eltorai A.S. Impact of electronic cigarettes on various organ systems. *Respir. Care* 2019; 64(3):328–336. <http://doi.org/10.4187/respcare.06300>
31. Bhatt J.M., Ramphul M., Bush A. An update on controversies in e-cigarettes. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 36:75–86. <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.09.003>
32. Khadka S., Awasthi M., Lamichhane R.R., Ojha C., Mamudu H.M., Lavie C.J., Daggubati R., Paul T.K. The cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021; 23(5):40. <http://doi.org/10.1007/s11886-021-01469-4>
33. Grabovac I., Oberndorfer M., Fischer J., Wiesinger W., Haider S., Dorner T.E. Effectiveness of Electronic Cigarettes in Smoking Cessation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nicotine Tob. Res.* 2021; 23(4):625–634. <http://doi.org/10.1093/ntr/ntaa181>
34. Hartmann-Boyce J., McRobbie H., Bullen C., Begh R., Stead L.F., Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 9(9):CD010216. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub3>
35. Selya A.S. Reducing the smoking-related health burden in the USA through diversion to electronic cigarettes: a system dynamics simulation study. *Harm Reduct. J.* 2021; 18(1):36. <http://doi.org/10.1186/s12954-021-00484-6>
36. Mendelevich V.D. [Benefits and harm of electronic cigarettes through the prism of different therapeutic methodologies]. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2015; 8(2):61–73 (in Russian).
37. Miles I.A. Disrupted Future? *Foresight and STI Governance* 2020; 14(1):6–27. <http://doi.org/10.17323/2500-2597.2020.1.6.27>

Информация об авторах:

Сергей Леопольдович Леонтьев, д-р мед. наук, профессор, директор, Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б.Блохина»; e-mail: ls.04@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4092-4577>

Диана Олеговна Михайлова, д-р мед. наук, первый заместитель директора, Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б.Блохина»; e-mail: umsep-do@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8068-5940>

Author information:

Sergey L. Leontiev, PhD, DSc (Med.), Director, Ural Institute of Public Health Management named after A.B.Blokhin; e-mail: ls.04@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4092-4577>

Diana O. Mikhailova, DSc (Med.), Deputy Director for Development, Ural Institute of Public Health Management named after A.B.Blokhin; e-mail: umsep-do@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8068-5940>

Елена Владимировна Ануфриева, д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б.Блохина»; e-mail: elena-@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2727-2412>

Elena V. Anufrieva, DSc (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Research, Ural Institute of Public Health Management named after A.B.Blokhin; e-mail: elena-@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2727-2412>

Владимир Сергеевич Казанцев, канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник, Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б.Блохина»; e-mail: kvs222@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5138-9728>

Vladimir S. Kazantsev, PhD (in Physics and Mathematics), Leading Staff Scientist, Ural Institute of Public Health Management named after A.B.Blokhin; e-mail: kvs222@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5138-9728>

Константин Викторович Кузьмин, канд. истор. наук, доцент, начальник научного отдела, Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования «Уральский институт управления здравоохранением имени А.Б.Блохина»; e-mail: konstantinkuzmin1966@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9063-4642>

Konstantin V. Kuzmin, PhD (in History), Associate Professor, Head of Scientific Department, Ural Institute of Public Health Management named after A.B.Blokhin; e-mail: konstantinkuzmin1966@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9063-4642>

*Поступила 22.03.2022
Принята к печати 05.04.2022*

*Received March 22, 2022
Accepted April 05, 2022*

УДК 616.24-002.182:616-073.576.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-49-62

ДИАГНОСТИКА ЛЁГОЧНОГО САРКОИДОЗА МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ДЕНСИТОВОЛУМЕТРИИ

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Разработать новый метод количественной оценки цифровых данных КТ-изображений органов грудной клетки пациентов с саркоидозом, оценить диагностическую значимость полученных количественных показателей в сравнении с функциональными лёгочными тестами. **Материалы и методы.** Обследованы здоровые лица (n=21) и больные лёгочным саркоидозом (n=101), разделённых на 5 групп в соответствии с классификацией J.G.Scadding. Функцию внешнего дыхания оценивали по данным спирометрии форсированного выдоха, бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности лёгких. Всем обследованным выполнена двухэтапная компьютерная томография лёгких в инспираторную и экспираторную фазы с измерением параметров в 3 диапазонах плотности. **Результаты.** Значения полученных количественных показателей, определённые новым методом КТ-денситоволуметрии, отличались от группы контроля как в общей группе больных саркоидозом, так и отдельных группах по классификации J.G.Scadding. Обнаружены корреляционные связи между радиометрическими измерениями и показателями функции лёгких. У пациентов с саркоидозом определялся больший объём плохо вентилируемых отделов, чем в группе здоровых. **Заключение.** Новый метод КТ-денситоволуметрии позволяет количественно оценить весь объём лёгочной ткани в области томографического покрытия, полученные результаты могут быть использованы в качестве полезного инструмента в прогнозировании течения заболевания и ответа на проводимую терапию.

Ключевые слова: саркоидоз, мультиспиральная компьютерная томография, радиомика, количественная оценка вентиляционной функции лёгких.

DIAGNOSTICS OF PULMONARY SARCOIDOSIS BY THE METHOD OF COMPUTED TOMOGRAPHIC DENSITOVOLUMETRY

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

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

SUMMARY. Aim. To develop a new method for quantitative evaluation of digital data of chest CT images of patients with sarcoidosis, to evaluate the diagnostic significance of the obtained quantitative indicators in comparison with functional pulmonary tests. **Materials and methods.** Healthy individuals (n=21) and patients with pulmonary sarcoidosis (n=101), divided into 5 groups according to J.G.Scadding classification, were examined. The lung function was assessed according to the data of spirometry, body plethysmography and the study of the lung diffusion capacity. All examined patients underwent a two-stage computed tomography of the lungs in the inspiratory and expiratory phases with the measurement in 3 density ranges. **Results.** The values of the obtained quantitative indicators, determined by the new method of CT-densitovolumetry, differed from the control group both in the general group of patients with sarcoidosis and in individual groups according to the J.G.Scadding classification. Correlations were found between radiometric measurements and lung function parameters. In patients with sarcoidosis, a larger volume of poorly ventilated sections was determined

Контактная информация

Елена Александровна Игнатьева, аспирант, 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: ignatyeva6618@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Elena A. Ignat'eva, MD, Roentgenologist, Postgraduate Student, 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: ignatyeva6618@gmail.com

Для цитирования:

Игнатьева Е.А., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Диагностика лёгочного саркоидоза методом компьютерно-томографической денситоволуметрии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.49–62. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-49-62

For citation:

Ignat'eva E.A., Il'in A.V., Perelman J.M. Diagnostics of pulmonary sarcoidosis by the method of computed tomographic densitovolumetry. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):49–62 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-49-62

in comparison with the healthy group. **Conclusion.** The new method of CT-densitovolumetry makes it possible to quantify the entire volume of lung tissue in the area of tomographic coverage, the obtained results can be used as a useful tool in predicting the course of the disease and the response to ongoing therapy.

Key words: sarcoidosis, multislice computed tomography, radiomics, quantitative assessment of lung ventilation function.

Саркоидоз – широко распространённое во всём мире фенотипически гетерогенное мультисистемное доброкачественное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерно развитие тканевых реакций продуктивного типа с формированием эпителиоидноклеточных неказеозных гранул в одном или нескольких органах с исходом в интерстициальный фиброз [1–3]. Клинические проявления саркоидоза и степень их выраженности весьма разнообразны [4]. Морфологические изменения в поражённом органе, а при саркоидозе в 90% поражаются лёгкие, ведут к неизбежным нарушениям функции, что негативно сказывается на качестве жизни пациентов, а также их работоспособности. В литературе широко описаны типичные и атипичные рентгенологические находки при саркоидозе, при этом компьютерная томография (КТ) высокого разрешения гораздо лучше обнаруживает и характеризует заболевание в сравнении с рентгенографией [5]. Лимфаденопатия и изменения в лёгочной паренхиме представляют собой основные признаки торакального саркоидоза, за которыми следуют поражения дыхательных путей и плевры [6]. Качественная оценка патологических изменений в органах грудной клетки в сочетании с физиологическими параметрами может быть использована для определения стадии заболевания [7].

На сегодняшний день клинико-лабораторные биомаркёры саркоидоза, которые бы позволяли достоверно точно распознавать заболевание, оценивать динамику от лечения, прогнозировать его течение, не определены. В связи с этим определяющая роль в диагностике отведена медицинской визуализации. На современном этапе КТ является наиболее чувствительным методом диагностики внутригрудного саркоидоза, позволяющим не просто «видеть» структурные изменения в лёгочной ткани и внутригрудных лимфоузлах, но и определять сочетание характерных рентгенологических паттернов, что значительно сокращает дифференциальный ряд морфологически сходных заболеваний. Данные КТ-исследований в динамике позволяют лучше контролировать течение болезни и результат проводимой терапии [8]. К сожалению, результат визуального анализа изображений может сильно различаться даже у одинаково подготовленных специалистов лучевой диагностики. Это мотивирует поиск инновационных методов обработки изображений легких, позволяющих количественно оценить параметры КТ.

В литературе встречается несколько методик извлечения количественных данных из рентгенографических изображений [9–11], в том числе, при

саркоидозе [12–15] и других интерстициальных заболеваниях [9, 10, 16, 17], которые различаются типом программного обеспечения и определением пороговых значений плотностных диапазонов в единицах Хаунсфилда (HU). Согласно литературным данным, нижний порог плотности обычно устанавливается равным -1.024 HU, а верхний порог может изменяться. F.Salaffi et al. [16] предложили диапазон от -1.024 до -700 HU считать объёмом лёгкого без фиброза в общем объёме лёгкого по КТ от -1.024 до -200 HU. H.Ohkubo et al. [17] представили диапазон от -950 до -701 HU, как объём лёгкого нормальной плотности в общем объёме лёгкого от -1.024 до 0 HU. K.Tanizawa et al. [18] определили диапазоны со значениями плотности более -200 и менее -960 HU, как объёмы лёгких высокой и низкой плотности соответственно. При этом высокая плотность указывает на паренхиматозные поражения, такие как изменения по типу «матового стекла» и ретикулярные изменения, а низкая плотность определяет гиперинфляцию и «воздушные ловушки». S.Y.Ash et al. [19] представили объём лёгкого высокой плотности в диапазоне от -250 до -600 HU. Объём легких по КТ рассматривался в данном случае от -1.024 до -200 HU. А.В.Ильин и соавт. [20] оптимальными денситометрическими границами для измерения воздухонаполненности приняли параметры от -850 HU и ниже.

Цель нашего исследования – разработать новый метод количественной оценки цифровых данных КТ-изображений органов грудной клетки пациентов с саркоидозом, оценить диагностическую значимость полученных количественных показателей в сравнении с функциональными лёгочными тестами.

Материалы и методы исследования

Обследованы 101 пациент с диагнозом саркоидоза, обратившиеся в клинику Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, из них 31 мужчина и 70 женщин европеоидной расы, средний возраст составил $46,8 \pm 1,3$ лет, рост $168,1 \pm 1,0$ см, вес $76,6 \pm 1,7$ кг. Диагноз установлен в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Федеральными клиническими рекомендациями [21], критериями WASOG [22]. Исследование одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД и проведено с соблюдением требований Хельсинской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здо-

ровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями от 25 июня 2012 г.). Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями совместного пересмотра Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [23–25]. Критериями исключения являлись: бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, активный туберкулез, рак легкого и прочие заболевания органов дыхания в активной фазе, отличные от лёгочного саркоидоза, а также беременность и кормление грудью.

Дизайн исследования включал в себя: оценку вентилиционной функции лёгких методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) с анализом параметров поток-объем форсированного выдоха в процентах к должным значениям (ИТ, ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПОС, МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅) и последующим исследованием обратимости бронхиальной обструкции после ингаляции β₂-адреномиметика (сальбутамол, 400 мкг) (ΔОФВ₁, %). По данным общей плевтизмографии, выполненной на аппарате Power Cube BODY+ (Ganshorn, Германия) [26], оценивали в процентах от должной величины общую ёмкость лёгких (ОЕЛ), внутригрудной объём газа (ВГО), остаточный объём лёгких (ООЛ), соотношение ООЛ/ОЕЛ. Исследование диффузионной способности лёгких проводили на аппарате CO-Diffusion (Ganshorn, Германия) с определением DLCO (%), KCO (%), VA (л), резервного объема выдоха (ERV-He, л), общей емкости легких (TLC-He, %), функциональной остаточной емкости (FRC-He, %), RV/TLC-He, (%), остаточного объема (RV-He, %).

Двухэтапную КТ органов грудной клетки выполняли на сканерах Canon Aquilion Lightning 160 и Activision 16 (Toshiba, Япония) в инспираторную (на высоте максимального вдоха) и экспираторную (на высоте максимального выдоха) фазы дыхания, с последующей трехмерной реконструкцией. Сканирование проводилось от верхушки до основания легкого в положении пациента на спине без введения контрастного препарата. Толщина среза при исследовании составила 1 мм, шаг реконструкции – 1 мм. Полученные изображения анализировали с использованием программного обеспечения Vitrea Lung Density Analysis. Сегментация правого и левого легких от грудной стенки и средостения, трахеи и бронхов производилась автоматически.

Нами предложен трёхуровневый денситометрический диапазон: от -850 HU и ниже (верхний диапазон плотности), соответствующий плотности воздуха; от -850 до -650 HU (средний диапазон плотности), соответствующий плотности нормальной лёгочной ткани, и от -650 до 0 HU (нижний диапазон плотности), соответствующий плотности изменённой, слабоаэрируемой лёгочной ткани [20, 27]. Диапазон плотности всего лёгкого выбран программой по умолчанию от -1.024 до 0 HU.

По трехмерным моделям, основывающимся на ав-

томатической денситоволуметрии, оценивали следующие объемные параметры, измеряемые в мл: инспираторная воздухонаполненность (инспираторная фаза верхний диапазон плотности) правого (ИВп) и левого лёгкого (ИВл), суммарная инспираторная воздухонаполненность обоих лёгких (ИВ₂); объём показателей среднего диапазона плотности в инспираторную фазу в правом (ИСп) и левом лёгком (ИСл), объём показателей среднего диапазона плотности в инспираторную фазу в обоих лёгких (ИС₂); объём показателей нижнего диапазона плотности в инспираторную фазу в правом (ИНп) и левом лёгком (ИНл), объём показателей нижнего диапазона плотности в инспираторную фазу в обоих лёгких (ИН₂); инспираторный объём правого лёгкого (ИОп) (сумма ИВп и ИСп), инспираторный объём левого лёгкого (ИОл), инспираторный объём обоих лёгких (ИО₂); инспираторный индекс правого лёгкого (ИИп) – отношение ИВп к ИОп, инспираторный индекс левого лёгкого (ИИл) – отношение ИВл к ИОл, инспираторный индекс обоих лёгких (ИИ₂) – отношение ИВ₂ к ИО₂; экспираторная воздухонаполненность (экспираторная фаза верхний диапазон плотности) правого (ЭВп) и левого лёгкого (ЭВл), суммарная экспираторная воздухонаполненность обоих лёгких (ЭВ₂); объём показателей среднего диапазона плотности в экспираторную фазу в правом (ЭСп) и левом лёгком (ЭСл), объём показателей среднего диапазона плотности в экспираторную фазу в обоих лёгких (ЭС₂); объём показателей нижнего диапазона плотности в экспираторную фазу в правом (ЭНп) и левом лёгком (ЭНл), объём показателей нижнего диапазона плотности в экспираторную фазу в обоих лёгких (ЭН₂); экспираторный объём правого лёгкого (ЭОп) – сумма показателей ЭВп и ЭСп, экспираторный объём левого лёгкого (ЭОл) – сумма показателей ЭВл и ЭСл, суммарный экспираторный объём обоих лёгких (ЭО₂) – сумма показателей ЭВ₂ и ЭС₂, экспираторный индекс правого лёгкого (ЭИп) – отношение ЭВп к ЭОп, экспираторный индекс левого лёгкого (ЭИл) – отношение ЭВл к ЭОл, экспираторный индекс обоих лёгких (ЭИ₂) – отношение ЭВ₂ к ЭО₂. Рассчитывали относительную остаточную воздухонаполненность, выраженную в процентах, для правого лёгкого (ОВп=ЭВп/ЭОп, %), для левого лёгкого (ОВл=ЭВл/ЭОл, %) и суммарную (ОВ₂) для обоих лёгких.

Статистическую обработку проводили с помощью стандартных методов вариационной статистики. Характеристики исследуемой популяции для выборки с нормальным распределением выражали с использованием среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для выборок с ненормальным распределением определяли медиану и интерквартильный размах. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий (t) (Стьюдента), непараметрические критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных признаков при небольшом объеме выборки использо-

вали критерий Манна–Уитни–Вилкоксона. При малом объеме выборки при попарном сравнении использовали критерий Вилкоксона. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили классический корреляционный анализ, рассчитывали коэффициенты корреляции по Пирсону (r) и Спирмену (RS). Для всех величин значение (p) менее 0,05 считалось значимым.

Результаты исследования

На основании качественных данных по результатам КТ пациенты были разделены на 5 групп, согласно классификации J.G.Scadding [7]: группа 1 включала стадию 0 (рентгенологически нормальную); группа 2 – стадию I (двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия без поражения паренхимы лёгких); группа 3 – стадию II (двусторонняя внутригрудная лимфаденопатия, характерные для саркоидоза паренхиматозные из-

менения); группа 4 – стадию III (паренхиматозные изменения без вовлечения внутригрудной лимфаденопатии); группа 5 – стадию IV (признаки фиброза легких). Легочный саркоидоз был классифицирован как стадия 0 у троих участников исследования (2,9%), стадия I у восьми (7,9%), стадия II у пятидесяти (49,5%), стадия III у тридцати трёх (32,7%) и стадия IV – у семи (6,9%). В преобладающем большинстве среди больных саркоидозом были женщины. По сравнению с контрольной группой (n=21), пациенты с саркоидозом (n=101) были старше по возрасту, с более высоким весом и более низким ростом. Наибольший процент курящих в настоящее время определился в группе 3, курение в прошлом в большинстве случаев отметили пациенты из группы 5. Клиническая характеристика пациентов и сравнительный анализ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованного контингента больных

Показатели		Контроль (n=21)	Общая группа (n=101)	Группа 1 (n=3)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=33)	Группа 5 (n=7)
Возраст, лет		36,5±1,8	46,8±1,3 p=0,0012	46,0±7,6	40,8±4,2	47,6±1,8 p=0,0023	44,7±2,3 p=0,0286	60,0±2,7 p=0,0004 p ₂ =0,0066 p ₃ =0,0256 p ₄ =0,0127
Пол, %	муж.	52,4%	29,7%	33,3%	12,5%	30%	24,2%	57,1%
	жен.	47,6%	70,3%	66,7%	87,5%	70%	75,8%	42,9%
Рост, см		173,7±2,6	166,2±0,9 p=0,002	167,7±5,8	164,8±2,5 p=0,0480	165,8±1,6 p=0,0064	167,1±1,6 p=0,0278	163,6±3,9
Вес, кг		73,7±4,0	85,3±3,1 p=0,0399	83,7±6,9	89,1±6,1 p=0,0438	82,6±2,0	77,2±3,2	76,6±3,2
Курение, %	некурящие	100% (n=21)	79,2% (n=80)	100% (n=3)	87,5% (n=8)	78% (n=42)	84,9% (n=28)	71,4% (n=5)
	курящие	0% (n=0)	5% (n=5)	0% (n=0)	0% (n=0)	8% (n=4)	3% (n=1)	0% (n=0)
	курение в прошлом	0% (n=0)	15,8% (n=16)	0% (n=0)	12,5% (n=1)	14% (n=7)	12,1% (n=4)	28,6% (n=2)

Примечание: здесь и далее p – значимость различий в сравнении с контрольной группой (контроль); p₁ – в сравнении с группой 1; p₂ – в сравнении с группой 2; p₃ – в сравнении с группой 3; p₄ – в сравнении с группой 4.

С поправкой на пол, возраст и рост, у пациентов с саркоидозом в общей группе регистрировались значимо более низкие значения МОС₇₅ и СОС₂₅₋₇₅, отражающие проходимость дистальных бронхов, отмечена статистически незначимая тенденция к снижению ИТ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ (табл. 2). У пациентов 3

группы выявлено достоверное снижение ОФВ₁, МОС₇₅ и СОС₂₅₋₇₅, по сравнению с контрольной группой. В 4 группе из показателей спирометрии форсированного выдоха достоверно сниженным оказался лишь МОС₇₅, в 5 группе – МОС₅₀.

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей спирографии

Показатели	Контроль (n=21)	Общая группа (n=101)	Группа 1 (n=3)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=33)	Группа 5 (n=7)
ИТ, %	81,5±1,2	78,9±0,7	99,2±4,5	82,9±1,5	97,6±1,2 p=0,0033	99,2±1,6	92,9±8,7
ФЖЕЛ, % долж.	106,4±3,9	99,8±2,2	109,7±6,5	99,6±7,7	99,4±2,0	100,6±5,7	108,5±7,4
ОФВ ₁ , % долж.	106,9±4,1	99,3±1,8	104,6±8,3	100,2±6,1	97,1±1,9 p=0,0156	102,5±4,6	100,7±5,6
ПОС, % долж.	109,3±6,0	101,7±2,1	108,3±17,2	101,9±5,3	102,4±2,9	104,2±4,2	100,4±13,5
МОС ₅₀ , % долж.	106,9±6,6	91,4±5,9	77,6±16,3	98,1±4,9	93,2±11,3	92,8±7,0	73,4±11,2 p=0,0260 p ₂ =0,0406
МОС ₇₅ , % долж.	99,2±9,0	67,2±3,1 p=0,0009	76,1±11,0	76,5±6,0	61,1±4,2 p=0,005	71,8±6,5 p=0,0149	69,4±11,8
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	106,5±7,1	83,8±3,1 p=0,0025	81,0±14,0	93,7±5,6	79,5±4,1 p=0,001	89,8±6,7	76,2±11,3
ΔОФВ ₁ , %	5,4 [2,1;6,4]	3,5 [0,9;7,32]	4,2 [1,6;4,9]	5,9 [3,8;9,1]	3,1 [1,0;7,5]	4,0 [2,0;9,1]	1,1 [0,01;1,78]

При сравнении бронхиального сопротивления и параметров воздушности лёгких, полученных

методом бодиплетизмографии, статистически значимой разницы не выявлено (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей бодиплетизмографии

Показатели (% долж.)	Контроль (n=21)	Общая группа (n=101)	Группа 1 (n=3)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=33)	Группа 5 (n=7)
ОЕЛ	109,0 [87,0;114,0]	109,0 [95,0;123,0]	110,0 [108,5;112,]	119,0 [108,0;129,0]	102,5 [92,0;117,0]	112,5 [96,0;126,0]	98,0 [85,5;128,5]
ВГО	104,0 [91,0;121,0]	105,0 [88,0;129,0]	102,0 [98,0;102,5]	102,0 [92,0;143,0]	105,5 [88,0;116,0]	109,0 [90,0;136,0]	102,5 [86,0;147,0]
ООЛ	108,0 [73,0;134,0]	117,5 [98,0;150,0]	111,0 [94,5;123,0]	123,5 [103,5;180,0]	106,0 [94,0;139,0]	116,5 [99,0;152,0]	110,0 [73,0;165,0]
ООЛ/ОЕЛ	104,0 [75,0;112,0]	109,0 [94,0;126,0]	99,0 [84,5;108,5]	116,5 [101,5;136,5]	103,0 [93,0;119,0]	112,5 [95,0;130,0]	106,0 [82,0;125,0]
ВГО/ОЕЛ	99,0 [85,0;109,0]	98,0 [88,0;112,0]	91,0 [86,0;94,0]	104,0 [88,5;113,5]	97,5 [87,0;105,0]	102,0 [86,0;116,0]	102,0 [97,0;110,5]

Ни в одной из групп больных саркоидозом не выявлено и изменений диффузионной способности лег-

ких и объемов, измеренных методом разведения гелия (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей диффузионной способности и объемов лёгких

Показатели (% долж.)	Контроль (n=21)	Общая группа (n=101)	Группа 1 (n=3)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=33)	Группа 5 (n=7)
ERV-He, л	1,08 [0,9;1,3]	0,82 [0,5;1,1]	0,2 [0,2;0,2]	0,8 [0,6;1,0]	0,6 [0,4;0,9]	1,0 [0,6;1,8]	1,1 [0,5;1,7]
TLC-He, %	95,0 [88,5;101,0]	92,5 [82,0;104,0]	99,0 [53,1;113,1]	103,0 [85,0;106,0]	88,0 [78,0;100,0]	95,0 [82,5;106,5]	93,0 [85,0;113,5]
FRC-He, %	97,0 [87,5;105,0]	86,0 [74,0;106,0]	81,0 [41,6;107,0]	93,5 [86,0;112,0]	82,5 [69,0;103,0]	88,0 [75,5;106,0]	85,5 [81,0;111,0]
RV-He/TLC-He, %	82,0 [75,0;98,0]	88,5 [75,0;108,0]	67,0 [66,0;93,0]	94,0 [72,0;11,0]	88,5 [77,0;106,0]	88,0 [76,0;109,0]	81,5 [71,5;91,0]
DLCO, %	95,0 [92,0;98,5]	97,0 [85,0;106,0]	85,0 [82,0;105,0]	97,5 [81,0;110,0]	95,5 [83,0;103,0]	102,0 [88,0;107,0]	99,5 [95,0;121,5]
KCO, %	98,0 [91,0;102,5]	103,0 [93,5;117,0]	83,0 [81,0;89,5]	91,0 [85,0;96,0]	105,0 [97,5;117,0]	102,0 [99,0;126,0]	111,0 [106,5;112,0]
VA, л	5,4 [5,26;6,41]	5,0 [4,1;6,3]	5,3 [5,2;6,2]	5,9 [5,6;6,7]	4,5 [4,0;6,10]	5,2 [4,4;6,4]	6,6 [4,8;12,9]
RV-He, %	87,0 [80,5;102,0]	84,0 [68,0;103,0]	71,0 [69,5;111,5]	103,0 [79,0;119,0]	80,0 [68,5;100,5]	85,0 [66,0;103,0]	75,0 [63,5;105,0]

В отличие от функциональных тестов, метод КТ-денситоволюметрии позволяет дать количественную оценку нарушениям вентиляционной функции как суммарно в обоих легких, так и в каждом лёгком по отдельности. Основные отличия оказались характерны для инспираторных показателей в обоих легких, и еще более значимая статистическая разница наблюдалась при сравнении экспираторных и инспираторных индексов (табл. 5). Значения ИВп в общей группе больных саркоидозом, а также в 3 и 4 группах значительно отличались от показателей контрольной группы в сторону уменьшения. Уровень ИОп достоверно снижался в общей и 3 группах. Выявлено достоверное отличие значений ИСп в сторону увеличения от контрольной группы в общей, 3, 4 и 5 группах. Значения ИНп в 3 и 5 группах были достоверно выше, чем в контрольной группе. При этом в 5 группе данный показатель значительно отличался в сторону увеличения от 1 и 2 групп. ИИп в общей, 3 и 5 группах был достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Экспираторные показатели, несмотря на видимую разницу средних значений, достоверно отличались по меньшему количеству показателей (табл. 6). При сравнении денситометрических показателей экспираторной фазы дыхания достоверно снижались по сравнению с контрольной группой следующие показатели: ЭВп во 2 группе, ЭСп в общей, 3, 4 и 5 группах, ЭОп в общей, 3 и 4 группах, ЭИп и ОВп во 2 группе.

Выявлена и межгрупповая разница показателей:

ЭВп в 3 группе был значительно больше его значений во 2 группе. Показатели ЭСп во 2 и 5 группах были значительно ниже, чем в 1 группе. ЭОп во 2 группе был достоверно ниже, чем в 1 группе, как и ОВп в 3 и 4 группах.

При корреляционном анализе параметров в общей группе больных саркоидозом установлено наличие достоверных связей между показателями воздухонаполненности легких и проходимости бронхов, полученных при спирографии, бодиплетизмографии и диффузиометрии, с показателями КТ-денситоволюметрии. Показатели ИВ₂, ИО₂ с высокой достоверностью коррелировали с ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₇₅. У показателей ЭВ₂, ЭО₂, ЭС₂, ЭИ₂, ОВ₂ определены достоверные отрицательные связи с ИТ и СОС₂₅₋₇₅. У показателей ИС₂ и ИН₂ установлены достоверные отрицательные связи с ФЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС, МОС₇₅ (табл. 7).

Выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между параметрами бодиплетизмографии и КТ у пациентов общей группы с лёгочным саркоидозом: между ИВ₂ и RV/TLC (r=-0,23; p=0,0363), между ИО₂ и RV/TLC (r=-0,24; p=0,0278).

Показатели ИВ₂ и ИО₂ имеют достоверные связи с показателями ERV-He, FRC-He, RV-He, DLCO. У показателя ИВ₂ выявлена отрицательная взаимосвязь с показателем TLC-He. У показателя ЭВ₂ определена взаимосвязь с RV-He. Показатель ЭО₂ достоверно коррелировал с RV-He, DLCO, RV-He/TLC-He (табл. 8).

Таблица 5

Сравнительный анализ инспираторных денситометрических показателей

Показатели	Контроль (n=21)	Общая группа (n=101)	Группа 1 (n=3)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=33)	Группа 5 (n=7)
ИВп, мл	2402,5±168,6	1824,3±71,8 p=0,0012	2550,0±373,9	1793,8±306,6	1772,7±92,2 p=0,0008 p ₁ =0,0499	1943,4±124,3 p=0,0299	1761,0±412,2
ИВл, мл	2078,8±162,2	1628,7±65,14 p=0,0057	2384,7±379,2	1541,6±277,2	1589,9±83,9 p=0,0045 p ₁ =0,0292	1744,4±108,7	1573,5±389,5
ИВ ₂ , мл	4483,9±329,4	3456,0±135,6 p=0,0024	4935,3±753,1	3335,4±582,5	3368,6±174,1 p=0,0018 p ₁ =0,0375	3687,8±230,8 p=0,0467	3334,5±787,3
ИОп, мл	2848,0±152,4	2460,1±58,6 p=0,0086	2981,3±373,1	2414,4±220,8	2417,3±84,6 p=0,0104	2554,6±87,9	2477,2±338,4
ИОл, мл	2506,6±148,3	2170,8±55,8 p=0,0172	2776,3±391,5	2080,0±194,4	4552,0±162,2 p=0,0189	2281,0±84,9	2133,7±351,4
ИО ₂ , мл	5352,9±300,0	4630,9±113,3 p=0,0116	5757,7±764,5	4494,4±413,6	4552,0±162,2 p=0,0137	4835,6±170,2	4610,8±680,5
ИСп, мл	445,0±39,5	641,6±33,3 p=0,0111	430,3±82,5	620,5±146,9	638,6±36,2 p=0,0028	637,6±70,1 p=0,0486	716,2±135,0 p=0,0133
ИСл, мл	424,6±35,3	661,9±77,4	391,3±70,8	538,6±125,6	750,5±144,2	584,6±68,8	559,8±89,9
ИС ₂ , мл	869,5±74,0	1199,7±63,2 p=0,0243	821,7±152,5	1159,1±271,5	1183,5±67,7 p=0,0092	1222,2±138,0	1276,0±219,9 p=0,032
ИНп, мл	146,1±9,0	194,2±21,2	137,3±13,3	145,0±11,7	176,3±7,6 p=0,0259	232,9±62,4	201,5±9,7 p=0,0029 p ₁ =0,0063 p ₂ =0,0042
ИНл, мл	132,7±5,6	153,0±6,9	135,3±18,3	127,5±8,8	155,2±7,5	154,8±16,5	158,5±12,9 p=0,0477
ИН ₂ , мл	278,8±13,7	326,4±14,7	289,3±47,1	272,5±20,4	331,9±15,0 p=0,0394	324,7±36,3	360,0±22,3 p=0,0077 p ₂ =0,0142
ИИп, %	0,9[0,8;0,9]	0,7[0,6;0,9] p=0,0022	0,9[0,8;0,9]	0,8[0,3;0,9]	0,7[0,6;0,8] p=0,0001	0,8[0,7;0,9] p ₂ =0,0383	0,7[0,6;0,8] p=0,0267
ИИл, %	0,8[0,8;0,9]	0,8[0,61;0,94]	0,9[0,83;0,88]	0,6[0,11;0,89]	0,8[0,66;0,83] p=0,0232	0,8[0,68;0,87] p ₂ =0,0498	0,7[0,57;0,81]
ИИ ₂ , %	0,9[0,8;0,9]	0,8[0,63;0,92] p=0,0034	0,8[0,44;0,83]	0,8[0,31;0,90]	0,8[0,65;0,83] p=0,0009	0,8[0,69;0,87]	0,7[0,59;0,79] p=0,0267

Таблица 6

Сравнительный анализ экспираторных денситометрических показателей

Показатели	Контроль (n=21)	Общая группа (n=101)	Группа 1 (n=3)	Группа 2 (n=8)	Группа 3 (n=50)	Группа 4 (n=33)	Группа 5 (n=7)
ЭВп, мл	86,0 [41,0;202,0]	51,0 [10,5;116,0]	81,0 [47,5;127,5]	21,0 [16,0;27,5] p=0,004	55,5 [13,0;103,0] p ₂ =0,0324	34,0 [3,0; 109,0]	140,0 [5,0; 370,0]
ЭВл, мл	53,0 [11,0; 122,0]	27,0 [6,0;90,0]	36,0 [22,5; 102,5]	13,5 [4,0; 27,0]	34,0 [14,0;90,0]	18,0 [3,5; 86,0]	12,5 [3,0; 342,0]
ЭВ ₂ , мл	143,0 [69,0;339,5]	85,0 [16,5;224,0]	49,0 [5,0; 261,0]	40,0 [21,0; 48,0] p=0,0215	110,0 [25,0; 180,0] p ₂ =0,0234	49,0 [5,0; 261,0]	150,5 [10,0;712,0]
ЭСп, мл	889,1±66,1	695,5±26,3 p=0,0038	994,7±91,4	619,5±63,2 p ₁ =0,0112	718,4±36,6 p=0,0194	673,5±48,7 p=0,0104	573,8±80,4 p=0,0227 p ₁ =0,0153
ЭСл, мл	704,0±66,5	644,4±71,6	837,0±113,9	1301,6±853,42	604,6±31,9 p ₁ =0,0419 p ₂ =0,0419	554,2±42,8	505,8±104,2
ЭС ₂ , мл	1593,0±130,3	1273,9±49,3 p=0,0014	1831,7±205,2	1104,3±130,8 p=0,0378 p ₁ =0,0168	1322,9±67,2 p=0,0483	1227,7±90,2 p=0,0214	1080,7±180,5 p ₁ =0,0341
ЭНп, мл	330,3±23,5	393,8±15,0	267,3±58,8	399,0±45,5	389,3±19,3	414,8±32,9	407,5±54,3
ЭНл, мл	336,7±26,1	352,8±13,8	274,3±56,2	335,5±33,1	346,3±17,5	382,2±30,4	344,3±52,2
ЭН ₂ , мл	667,0±48,7	738,0±29,1	541,7±113,8	730,8±74,1	753,6±36,3	772,5±66,1	751,8±105,6
ЭОп, мл	1323,5±304,2	788,2±35,9 p=0,001	1146,0±170,4	625,5±71,9 p ₁ =1,061	785,7±46,4 p=0,0118	773,6±65,3 p=0,0356	854,0±235,8
ЭОл, мл	769,0±80,3	723,2±77,8	910,7±149,8	507,4±75,7 p ₁ =0,0266	674,2±39,8	674,2±39,8	705,0±232,3
ЭО ₂ , мл	1780,1±163,1	1451,8±66,5 p=0,0458	2056,7±318,3	1159,9±145,9 p=0,0361 p ₁ =0,0159	1479,8±82,9	1396,3±120,5	1559,0±466,9
ЭИп, %	0,09 [0,05;0,18]	0,07 [0,03;0,13]	0,09 [0,05;0,16]	0,03 [0,02;0,04] p=0,0094	0,07 [0,03;0,13]	0,08 [0,04;0,12]	0,16 [0,01;0,33]
ЭИл, %	0,09 [0,04;0,13]	0,05 [0,02;0,12]	0,05 [0,03;0,10]	0,02 [0,01;0,04] p=0,0295	0,06 [0,03;0,11] p ₁ =0,0344	0,04 [0,01;0,12]	0,03 [0,01;0,37]
ЭИ ₂ , %	0,09 [0,04;0,16]	0,06 [0,02;0,13]	0,07 [0,04;0,14]	0,03 [0,02;0,04] p=0,0355	0,07 [0,04;0,13] p ₁ =0,0344	0,06 [0,01;0,14]	0,10 [0,01;0,35]
ОВп, %	0,05 [0,03; 0,07]	0,04 [0,01;0,11]	0,1 [0,03;0,2]	0,01 [0,01;0,02] p=0,0044	0,04 [0,02;0,07] p ₁ =0,0173	0,05 [0,02;0,15] p ₁ =0,0265	0,11 [0,01;0,22]
ОВл, %	0,04 [0,02;0,06]	0,04 [0,01;0,09]	0,06 [0,02;0,10]	0,01 [0,01;0,03]	0,03 [0,02;0,08]	0,05 [0,01;0,09]	0,24 [0,13;0,25]
ОВ ₂ , %	0,04 [0,02;0,07]	0,03 [0,02;0,08]	0,08 [0,02;0,14]	0,01 [0,01;0,02]	0,04 [0,02;0,08]	0,04 [0,02;0,11]	0,15 [0,04;0,25]

Таблица 7

Корреляционные связи параметров вентиляционной функции лёгких с показателями КТ-денситометрии в общей группе пациентов с лёгочным саркоидозом

Показатели	ИТ, %	ФЖЕЛ, % долж.	ОФВ ₁ , % долж.	ПОС, % долж.	МОС ₇₅ , % долж.	СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.
ИВ ₂		r=0,39 p=0,0002	r=0,38 p=0,0003	r=0,36 p=0,0005	r=0,22 p=0,0417	
ЭВ ₂	RS=-0,45 p<0,001					RS=-0,39 p=0,0002
ЭО ₂	r=-0,41 p=0,0001					r=-0,28 p=0,0075
ИО ₂		r=0,30 p=0,0047	r=0,26 p=0,014	r=0,35 p=0,0009		
ИС ₂		r=-0,29 p=0,0066	r=-0,33 p=0,0016			
ЭС ₂	r=-0,32 p=0,0023					r=-0,26 p=0,0169
ИН ₂		r=-0,29 p<0,001	r=-0,45 p<0,001	r=-0,24 p=0,0247		r=-0,22 p=0,0398
ЭН ₂		r=0,28 p=0,0079				
ЭИ ₂	RS=-0,43 p=0,0001					RS=-0,36 p=0,001
ОВ ₂	RS=-0,57 p<0,001					

Таблица 8

Корреляционные взаимосвязи между параметрами диффузионной способности лёгких и КТ у пациентов общей группы с лёгочным саркоидозом

Показатели	ERV-He, л	FRC-He, %	RV-He	DLCO	TLC-He	RV-He/TLC-He
ИВ ₂	r=0,51 p=0,0092	r=0,27 p=0,0127	r=0,22 p=0,0466	r=0,38 p=0,0004	r=-0,23 p=0,0363	
ЭВ ₂			RS=0,27 p=0,0121			
ИО ₂	r=0,63 p=0,0008	r=0,28 p=0,0097	r=0,22 p=0,0444	r=0,35 p=0,0011		
ЭО ₂			r=0,32 p=0,0036	r=0,22 p=0,0493		r=0,26 p=0,0181

Обсуждение результатов исследования

Показатели количественной КТ органов грудной клетки, определённые новым методом денситоволюметрии, отличались в общей группе больных саркоидозом и в группах по классификации J.G.Scadding [7] от контрольной группы здоровых некурящих пациентов. При этом радиометрические показатели в сформированных группах не всегда последовательно возрастали или уменьшались в зависимости от стадии.

Это, вероятно, объясняется тем, что классическая классификация J.G.Scadding по стадиям основана на принципе наличия или отсутствия патологически изменённых лимфатических узлов, а также изменений непосредственно в ткани лёгких и имеет более обобщённое значение в отношении характерных для саркоидоза рентгенологических паттернов и объёма поражения лёгочной паренхимы, хотя из полученных данных не ясно, какой из паттернов несет наибольший

вклад [28]. Обнадёживает тот факт, что количественные результаты подтверждают, а не противоречат визуальной качественной оценке. В группах, основанных на классификации J.G.Scadding, мы обнаружили, что радиометрические данные различались как в левом, так и в правом легком, при этом большая часть статистически значимых различий обусловлена стадиями II и IV по J.G.Scadding. Следующим шагом в нашей работе будет анализ различия количественных денситометрических показателей в группах J.G.Scadding и группах, дифференцированных по качественным рентгенологическим признакам.

Нами были обнаружены корреляционные связи между радиометрическими измерениями и показателями функции лёгких. Ассоциация между параметрами плотности легочной ткани и данными спирометрии предоставляет дополнительные доказательства потенциальной клинической пользы количественных рентгенологических методов диагностики легочного саркоидоза. Основным преимуществом радиометрического анализа является автоматизированная вычислительная эффективность и воспроизводимость, что расширяет возможности использования этих методов в клинических условиях. Воспроизводимость необходима для точности диагноза и определения тактики лечения.

Настоящее исследование имеет некоторые ограничения. Например, на этот вид исследования может влиять уровень вдоха и выдоха пациента. Кроме того, неправильный маневр или наличие артефактов могут негативно повлиять на извлечение количественных параметров из исследований КТ высокого разрешения. Спирометрический контроль на момент сбора данных по техническим причинам не использовался. Небольшое количество пациентов в 1 и 5 группах

также следует рассматривать как ограничение, хотя данное распределение пациентов в группах соответствует стадиям J.G.Scadding и не противоречит статистическим показателям стадийности [29]. Наше исследование показало увеличение объёма легочной паренхимы в среднем (от -850 до -650 HU) и нижнем (от -650 до 0 HU) диапазонах плотностей в инспираторную фазу с тенденцией от I к IV стадии, что объясняется увеличением объёма патологических малоаэрируемых и неаэрируемых изменений в лёгких. Рентгенологически увеличение плотности легочной паренхимы может представлять собой области легочной консолидации или затемнения по типу матового стекла, которые определяются значительным увеличением количества клеток, как на уровне альвеол, так и на уровне легочного интерстиция [30]. Несмотря на выявленные ограничения, мы считаем, что полученные результаты оправдывают проведение дальнейших исследований с использованием нового метода КТ-денситометрии у пациентов с лёгочным саркоидозом и могут быть использованы в качестве полезного инструмента в прогнозировании течения заболевания и ответа на проводимую терапию.

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. Te H.S., Perlman D.M., Shenoy C., Steinberger D.J., Cogswell R.J., Roukoz H., Peterson E.J., Zhang L., Allen T.L., Bhargava M. Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts // BMC Pulm. Med. 2020. Vol.1, Iss.20. Article number: 155. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01191-x>
2. Ungprasert P., Ryu J.H., Matteson E.L. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sarcoidosis // Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes. 2019. Vol.3, Iss.3. P.358–375. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006>
3. Judson M.A. Environmental risk factors for sarcoidosis // Front. Immunol. 2020. Vol.11. Article number: 1340. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01340>
4. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: что мы знаем и что мы можем // Практическая пульмонология. 2018. №1. С.65–68.
5. Webb W.R. Muller N.L., Naidich D.P. High-Resolution CT of the Lung. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2015. 752 p. ISBN: 9781451176018
6. Calandriello L., Walsh S.L.F. Imaging for sarcoidosis // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2017. Vol.38. P.417–436. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603765>
7. Scadding J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation // Br. Med. J. 1961. Vol.2, Iss.5261. P.1165–1172. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5261.1165>
8. Akira M., Kozuka T., Inoue Y., Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis // Chest. 2005. Vol.127, Iss.1. P.185–191. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.185>
9. Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R., Carvalho S., van Stiphout R.G., Granton P., Zegers C.M., Gillies R., Boellard R., Dekker A., Aerts H.J. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature

- analysis // *Eur. J. Cancer*. 2012. Vol.48, Iss.4. P.441–446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
10. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data // *Radiology*. 2016. Vol.278, Iss.2. P.563–577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>
11. Song J., Yin Y., Wang H., Chang Z., Liu Z., Cui L. A review of original articles published in the emerging field of radiomics // *Eur. J. Radiol*. 2020. Vol.127. Article number: 108991. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108991>
12. Erdal B.S., Crouser E.D., Yildiz V., King M.A., Patterson A.T., Knopp M.V., Clymer B.D. Quantitative computerized two-point correlation analysis of lung CT scans correlates with pulmonary function in pulmonary sarcoidosis // *Chest*. 2012. Vol.42, Iss.6. P.1589–1597. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2027>
13. Walsh S.L., Wells A.U., Sverzellati N., Keir G.J., Calandriello L., Antoniou K.M., Copley S.J., Devaraj A., Maher T.M., Renzoni E., Nicholson A.G., Hansell D.M. An integrated clinicroadiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study // *Lancet Respir. Med*. 2014. Vol.2, Iss.2. P.123–130. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70276-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70276-5)
14. Urbankowski T., Opoka L., Wojtan P., Krenke R. Assessment of lung involvement in sarcoidosis - the use of an open-source software to quantify data from computed tomography // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2017. Vol.34, Iss.4. P.315–325. <https://doi.org/10.36141/svldd.v34i4.6708>
15. Ryan S.M., Fingerlin T.E., Mroz M., Barkes B., Hamzeh N., Maier L.A., Carlson N.E. Radiomic measures from chest high-resolution computed tomography associated with lung function in sarcoidosis // *Eur. Respir. J*. 2019. Vol.54, Iss.2. Article number: 1900371. <https://doi.org/10.1183/13993003.00371-2019>
16. Salaffi F., Carotti M., Di Donato E., Di Carlo M., Ceccarelli L., Giuseppetti G. Computer-aided tomographic analysis of interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis (SSc). Correlation with pulmonary physiologic tests and patient-centred measures of perceived dyspnea and functional disability // *PLoS ONE*. 2016. Vol.11, Iss.3. Article number: e0149240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149240>
17. Ohkubo H., Kanemitsu Y., Uemura T., Takakuwa O., Takemura M., Maeno K., Ito Y., Oguri T., Kazawa N., Mikami R., Niimi A. Normal lung quantification in usual interstitial pneumonia pattern: The impact of threshold-based volumetric CT analysis for the staging of idiopathic pulmonary fibrosis // *PLoS ONE*. 2016. Vol.11, Iss.3. Article number: e0152505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152505>
18. Tanizawa K., Handa T., Nagai S., Hirai T., Kubo T., Oguma T., Ito I., Ito Y., Wayanabe K., Aihara K., Ikezoe K., Oga T., Chin K., Izumi T., Mishima M. Clinical impact of high-attenuation and cystic areas on computed tomography in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias // *BMC Pulm. Med*. 2015. Vol.15. Article number: 74. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0069-0>
19. Ash S.Y., Harmouche R., Vallejo D.L.L., Villalba J.A., Ostridge K., Gunville R., Come C.E., Onieva J., Ross J.C., Hunninghake G.M., El-Chemaly S.Y., Doyle T.J., Nardelli P., Sanchez-Ferrero G.V., Goldberg H.J., Rosas I.O., San Jose Estepar R., Washko G.R. Densitometric and local histogram based analysis of computed tomography images in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Respir. Res*. 2017. Vol.18, Iss.1. Article number: 45. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0527-8>
20. Ильин А.В., Леншин А.В., Оди́реев А.Н., Перельман Ю.М. Новый метод лучевой диагностики нарушений вентиляционной функции легких посредством мультиспиральной компьютерной томографии // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2013. Вып. 47. С.41–47.
21. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: основные положения проекта федеральных клинических рекомендаций // *Терапия*. 2019. №5. С. 20–26. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.5.20-26>
22. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999. Vol.160, Iss.2. P.736–755. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
23. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // *Eur. Respir. J*. 2005. Vol.26. P.319–338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
24. Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W., Culver B.H., Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z., Gauvreau G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Horvath I., de Jongh F.H.C., Joos G., Kaminsky D.A., Laube B.L., Leuppi J.D., Sterk P.J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests // *Eur. Respir. J*. 2017. Vol.49. Article number: 1601526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>
25. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G., Hall G.L., Carlsen K.H., Kaminsky D.A., Coates A.L., Cockcroft D.W., Culver B.H., Diamant Z., Gauvreau G.M., Horvath I., de Jongh F.H.C., Laube B.L., Sterk P.J., Wanger J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing // *Eur. Respir. J*. 2018. Vol.52, Iss.5. Article number: 1801033. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2018>
26. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van

der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26, Iss.3. P.511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>

27. Salaffi F., Carotti M., Bosello S., Ciapetti A., Gutierrez M., Bichisecchi E., Giuseppetti G., Ferraccioli G. Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: correlation with visual reader-based score and physiologic tests // *Biomed. Res. Int.* 2015. Vol.2015. Article number: 834262. <https://doi.org/10.1155/2015/834262>

28. Dhagat P.K., Singh S., Jain M., Singh S.N., Sharma R.K. Thoracic sarcoidosis: imaging with high resolution computed tomography // *J. Clin. Diagn. Res.* 2017. Vol.11, Iss.2. P.TC15–TC18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24165.9459>

29. Леншин А.В., Игнатъева Е.А., Ильин А.В., Перельман Ю.М. К вопросу реформирования классификации торакального саркоидоза // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2021. Вып.79. С.8–20. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-8-20>

30. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P., Goodman L.R. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. Vol.164, Iss.9. P.1701–1711. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.164.9.2103121>

REFERENCES

1. Te H.S., Perlman D.M., Shenoy C., Steinberger D.J., Cogswell R.J., Roukoz H., Peterson E.J., Zhang L., Allen T.L., Bhargava M. Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts. *BMC Pulm. Med.* 2020; 1(20):155. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01191-x>

2. Ungprasert P., Ryu J.H., Matteson E.L. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of sarcoidosis. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes* 2019; 3(3):358–375. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006>

3. Judson M.A. Environmental risk factors for sarcoidosis. *Front. Immunol.* 2020; 11:1340. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01340>

4. Vizel A.A., Vizel I.Yu. [Sarcoidosis: what we know and what we can]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2018; (1):65–68 (in Russian).

5. Webb W.R. Muller N.L., Naidich D.P. High-Resolution CT of the Lung. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2015. ISBN: 9781451176018

6. Calandriello L., Walsh S.L.F. Imaging for sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 38:417–436. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603765>

7. Scadding J.G. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br. Med. J.* 1961; 2(5261):1165–1172. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5261.1165>

8. Akira M., Kozuka T., Inoue Y., Sakatani M. Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2005; 127(1):185–191. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.185>

9. Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R., Carvalho S., van Stiphout R.G., Granton P., Zegers C.M., Gillies R., Boellard R., Dekker A., Aerts H.J. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur. J. Cancer* 2012; 48(4):441–446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>

10. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016; 278(2): 563–577. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015151169>

11. Song J., Yin Y., Wang H., Chang Z., Liu Z., Cui L. A review of original articles published in the emerging field of radiomics. *Eur. J. Radiol.* 2020; 127:108991. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108991>

12. Erdal B.S., Crouser E.D., Yildiz V., King M.A., Patterson A.T., Knopp M.V., Clymer B.D. Quantitative computerized two-point correlation analysis of lung CT scans correlates with pulmonary function in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2012; 42(6):1589–1597. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2027>

13. Walsh S.L., Wells A.U., Sverzellati N., Keir G.J., Calandriello L., Antoniou K.M., Copley S.J., Devaraj A., Maher T.M., Renzoni E., Nicholson A.G., Hansell D.M. An integrated clinoradiological staging system for pulmonary sarcoidosis: a case-cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(2):123–130. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70276-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70276-5)

14. Urbankowski T., Opoka L., Wojtan P., Krenke R. Assessment of lung involvement in sarcoidosis - the use of an open-source software to quantify data from computed tomography. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2017; 34(4):315–325. <https://doi.org/10.36141/svdl.v34i4.6708>

15. Ryan S.M., Fingerlin T.E., Mroz M., Barkes B., Hamzeh N., Maier L.A., Carlson N.E. Radiomic measures from chest high-resolution computed tomography associated with lung function in sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2019; 54(2):1900371. <https://doi.org/10.1183/13993003.00371-2019>

16. Salaffi F., Carotti M., Di Donato E., Di Carlo M., Ceccarelli L., Giuseppetti G. Computer-aided tomographic analysis of interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis (SSc). Correlation with pulmonary physiologic tests and patient-centred measures of perceived dyspnea and functional disability. *PLoS ONE* 2016; 11(3):e0149240.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149240>

17. Ohkubo H., Kanemitsu Y., Uemura T., Takakuwa O., Takemura M., Maeno K., Ito Y., Oguri T., Kazawa N., Mikami R., Niimi A. Normal lung quantification in usual interstitial pneumonia pattern: the impact of threshold-based volumetric CT analysis for the staging of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016; 11(3):e0152505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152505>

18. Tanizawa K., Handa T., Nagai S., Hirai T., Kubo T., Oguma T., Ito I., Ito Y., Wayanabe K., Aihara K., Ikezoe K., Oga T., Chin K., Izumi T., Mishima M. Clinical impact of high-attenuation and cystic areas on computed tomography in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15:74. <https://doi.org/10.1186/s12890-015-0069-0>

19. Ash S.Y., Harmouche R., Vallejo D.L.L., Villalba J.A., Ostridge K., Gunville R., Come C.E., Onieva J., Ross J.C., Hunninghake G.M., El-Chemaly S.Y., Doyle T.J., Nardelli P., Sanchez-Ferrero G.V., Goldberg H.J., Rosas I.O., San Jose Estepar R., Washko G.R. Densitometric and local histogram based analysis of computed tomography images in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2017; 18(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0527-8>

20. Il'in A.V., Lenshin A.V., Odireev A.N., Perelman J.M. [New method of X-ray diagnostics of disturbances of lungs ventilation function by multidetector computed tomography]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; (47):41–47 (in Russian).

21. Vizel A.A., Vizel I.Y. [Sarkoidosis: basic provisions of the project of federal clinical recommendations]. *Therapy* 2019; (5):20–26 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.5.20-26>

22. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(2):736–755. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>

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

24. Coates A.L., Wanger J., Cockcroft D.W., Culver B.H., Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z., Gauvreau G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Horvath I., de Jongh F.H.C., Joos G., Kaminsky D.A., Laube B.L., Leuppi J.D., Sterk P.J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 2017; 49:1601526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>

25. Hallstrand T.S., Leuppi J.D., Joos G., Hall G.L., Carlsen K.H., Kaminsky D.A., Coates A.L., Cockcroft D.W., Culver B.H., Diamant Z., Gauvreau G.M., Horvath I., de Jongh F.H.C., Laube B.L., Sterk P.J., Wanger J. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(5):1801033. <https://doi.org/10.1183/13993003.01033-2018>

26. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(3):511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>

27. Salaffi F., Carotti M., Bosello S., Ciapetti A., Gutierrez M., Bichisecchi E., Giuseppetti G., Ferraccioli G. Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: correlation with visual reader-based score and physiologic tests. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015:834262. <https://doi.org/10.1155/2015/834262>

28. Dhagat P.K., Singh S., Jain M., Singh S.N., Sharma R.K. Thoracic sarcoidosis: imaging with high resolution computed tomography. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017; 11(2):TC15–TC18. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24165.9459>

29. Lenshin A.V., Ignat'eva E.A., Il'in A.V., Perelman J.M. [To the question of reforming the classification of thoracic sarcoidosis]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (79):8–20 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-8-20>

30. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P., Goodman L.R. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(9):1701–1711. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.9.2103121>

Информация об авторах:

Елена Александровна Игнат'ева, аспирант, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, врач-рентгенолог, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

Author information:

Elena A. Ignat'eva, MD, Postgraduate Student of the Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Roentgenologist, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

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

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

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 16.05.2022
Принята к печати 03.06.2022*

*Received May 16, 2022
Accepted June 03, 2022*

УДК 616.24-002:616.94] "COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19

А.В.Кучер, С.В.Ходус, О.Б.Приходько

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить прогностическую значимость гематологических показателей синдрома эндогенной интоксикации на этапе маршрутизации больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19. **Материалы и методы.** Проанализировано 146 историй болезни пациентов, разделенных на 2 группы: больные, которые были направлены на лечение в отделения интенсивной терапии по результатам маршрутизации в приемно-диагностическом отделении (ПДО) и пациенты, направленные на лечение в отделения пульмонологии. При поступлении пациентов в стационар по данным историй болезни на этапе ПДО произведена оценка клинического анализа крови, расчет гематологических показателей интоксикации. На основании полученных данных был проведен ROC-анализ для определения прогностической значимости гематологических показателей интоксикации. **Результаты.** У пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии, на этапе сортировки в ПДО содержание лейкоцитов и процентное содержание нейтрофилов было выше на 25,9 и 16,2%, соответственно, в сравнении с больными, направленными на лечение в отделения пульмонологии, однако процентное содержание лимфоцитов и количественное содержание эритроцитов было ниже на 26,6 и 8,3%, соответственно. Интегральный показатель интоксикации у пациентов в реанимации был выше на 38,6%, лейкоцитарный индекс интоксикации на 74,3% и индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам на 81,5%. У больных этой же группы индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам был ниже на 28,7%, индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам на 44,9%. Чувствительность интегрального показателя интоксикации составила 73,3%, специфичность – 51,2%; у лейкоцитарного индекса интоксикации – 57,3 и 51,2%, соответственно; чувствительность индекса соотношения нейтрофилов к моноцитам составила 57,3%, специфичность – 59,1%; те же показатели для индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам составили 68 и 60%, соответственно. **Заключение.** Можно сделать вывод о достаточно высокой клинической прогностической значимости в маршрутизации пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной COVID-19 на этапе первичного обследования в ПДО таких гематологических параметров интоксикации, как интегральный показатель интоксикации и индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам. Мы полагаем, что гематологические показатели интоксикации могут дополнять прогностические шкалы и использоваться как еще один критерий в определении маршрутизации пациентов в ПДО.

Ключевые слова: синдром эндогенной интоксикации, внебольничная пневмония, COVID-19, гематологические показатели интоксикации.

ANALYSIS OF INDICATORS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19

A.V.Kucher, S.V.Khodus, O.B.Prikhodko

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

SUMMARY. Aim. To assess the prognostic significance of hematological parameters of endogenous intoxication syndrome at the stage of routing patients with pneumonia associated with COVID-19. **Materials and methods.** 146 case his-

Контактная информация

Алексей Владимирович Кучер, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: doc.avkucher@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Alexey V. Kucher, MD, Assistant of Department of Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: doc.avkucher@yandex.ru

Для цитирования:

Кучер А.В., Ходус С.В., Приходько О.Б. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.63–69. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69

For citation:

Kucher A.V., Khodus S.V., Pikhodko O.B. Analysis of indicators of endogenous intoxication in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):63–69 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69

tories of patients were analyzed, divided into 2 groups: patients who were referred for treatment to intensive care units based on the results of routing in the admission and diagnostic department (ADD) and patients referred for treatment to pulmonology departments. Upon admission of patients to the hospital, according to the case histories at the stage of ADD, an assessment of the clinical blood test was made, the calculation of hematological indicators of intoxication. Based on the data obtained, a ROC analysis was performed to determine the prognostic significance of hematological indicators of intoxication. **Results.** In patients who were in intensive care units, at the stage of sorting in the ADD, the concentration of leukocytes and the percentage of neutrophils were higher by 25.9 and 16.2%, respectively, in comparison with patients referred for treatment to the pulmonology departments, however, the percentage of lymphocytes and the quantitative concentration of erythrocytes was lower by 26.6 and 8.3%, respectively. The integral indicator of intoxication in patients in intensive care was higher by 38.6%, the leukocyte index of intoxication by 74.3% and the index of the ratio of neutrophils to lymphocytes by 81.5%. In patients of the same group, the index of the ratio of neutrophils to monocytes was lower by 28.7%, the index of the ratio of lymphocytes to monocytes by 44.9%. The sensitivity of the integral indicator of intoxication was 73.3%, the specificity was 51.2%; in the leukocyte index of intoxication – 57.3 and 51.2%, respectively; the sensitivity of the index of the ratio of neutrophils to monocytes was 57.3%, the specificity was 59.1%; the same figures for the index of the ratio of neutrophils to lymphocytes were 68 and 60%, respectively. **Conclusion.** It can be concluded that there is a rather high clinical prognostic value in the routing of patients with community-acquired pneumonia caused by COVID-19 at the stage of initial examination in the ADD, such hematological parameters of intoxication as the integral index of intoxication and the index of the ratio of neutrophils to lymphocytes. We believe that hematological indicators of intoxication can complement prognostic scales and be used as another criterion in determining the routing of patients in ADD.

Key words: endogenous intoxication syndrome, community-acquired pneumonia, COVID-19, hematological indicators of intoxication.

Ведущим синдромом в клинической картине новой коронавирусной инфекции (COVID-19) является синдром острой дыхательной недостаточности. При развитии пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациентов регистрируются нарушения кислородного статуса на этапе внешнего дыхания и доставки кислорода к тканям, что приводит к развитию клеточной гипоксии [1, 2]. Важную роль в патогенезе COVID-19 играют нейтрофилы. В ходе нейтронизации патогена данные клетки способны к чрезмерному выбросу протеаз и прооксидантов, что может привести к повреждению тканей и органов бронхолегочной системы, проявляясь развитием острого респираторного дистресс синдрома взрослых [1, 3, 4]. Кроме того, воспаление в организме пациента может сопровождаться развитием синдрома эндогенной интоксикации, который определяется, как системный, динамически развивающийся патологический процесс, формирующийся при различных критических состояниях [2, 4, 5]. Прогрессирование данного синдрома может привести к нарушениям системы гомеостаза, клеточного состава крови (в том числе эритроцитарного ростка) и, как следствие, к снижению параметра доставки кислорода к тканям, усугублению тканевой гипоксии, нарушению системы микроциркуляции [2, 6, 7]. Острая дыхательная недостаточность, сопровождающаяся развитием острого респираторного дистресс синдрома, в сочетании с синдромом эндогенной интоксикации, увеличивают вероятность более тяжелого течения COVID-19 и необходимости проведения мероприятий интенсивной терапии в условиях специализированного отделения [1, 3, 8].

Общепринятыми методами оценки выраженности интоксикационного синдрома и органной дисфункции являются оценочные прогностические шкалы (APACHE, SOFA, SAPS, MODS и др.), но большинство

из них имеют сложные критерии оценки, на что указывают сами авторы данных шкал [9]. Но иногда исследование лабораторных показателей, используемых в этих шкалах, не всегда доступно, что связано с возможностями лабораторно-диагностических служб и сроками выполнения анализов. Специфические системы оценки тяжести и прогноза при COVID-19 (NEWS 2, Хубэй) обычно включают в себя только лишь данные физиологических показателей, без учета значений лабораторных данных [9]. Одним из доступных объективных лабораторных методов оценки состояния пациента и выраженности синдрома эндогенной интоксикации является клинический анализ крови (КАК) и расчет на основании его показателей гематологических параметров интоксикации (ГПИ). Наибольшее распространение в отечественной медицине получили следующие ГПИ: лейкоцитарный индекс интоксикации Кальфа-Калифа (ЛИИ), лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации В.К.Островского (ЛИИм), индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ), индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ), индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ), лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации А.И.Рейса и другие [6, 9]. Ряд авторов указывает на то, что тяжесть синдрома эндогенной интоксикации коррелирует с альвеолярным воспалением и тяжестью течения внебольничных пневмоний, а также возможность использования ГПИ для оценки эффективности проводимой терапии [2, 6, 8]. Однако расчет данных индексов не включает значения эритроцитарного звена крови как важнейшей составляющей кислородной емкости крови. Одним из ГПИ, учитывающим количественное содержание эритроцитов (Er) и цветовой показатель (ЦП), является интегральный показатель интоксикации (ИПИ) [2]. Расчет данного индекса, степени его выраженности и ассоциированных с ним ды-

хательных расстройств применяется у больных раком толстой кишки [2, 10], однако, использование его при оценке состояния пациентов с COVID-19 в научной литературе не описано.

Цель исследования – оценить прогностическую значимость гематологических показателей синдрома эндогенной интоксикации на этапе маршрутизации больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19.

Задачи исследования:

1. Провести анализ показателей КАК у пациентов с диагнозом внебольничная пневмония, вызванная COVID-19, после обследования в приемно-диагностическом отделении (ПДО) с различной дальнейшей маршрутизацией – отделение пульмонологии и отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

2. Провести оценку ГПИ, рассчитанных на основании показателей КАК у пациентов обеих групп исследования.

3. Оценить прогностическую значимость ГПИ в маршрутизации пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 на этапе первичного обследования в приемно-диагностическом отделении.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ историй болезни 146 пациентов (46 мужчин и 100 женщин), отобранных ретроспективно, методом слепой выборки, поступивших на лечение в инфекционный госпиталь Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» в 2020-2021 гг. с диагнозом «внебольничная пневмония, вызванная COVID-19». Пациентов разделили на две группы: группа 1 – больные, получавшие лечение в отделениях пульмонологии – 71 человек, из них 21 мужчина и 50 женщин, средний возраст которых составил 54 года (95% ДИ от 50,6 до 57,5 лет); группа 2 – пациенты, направленные на лечение в ОРИТ (75 человек, из них 25 мужчин и 50 женщин, средний возраст – 61 год (95% ДИ от 52,2 до 68,8 лет). Оценивались следующие показатели клинического анализа крови: уровень лейкоцитов (Leu), процентное содержание нейтрофилов (Neu), моноцитов (Mon), лимфоцитов (Lymf); содержание гемоглобина (Hb) и эритроцитов (Er), цветовой показатель (ЦП). Оценка клинического анализа крови производилась при поступлении пациента в ПДО инфекционного госпиталя. На основе полученных данных рассчитывались следующие ГПИ: ЛИИМ, ИСНМ, ИСНЛ, ИПИ. Статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics v.22.0. Применяли следующие методы описательной статистики: расчет среднего значения показателей (M), 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ), медианы показателей (Me), интерквартильной широты (ИКШ). Для сравнения показателей использовались методы непараметрической статистики (расчет критерия Манна-Уитни). С целью определения прогностической значимости в

маршрутизации пациентов на этапе ПДО ГПИ использовали метод ROC-анализа с определением площади под кривой (AUC). Выбор точек отсечения (Cut-off) для оценки чувствительности (Se) и специфичности (Sp) определялся максимальным значением их суммы. Статистически значимыми результаты считались при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования был проведен сравнительный анализ показателей КАК у пациентов 1 и 2 группы при первичном обследовании в ПДО. В результате были получены следующие данные: содержание Leu у пациентов группы 2 было статистически значимо на 25,9% выше, чем у пациентов группы 1. Среднее значение процентного содержания Neu в группе 2 на 16,2% больше, чем у пациентов группы 1. Были получены данные и о статистически значимом более высоком процентном содержании Lymf у пациентов группы 1. Среднее значение данного показателя на 26,6% выше, чем у пациентов группы 2. При исследовании одного из показателей кислородной емкости крови (Er) была выявлена статистически значимая разница среди пациентов группы 1 и группы 2. Среднее значение Er в группе 1 было на 8,3% выше, чем у пациентов группы 2, при исследовании остальных показателей статистически значимой разницы выявлено не было (табл. 1).

После проведенного анализа параметров КАК выявлено, что у пациентов, направленных на лечение в ОРИТ на этапе сортировки в ПДО, содержание Leu и процент содержания Neu статистически значимо больше, а количество Er и процент Lymf – меньше, чем у пациентов терапевтического профиля, что подтверждает нашу гипотезу и утверждение других авторов о важности нейтрофилов в воспалении и их вклад в формирование острого респираторного дистресс синдрома [3].

Затем был проведен сравнительный анализ расчетных ГПИ у пациентов обеих групп. В ходе анализа были выявлены следующие различия: медиана показателя ЛИИМ у пациентов в группе 2 на 74,3% выше, чем в группе 1. Повышенное значение ЛИИМ было связано с большим количественным содержанием Leu и фракции Neu в группе 2. Медиана показателя ИПИ у больных в группе 2 была выше на 38,6%, в сравнении с группой 1. Значительная разница в показателях связана не только с увеличением значения ЛИИМ, используемым при расчете ИПИ, но и разницей содержания Er. Более высокое процентное содержание Neu в крови пациентов группы 2 привело к увеличенному на 28,7% уровню ИСНМ по отношению к пациентам группы 1. За счет большего процентного содержания лимфоцитов у больных в группе 1 индекс ИСЛМ был на 44,9% выше, чем в группе 2. Помимо этого, у пациентов в группе 2 было зарегистрировано более высокое значение показателя ИСНЛ, разница значений составила 81,5% и являлась статистически значимой (табл. 2).

Таблица 1

Показатели клинического анализа крови

Показатель	Группа 1 (n=71)		Группа 2 (n=75)		p
	Me	ИКШ	Me	ИКШ	
Нв, г/л	133	121÷142	131	111÷143	0,471
Er, ×10 ¹² /л	4,81	4,41÷5,2	4,44	3,87÷4,92	0,003*
Leу, ×10 ⁹ /л	5,4	4,44÷7,43	6,8	4,9÷10,1	0,046*
Neу, %	66	54,7÷76,5	76,7	64,8÷84,3	<0,001*
Lymp, %	27,6	17,4÷36,2	15,6	9,3÷25,9	<0,001*
Mon, %	6,1	4,8÷8,5	5,9	3,6÷9,0	0,359
ЦП, ед.	0,81	0,78÷0,85	0,87	0,83÷0,90	<0,001*

Примечание: здесь и далее n – количество человек, * – разница показателей статистически значима.

Таблица 2

Гематологические показатели интоксикации

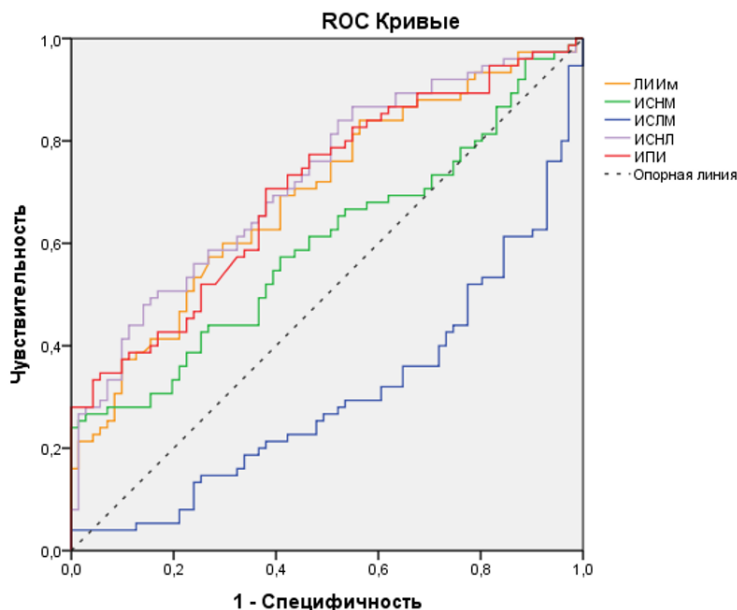
Показатель	Группа 1 (n=71)		Группа 2 (n=75)		p
	Me	ИКШ	Me	ИКШ	
ЛИИм	1,87	1,2÷3,1	3,29	1,84÷5,41	<0,001*
ИПИ	4,57	3,18÷8,14	8,21	4,84÷14,5	<0,001*
ИСНМ	10,1	7,17÷15,37	13,0	7,28÷24,1	0,044*
ИСЛМ	4,07	3,02÷5,79	2,76	1,68÷4,19	<0,001*
ИСНЛ	2,4	1,5÷4,4	4,4	2,1÷6,7	0,020*

Таким образом, в ходе исследования зарегистрирована разница ГПИ на этапе сортировки в ПДО среди пациентов, которые в дальнейшем получали лечение в ОРИТ и в отделениях пульмонологии. У пациентов группы 2 в сравнении с группой 1 более высокими и статистически значимыми показателями синдрома эндогенной интоксикации явились ЛИИм (p<0,001), ИПИ (p<0,001), ИСЛМ (p<0,001).

Для определения клинической прогностической значимости ГПИ в маршрутизации пациентов на этапе ПДО мы провели ROC-анализ данных индексов (построение ROC-кривой с расчетом площади под кривой – AUC). При проведении анализа полученных данных максимальное значение AUC, которая отражает взаимосвязь маршрутизации пациентов в ОРИТ и уровнем эндогенной интоксикации, выявлена для кривой ИПИ, которая составила 0,710±0,080 (95% ДИ [0,552–0,867]), p=0,009, и ИСНЛ – AUC=0,713±0,076 (95% ДИ [0,563–0,863]), p=0,008; так же отмечен высокий уровень AUC взаимосвязи ЛИИм и госпитализации пациентов в отделение интенсивной терапии – 0,698±0,078

(95% ДИ [0,544–0,078]), p=0,014; ИСНМ AUC составила 0,688±0,081 (95 ДИ [0,530–0,846]), p=0,020; для показателя ИСЛМ – 0,426±0,075 (95% ДИ [0,280–0,573]), p=0,362. Результаты проведенного ROC-анализа представлены на рисунке.

С целью определения клинической прогностической значимости ГПИ в маршрутизации пациентов на этапе ПДО нами была рассчитана чувствительность (Se) и специфичность (Sp) каждого параметра. За оптимальную точку отсечения (Cut-off) была принята сумма максимальных значений Se и Sp, полученных в результате проведенного ROC-анализа. В результате были получены следующие данные (табл. 3). Наибольшую чувствительность в маршрутизации пациентов в ОРИТ показал ИПИ при точке отсечения 5,1 ед. (Se=73,3%, Sp=51,2%). Для ИСНЛ, при точке отсечения равной 2,84 ед. значение Se составило 68%, Sp – 60%. Менее высокие результаты Se и Sp были получены при анализе таких показателей, как ЛИИм (Cut-off=3,01 ед., Se=57,3% и Sp=51,2%) и ИСНМ (Cut-off=11,1 ед., Se=57,3% и Sp=59,1%).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. ROC-анализ гематологических показателей интоксикации.

Таблица 3

Чувствительность и специфичность гематологических показателей интоксикации

Показатель	Cut-off, ед.	Se%, (95%ДИ)	Sp%, (95%ДИ)
ЛИИм	3,01	57,3 (45,4–68,7)	51,2 (35,1–67,1)
ИПИ	5,1	73,3 (61,8–82,9)	56,3 (44,1–68,1)
ИСНМ	11,1	57,3 (45,4–68,7)	59,1 (46,8–70,7)
ИСНЛ	2,84	68 (56,2–78,3)	60 (47,6–71,5)

Таким образом, можно сделать вывод о достаточно высокой клинической прогностической значимости в маршрутизации пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной COVID-19 на этапе первичного обследования в ПДО таких гематологических параметров интоксикации, как интегральный показатель интоксикации, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам. Подводя итог данного исследования можно сделать предположение о том, что клинический анализ крови до сих пор остается одним из информативных и доступных методов диагностики. Также мы полагаем, что гематологические показатели интоксикации могут дополнять прогностические шкалы и использоваться как еще один критерий в определении маршрутизации пациентов в приемно-диагностическом отделении.

Выводы

1. У пациентов, нуждающихся в дальнейшем лечении в ОРИТ, в сравнении с группой больных, получавших лечение в отделениях пульмонологии, на этапе сортировки в ПДО выявлено статистически значимое увеличение содержания Leu на 25,9%, а также процентного содержания Neu на 16,2%, однако процентное содержание Lymr и количественное содержание Eг было ниже на 26,6 и 8,3%, соответственно.

2. У пациентов, нуждающихся в дальнейшем лечении в ОРИТ, на этапе сортировки в ПДО выявлены статистически значимо превосходящие значения гематологических показателей интоксикации, чем у больных, нуждавшихся в дальнейшем лечении в отделениях пульмонологии (ИПИ на 38,6%, ЛИИм 74,3%, ИСНМ на 28,7%, ИСНЛ на 81,5%), за исключением ИСЛМ, который у последних оказался выше на 44,9.

3. Гематологические показатели интоксикации имеют достаточно высокую прогностическую значимость, чувствительность и специфичность. Поэтому мы считаем, что они могут быть использованы в качестве дополнительного критерия при определении маршрутизации пациентов на этапе ПДО.

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. Лутфаррахманов И.И., Сырчин Е.Ю., Миронов П.И., Гражданкин А.А., Здорик Н.А., Фаизова А.Р., Какаулин А.Г. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19 // Медицинский вестник Башкортостана. 2020. Т.15, №3(87). С.22–27.
2. Ходус С.В., Пустовит К.В., Аникин С.В. Способ оценки выраженности симптомов синдрома эндогенной интоксикации и ассоциированных дыхательных расстройств у больных колоректальным раком // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.69. С.82–87. https://doi.org/10.12737/article_5b985459376cf6.40782134
3. Киселевский М.В., Громова Е.Г., Фомин А.М. Сепсис. Этиология. Патогенез. Экстракорпоральная детоксикация. М.: Практическая медицина, 2021. 176 с. ISBN: 978-5-98811-634-9
4. Дубравина В.В., Рогозян В.В., Цыгалова Н.А. Динамика показателей периферической крови у хирургических больных при эндогенной интоксикации // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: мат. VII Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Иваново: ИвГМА, 2019. С.5–8. EDN: WADGTB
5. Гончарова Т.А. Значимость показателей эндогенной интоксикации и клеточного энергетического обмена с позиции доказательной медицины при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2019. Т.28, №1. С.50–53. EDN: QOAABP
6. Баходуров Д.Т., Ибодов Х., Икромов Т.Ш., Абдулалиев А., Давлатов С.Б. Клинико-биохимические показатели эндогенной интоксикации у детей с хроническими нагноительными заболеваниями легких // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2020. Т.10, №1(33). С.10–15. <https://doi.org/10.31712/2221-7355-2020-10-1-10-15>
7. Земко В.Ю., Никитина Е.В., Дзядзько А.М. Особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19 // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2020. Т.19, №6. С.62–69. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.62>
8. Гельцер Б.И., Дей А.А., Титоренко И.Н., Котельников В.Н. Сравнительный анализ силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии с различной тяжестью эндогенной интоксикации // Терапевтический архив. 2020. Т.92. №3. С.19–24. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000372>
9. Руководство по критической медицине / под ред. Ж.-Л.Венсана. Пер. с англ. под науч. ред. Е.В.Григорьева: в 2 т. СПб: Человек, 2019. Т.2. 960 с. ISBN: 978-5-93339-435-8
10. Способ выявления симптомов эндогенной интоксикации и ассоциированных дыхательных расстройств: Пат. 2553359 RU / авторы и заявители С.В.Ходус, В.В.Янковой, С.В.Аникин, К.В.Пустовит; патентообладатель Амурская государственная медицинская академия; заявл. 07.05.2013; опубл. 06.10.2015. Бюл. №16.

REFERENCES

1. Lutfarakhmanov I.I., Syrchin E.Yu., Mironov P.I., Grazhdankin A.A., Zdorik N.A., Faizova A.R., Kakaulin A.G. [Features of the course of ARDS in severe pneumonia caused by the new COVID-19 coronavirus]. *Bashkortostan Medical Journal* 2020; 15(3):22–27 (in Russian).
2. Khodus S.V., Pustovit K.V., Anikin S.V. [Method for assessing of severity of symptoms of the endogenous intoxication syndrome and associated respiratory disorders in patients with colorectal cancer]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (69):82–87 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5b985459376cf6.40782134
3. Kiselevsky M.V., Gromova E.G., Fomin A.M. [Sepsis. Etiology. Pathogenesis. Extracorporeal detoxification]. Moscow: *Practicheskaya Meditsina*; 2021 (in Russian). ISBN: 978-5-98811-634-9
4. Dubravina V.V., Rogozyan V.V., Tsygalova N.A. [Dynamics of peripheral blood indices in surgical patients with endogenous intoxication. In: Topical issues of prevention, early diagnosis, treatment and medical rehabilitation of patients with non-communicable diseases and injuries: Proceedings of the VII Interregional scientific and practical conference]. Ivanovo: Ivanovo State Medical Academy; 2019: 5–8 (in Russian).
5. Goncharova T.A. [The significance of endogenous intoxication and cellular energy metabolism indices from the perspective of evidence-based medicine in community-acquired pneumonia in children with perinatal CNS damage]. *Archives of Clinical and Experimental Medicine* 2019; 28(1):50–53 (in Russian).
6. Bakhodurov Dzh.T., Ibodov H., Ikromov T.Sh., Abdulaliev A., Davlatov S.B. [Clinical and biochemical indicators of endogenous intoxication in children with chronic suppurative lung diseases]. *Medical Bulletin of the National Academy of Sciences of Tajikistan* 2020; 10(1):10–15 (in Russian). <https://doi.org/10.31712/2221-7355-2020-10-1-10-15>
7. Ziamko V.Yu., Nikitina E.V., Dzyadzko A.M. [Features of clinical course and intensive therapy of severe COVID-19 pneumonia]. *Vestnik of Vitebsk State Medical University* 2020; 19(6):62–69 (in Russian). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2020.6.62>
8. Geltser B.I., Dej A.A., Titorenko I.N., Kotelnikov V.N. [Comparative analysis of the strength of the respiratory muscles in community-acquired pneumonia with different severity of endogenous intoxication]. *Ter. Arkh.* 2020; 92(3):19–24. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000372>

9. Vincent J-L., Moore F.A., Bellomo R., Marini J.J. Textbook of Critical Care, 8th Edition. Elsevier; 2022. ISBN: 9780323759298

10. Khodus S.V., Janovoj V.V., Anikin S.V., Pustovit K.V. [Patent 2553359 RU. Method for detecting endogenous intoxication symptoms and associated respiratory disorders]; published 2015 (in Russian).

Информация об авторах:

Алексей Владимирович Кучер, ассистент кафедры анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: doc.avkucher@yandex.ru

Сергей Васильевич Ходус, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: s.khodus@yandex.ru

Ольга Борисовна Приходько, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: prik0806@mail.ru

Author information:

Alexey V. Kucher, MD, Assistant of Department of Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Amur State Medical Academy; e-mail: doc.avkucher@yandex.ru

Sergey V. Khodus, MD, PhD (Med.), Head of Department of Anesthesiology, Reanimation, Intensive Care and Emergency Medical Care, Amur State Medical Academy; e-mail: s.khodus@yandex.ru

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

Поступила 13.05.2022
Принята к печати 07.06.2022

Received May 13, 2021
Accepted June 07, 2022

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

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-70-76

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРАСНОЙ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ И COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

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. Внебольничная пневмония (ВП) ассоциирована с развитием анемии и ее клинических проявлений: гипоксемии и гипоксии, что осложняет течение заболевания и приводит к развитию неблагоприятных исходов беременности. В исследованиях отсутствует сравнительная характеристика основных лабораторных признаков анемии у беременных с COVID-19-ассоциированной и бактериальной ВП, что имеет теоретическую и прикладную значимость. **Цель.** Провести сравнительный анализ клинических показателей красной крови у беременных с COVID-19-ассоциированной и бактериальной ВП. **Материалы и методы.** Обследовано 140 беременных в третьем триместре беременности, из них с ВП средней степени тяжести 100 участниц (основная группа) и с неосложненным течением беременности – 40 (группа сравнения). В основную группу вошли 47 беременных с бактериальной ВП и 53 участницы с COVID-19-ассоциированной ВП. Все беременные были сопоставимы по возрасту и сроку беременности. Проведены бактериологические исследования мокроты, выявление РНК SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки и носоглотки методом ПЦР, микроскопия мазков периферической крови, клинический анализ крови. **Результаты.** У беременных с COVID-19-ассоциированной ВП по сравнению с беременными с бактериальной ВП выявлен ряд различий по лабораторным параметрам, определяющим развитие анемии: снижено общее количество эритроцитов в 1,22 раза ($p < 0,001$) и содержание гемоглобина в 1,1 раза ($p < 0,05$), повышено процентное содержание эхиноцитов в 1,14 раза ($p < 0,05$) и дегенеративных форм эритроцитов в 1,16 раза ($p < 0,05$). **Заключение.** У беременных с COVID-19-ассоциированной ВП по сравнению с беременными с бактериальной ВП выявлены значимые изменения в количестве и морфологическом составе эритроцитов, содержании гемоглобина, свидетельствующие о высоком риске развития анемии и сопутствующий ей гипоксемии и гипоксии, что неблагоприятно сказывается на течении заболевания и приводит к развитию осложнений беременности.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, беременность, морфология эритроцитов, анемия, COVID-19.

CLINICAL INDICATORS OF RED BLOOD IN PREGNANT WOMEN WITH BACTERIAL AND COVID-19-ASSOCIATED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

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. Community-acquired pneumonia (CAP) is associated with the development of anemia and its clinical manifestations: hypoxemia and hypoxia, which complicates the course of the disease and leads to the development of adverse pregnancy outcomes. The studies are lack of a comparative description of the main laboratory signs of anemia in pregnant women with COVID-19-associated and bacterial CAP, which has a theoretical and applied significance. **Aim.** To carry out a comparative analysis of the clinical indicators of red blood in pregnant women with COVID-19-associated and bacterial CAP. **Materials and methods.** 140 pregnant women were studied in the third trimester of pregnancy, of which 100 participants had CAP of moderate severity (main group) and with uncomplicated pregnancy – 40 (comparison group). The main group included 47 pregnant women with bacterial CAP and 53 participants with COVID-

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, MD, 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. Клинические показатели красной крови у беременных с бактериальной и COVID-19-ассоциированной внебольничными пневмониями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.70–76. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-70-76

For citation:

Abuldinov A.S., Andrievskaya I.A. Clinical indicators of red blood in pregnant women with bacterial and COVID-19-associated community-acquired pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):70–76 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-70-76

19-associated CAP. All pregnant women were comparable in age and duration of pregnancy. Bacteriological studies of sputum, detection of SARS-Cov-2 RNA in swabs from the oropharynx and nasopharynx by PCR, microscopy of peripheral blood smears, and a clinical blood test were performed. **Results.** In pregnant women with COVID-19-associated CAP, compared with pregnant women with bacterial CAP, a number of differences were revealed in laboratory parameters that determine the development of anemia: the total number of erythrocytes was reduced by 1.22 times ($p < 0.001$) and hemoglobin concentration by 1.1 times ($p < 0.05$), the percentage of echinocytes was increased by 1.14 times ($p < 0.05$) and degenerative forms of erythrocytes by 1.16 times ($p < 0.05$). **Conclusion.** In pregnant women with COVID-19-associated CAP, compared with pregnant women with bacterial CAP, significant changes in the number and morphological composition of erythrocytes, hemoglobin concentration were revealed, indicating a high risk of developing anemia and concomitant hypoxemia and hypoxia, which adversely affects the course of the disease and leads to development of pregnancy complications.

Key words: community-acquired pneumonia, pregnancy, erythrocyte morphology, anemia, COVID-19.

У беременных частота внебольничных пневмоний (ВП) варьирует от 1,5 до 5,0 на 1000 родов и не имеет статистически значимых отличий от соответствующих показателей у небеременных женщин [1]. Клиническое течение вирусных ВП нередко бывает более тяжелым, чем при бактериальной форме [2].

Каждый год эпидемии острых вирусных инфекций отягощаются развитием ВП, что представляет серьезную проблему. Пандемия COVID-19 (коронавирусная инфекция 2019 года), вызванная SARS-CoV-2, в особой степени опасна для уязвимых групп населения, в которых к борьбе с инфекцией практическое здравоохранение готово недостаточно, к ним относятся и беременные женщины [3]. Известно, что инфекция COVID-19 приводит к осложнениям беременности [4]. Предрасполагающими факторами являются физиологические изменения, возникающие во время беременности, приводящие к увеличению восприимчивости к инфекциям, в особенности инфекциям респираторного тракта, и способствующие прогрессированию дыхательной недостаточности у данного контингента пациентов в достаточно короткие промежутки времени [5]. Считается, что у беременной дыхательная недостаточность на фоне инфекции, вызванной SARS-CoV-2 – основной неблагоприятный прогностический фактор [6].

В последние десятилетия неоднократно обсуждалась взаимосвязь ВП с таким клинико-гематологическим синдромом, как анемия, который, бесспорно, вносит вклад в тяжесть течения заболевания и в развитие неблагоприятных исходов беременности [7–9].

В настоящее время для диагностики анемии используются общепринятые лабораторные показатели, учитывающие количество эритроцитов и содержание гемоглобина в крови. Одним из наиболее важных факторов, определяющих кислородную ёмкость крови, является концентрация гемоглобина. Значительное падение его уровня в крови у больных COVID-19 может указывать на снижение способности гемоглобина поддерживать повышенную потребность периферических тканей в кислороде из-за гиперметаболических состояний [10]. По некоторым данным у 61% больных COVID-19 развивается анемия, что связывают с развитием системного воспалительного ответа, вызывающего повреждение и гемолиз

эритроцитов [11].

Цель исследования – провести сравнительный анализ клинических показателей красной крови у беременных с COVID-19-ассоциированной и бактериальной ВП.

Материалы и методы исследования

Обследовано 140 беременных в третьем триместре беременности, проходивших стационарное лечение в отделениях по профилю заболевания ГБУЗ АО «АОКБ» и ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» (г. Благовещенск), из них с ВП средней степени тяжести 100 участниц (основная группа), и с неосложненным течением беременности – 40 (группа сравнения). Основная группа была разделена на подгруппы: с бактериальной ВП – 47 участниц и с COVID-19-ассоциированной ВП – 53 участницы исследования. Женщины исследуемых групп и группы сравнения были сопоставимы по возрасту и сроку беременности: средний возраст беременных основной группы составил $30,31 \pm 1,53$ лет, группы сравнения – $31,01 \pm 1,20$ лет ($p > 0,5$); срок беременности среди женщин основной группы – $28,56 \pm 2,39$ недель, в группе сравнения – $28,87 \pm 2,13$ недель ($p > 0,5$).

Проведены микробиологические исследования мокроты, определение РНК SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, микроскопия мазков периферической крови, клинические анализы крови. Показатели красной крови исследовались на гематологическом анализаторе Medonic M (Швейцария), морфология эритроцитов изучалась на микроскопе Мекос (Россия). Объект исследования – периферическая кровь.

При работе с участниками исследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Правила клинической практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 г.). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД. Все женщины подписали добровольное информированное согласие.

Ввод и анализ данных проводили с использованием

пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 23.0 (США). Возраст участников, срок беременности, результаты микроскопии эритроцитов, показатели клинического анализа крови при нормальном распределении случайных величин и фиксированной дисперсии проводили с использованием непарного параметрического t-критерия Стьюдента. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистически значимые различия были определены как $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты клинического анализа периферической крови беременных исследуемых групп представлены в таблице 1. Выявлено статистически значимое снижение общего количества эритроцитов (RBC, $10^{12}/л$) в периферической крови беременных с COVID-19-ассоциированной ВП средней степени тяжести относительно группы сравнения в 1,35 раза ($p < 0,001$) и относительно группы женщин с бактериальной ВП – в 1,22 раза ($p < 0,001$). У беременных с бактериальной ВП показатели RBC были в 1,1 раза меньше ($p < 0,05$), чем в

группе сравнения. Показатель среднего объема эритроцитов (MCV, фемтолитры) в группе женщин с COVID-19-ассоциированной ВП был в 1,1 ($p < 0,05$) и в 1,22 раза ($p < 0,001$) ниже, чем в группе сравнения и в группе больных бактериальной ВП, соответственно. У беременных с бактериальной ВП средние показатели MCV были в 1,11 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. Показатель варибельности эритроцитов по объему (RDW, %), отражающий степень выраженности анизоцитоза, в группе женщин с COVID-19-ассоциированной ВП был в 1,4 раза ($p < 0,001$) выше, чем в группе сравнения и статистически значимо не отличался от группы беременных с бактериальной ВП ($p > 0,05$). У беременных с бактериальной ВП средние показатели RDW были в 1,28 раза выше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. Было выявлено снижение содержания гемоглобина (HGB, г/л) у беременных с COVID-19-ассоциированной ВП относительно группы сравнения в 1,22 раза ($p < 0,001$) и относительно группы женщин с бактериальной ВП в 1,1 раза ($p < 0,05$). У беременных с бактериальной ВП содержание гемоглобина было в 1,11 раза ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения.

Таблица 1

Показатели клинического анализа периферической крови у беременных исследуемых групп

Показатели	Беременные с бактериальной ВП	Беременные с COVID-19-ассоциированной ВП	Группа сравнения	p
Размер выборки	47	53	40	
RBC, $10^{12}/л$	$3,81 \pm 0,252$	$3,11 \pm 0,292$	$4,20 \pm 0,182$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
HGB, г/л	$110,02 \pm 3,07$	$100,42 \pm 4,30$	$122,53 \pm 2,22$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$
MCV, фл	$97,73 \pm 3,65$	$80,24 \pm 3,51$	$88,00 \pm 2,76$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,001$
RDW, %	$16,40 \pm 1,34$	$17,07 \pm 1,01$	$12,18 \pm 1,76$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{1-2} > 0,05$

Примечание: Здесь и в следующей таблице: p_{1-3} – значимость различий между показателями группы беременных с бактериальной ВП и группы женщин без осложнений беременности; p_{2-3} – значимость различий между показателями группы беременных с COVID-19-ассоциированной ВП и группы женщин без осложнений беременности; p_{1-2} – значимость различий между показателями группы беременных с бактериальной ВП и группы беременных с COVID-19-ассоциированной ВП.

При оценке морфологического состава эритроцитов (табл. 2) было выявлено статистически значимое снижение в 1,24 раза ($p < 0,001$) количества дискоцитов в периферической крови у беременных с COVID-19-ассоциированной ВП относительно группы сравнения и отсутствие значимых изменений по сравнению с больными бактериальной ВП ($p > 0,05$). У последних показатели дискоцитов были в 1,15 раза ($p < 0,05$) ниже, чем

в группе сравнения. Показатели видоизмененных форм эритроцитов: эхиноциты, дакриоциты, платициты и дегенеративные формы у беременных с COVID-19-ассоциированной ВП были в 2,04 ($p < 0,001$), 1,83 ($p < 0,001$), 2,11 ($p < 0,001$) и в 2,61 раза ($p < 0,001$) выше, чем в группе сравнения. У беременных с COVID-19-ассоциированной ВП в сравнении с больными бактериальной ВП выявлены значимые различия в показателях эхино-

цитов и дегенеративных форм эритроцитов, которые были выше в 1,14 ($p<0,05$) и 1,16 раза ($p<0,05$), соответственно. По остальным показателям между группами беременных с ВП значимых изменений выявлено не было ($p>0,05$). У беременных с бактериальной ВП

показатели эхиноцитов, дакриоцитов, платицитов и дегенеративных форм эритроцитов были в 1,79 ($p<0,001$), 1,84 ($p<0,001$), 2,1 ($p<0,001$) и в 2,25 раза ($p<0,001$) выше, чем в группе сравнения.

Таблица 2

Содержание различных форм эритроцитов в периферической крови беременных исследуемых групп

Показатели	Беременные с бактериальной ВП	Беременные с COVID-19-ассоциированной ВП	Группа сравнения	p
Размер выборки	47	53	40	
Дискоциты, %	75,56±1,21	70,05±1,17	86,70±1,31	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$
Эхиноциты, %	4,95±0,22	5,66±0,10	2,77±1,07	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,05$
Дакриоциты, %	2,39±0,10	2,38±0,30	1,30±0,09	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$
Платициты, %	9,24±0,45	9,31±0,57	4,40±0,74	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}>0,05$
Дегенеративные, %	10,85±0,54	12,60±0,55	4,83±0,51	$p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$ $p_{1-2}<0,05$

При оценке морфологического состава эритроцитов (табл. 2) было выявлено статистически значимое снижение в 1,24 раза ($p<0,001$) количества дискоцитов в периферической крови у беременных с COVID-19-ассоциированной ВП относительно группы сравнения и отсутствие значимых изменений по сравнению с больными бактериальной ВП ($p>0,05$). У последних показатели дискоцитов были в 1,15 раза ($p<0,05$) ниже, чем в группе сравнения. Показатели видоизмененных форм эритроцитов: эхиноциты, дакриоциты, платициты и дегенеративные формы у беременных с COVID-19-ассоциированной ВП были в 2,04 ($p<0,001$), 1,83 ($p<0,001$), 2,11 ($p<0,001$) и в 2,61 раза ($p<0,001$) выше, чем в группе сравнения. У беременных с COVID-19-ассоциированной ВП в сравнении с больными бактериальной ВП выявлены значимые различия в показателях эхиноцитов и дегенеративных форм эритроцитов, которые были выше в 1,14 ($p<0,05$) и 1,16 раза ($p<0,05$), соответственно. По остальным показателям между группами беременных с ВП значимых изменений выявлено не было ($p>0,05$). У беременных с бактериальной ВП показатели эхиноцитов, дакриоцитов, платицитов и дегенеративных форм эритроцитов были в 1,79 ($p<0,001$), 1,84 ($p<0,001$), 2,1 ($p<0,001$) и в 2,25 раза ($p<0,001$) выше, чем в группе сравнения.

Таким образом, у беременных с COVID-19-ассоциированной ВП по сравнению с женщинами с бактериальной ВП выявлены более значимые изменения в

клинических показателях красной крови, характеризующие развитие анемии, гипоксемии и гипоксии, что приводит к неблагоприятным последствиям для матери и плода, отмеченным рядом исследователей [12, 13] и в более ранних наших работах [14, 15].

Снижение числа и качества эритроцитов на фоне физиологических изменений во время беременности, ограничивающих движение диафрагмы при дыхании и создающих условия для гиповентиляции лёгких, ускоряет развитие кислородной недостаточности и гипоксии в условиях инфицирования [16]. Анемию, возникающую при остром инфекционном процессе, при котором развивается пневмония, называют анемией воспаления [11]. Согласно недавним исследованиям, в патогенезе анемии, ассоциированной с COVID-19, лежит повышенная повреждаемость мембраны и нарушение деформабельности эритроцитов белками острой фазы, иммунными комплексами, цитокинами, продуктами перекисидации липидов, которые в большом количестве образуются в острую фазу инфекционно-воспалительного процесса [17, 18]. Образовавшиеся под действием повреждающих факторов агрегаты эритроцитов, эхиноциты и дегенеративные формы с низкой способностью к деформации не способны напрямую переходить из артериальной части сосудистого русла в венозную, что приводит к их задержке в артериовенозных анастомозах, вызывающей нарушение обмена кислородом с тканями и разви-

тие гемической гипоксии. Этот факт во многом позволяет объяснить, почему состояние многих больных при поступлении признается достаточно тяжелым, отмечаются очевидные признаки гипоксии тканей, но при этом SpO₂ часто находится в пределах нормы (>95%) [19]. Существует мнение, что COVID-19 только на ранних этапах протекает как лёгочная патология, но по мере развития болезни всё большее значение приобретает гемический и сосудистый компоненты [19].

Данные обстоятельства требуют дальнейшего исследования патофизиологических аспектов развития анемии у беременных с COVID-19-ассоциированной

ВП, её влияния на течение заболевания и исход беременности.

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. Niederman M.S. In the Clinic: Community-Acquired Pneumonia // Ann. Intern. Med. 2015. Vol.163, Iss.7. P.1TC1–1TC17. <https://doi.org/10.7326/AITC201510060>
2. 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. doi:10.3389/fimmu.2018.02640
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. Doshi S.M., Rueda A.M., Corrales-Medina V.F., Musher D.M. Anemia and community-acquired pneumococcal pneumonia // Infection. 2011. Vol. 39, Iss.4. P.379–383. <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0122-8>
8. Milbrandt E.B., Clermont G., Martinez J., Kersten A., Rahim M.T., Angus D.C. Predicting late anemia in critical illness // Crit. Care. 2006. Vol.10, Iss.1. Article number: 39. <https://doi.org/10.1186/cc4847>
9. Reade M.C., Weissfeld L., Angus D.C., Kellum J.A., Milbrandt E.B. The prevalence of anemia and its association with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia // BMC Pulm. Med. 2010. Vol.10. Article number: 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-15>
10. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., Raguindin P.F., Rojas L.Z., Roa-Díaz Z.M., Salvador D.Jr., Groothof D., Minder B., Kopp-Heim D., Hautz W. E., Eisenga M.F., Franco O.H., Glisic M., Muka T. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Epidemiol. 2020. Vol.35, Iss.8. P.763–773. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5>
11. Bergamaschi G., Borrelli de Andreis F., Aronico N., Lenti M.V., Barteselli C., Merli S., Pellegrino I., Coppola L., Cremonese E.M., Croce G., Mordà F., Lapia F., Ferrari S., Ballezio A., Parodi A., Calabretta F., Ferrari M.G., Fumoso F., Gentile A., Melazzini F., Di Sabatino A. Internal Medicine Covid-19 Collaborators. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance // Clin. Exp. Med. 2021. Vol.21, Iss.2. P.239–246. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Шаповалова Ю.О., Курцер М.А., Чучалин А.Г. COVID-19 и железодефицитная анемия: взаимосвязи и патогенеза и терапии // Акушерство и гинекология. 2020. Т.14, №5. С.644–655. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>
13. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Альтернативные подходы к анемии беременных // Акушерство и гинекология. 2007. №3. С.65–67.
14. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Abuldinov A.S., Lyazgiyan K.S., Smirnova N.A. Gas exchange and acid-base balance of blood of pregnant women with community-acquired pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021. Vol.203. P.A3875. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_meetingabstracts.A3875
15. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Smirnova N.A., Abuldinov A.S., Lyazgiyan K.S. Factors that aggravate the course of pneumonia in pregnant women // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021. Vol.203. P.A3874. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_meetingabstracts.A3874

16. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 672 с. ISBN 978-5-9704-5149-6. <https://doi.org/10.33029/9704-5149-6-MNU-2019-1-672>
17. Cavezzi A., Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review // *Clin. Pract.* 2020. Vol.10, Iss.2. Article number: 1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
18. Berzuini A., Bianco C., Migliorini A.C., Maggioni M., Valenti L., Prati D. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia // *Blood Transfus.* 2021. Vol.19, Iss.1. P.34–36. <https://doi.org/10.2450/2020.0242-20>
19. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 // *Consilium Medicum.* 2021. Т.23, №6. С.469–476. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200939>

REFERENCES

1. Niederman M.S. In the Clinic: Community-Acquired Pneumonia. *Ann. Intern. Med.* 2015; 163(7):ITC1-ITC17. <https://doi.org/10.7326/AITC201510060>
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. Doshi S.M., Rueda A.M., Corrales-Medina V.F., Musher D.M. Anemia and community-acquired pneumococcal pneumonia. *Infection* 2011; 39(4):379–83. <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0122-8>
8. Milbrandt E.B., Clermont G., Martinez J., Kersten A., Rahim M.T., Angus D.C. Predicting late anemia in critical illness. *Crit. Care* 2006; 10(1):39. <https://doi.org/10.1186/cc4847>
9. Reade M.C., Weissfeld L., Angus D.C., Kellum J.A., Milbrandt E.B. The prevalence of anemia and its association with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia. *BMC Pulm. Med* 2010; 10:15. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-15>
10. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., Raguindin P.F., Rojas L.Z., Roa-Díaz Z.M., Salvador D.Jr., Groothof D., Minder B., Kopp-Heim D., Hautz W.E., Eisenga M.F., Franco O.H., Glisic M., Muka T. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35(8):763–773. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5>
11. Bergamaschi G., Borrelli de Andreis F., Aronico N., Lenti M.V., Barteselli C., Merli S., Pellegrino I., Coppola L., Cremonese E.M., Croce G., Mordà F., Lapia F., Ferrari S., Ballesio A., Parodi A., Calabretta F., Ferrari M.G., Fumoso F., Gentile A., Melazzini F., Di Sabatino A. Internal Medicine Covid-19 Collaborators. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. *Clin. Exp. Med.* 2021; 21(2):239–246. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00679-4>
12. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Shapovalova Yu.O., Kurtser M.A., Chuchalin A.G. [COVID-19 and iron deficiency anemia: relationships of pathogenesis and therapy]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2020; 14(5):644–655 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.179>
13. Radzinsky V.Ye., Ordiyants I.M. [Alternative approaches to anemia in pregnant females]. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2007; 3:65–67 (in Russian).
14. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Abuldinov A.S., Lyazgiyan K.S., Smirnova N.A. Gas exchange and acid-base balance of blood of pregnant women with community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203:A3875. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_meetingabstracts.A3875
15. Andrievskaya I.A., Zhukovets I.V., Smirnova N.A., Abuldinov A.S., Lyazgiyan K.S. Factors that aggravate the course of pneumonia in pregnant women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203:A3874. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_meetingabstracts.A3874
16. Gromova O.A., Torshin I.Yu. [Micronutrients and Reproductive Health]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN 978-5-9704-5149-6. <https://doi.org/10.33029/9704-5149-6-MNU-2019-1-672>
17. Cavezzi A, Troiani E., Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* 2020; 10(2):1271. <https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
18. Berzuini A., Bianco C., Migliorini A.C., Maggioni M., Valenti L., Prati D. Red blood cell morphology in patients

with COVID-19-related anaemia. *Blood Transfus.* 2021; 19(1):34–36. <https://doi.org/10.2450/2020.0242-20>

19. Buryachkovskaya L.I., Melkumyants A.M., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermiskin V.V. [Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients]. *Consilium Medicum* 2021; 23(6):469–476 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200939>

Информация об авторах:

Author information:

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

Anton S. Abuldinov, Postgraduate Student, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; 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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Поступила 11.05.2022

Принята к печати 02.06.2022

Received May 11, 2022

Accepted June 02, 2022

УДК 616-036.21"COVID-19":618.3-06:616-053.31

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-77-85

ПЕРВЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПАНДЕМИИ COVID-19: ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ЗДОРОВЬЕ НОВОРОЖДЕННЫХ И ОЖИДАЕМЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПОТЕРИ

И.В.Жуковец¹, И.А.Андриевская², Н.А.Кривошекова³, Н.А.Смирнова¹, К.К.Петрова², М.В.Харченко¹,
Д.А.Никачалло¹

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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

³Государственное автономное учреждение здравоохранения «Благовещенская городская клиническая больница», 675000, г. Благовещенск, ул. Больничная, 32

РЕЗЮМЕ. Введение. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКИ) поставила перед человечеством ряд вопросов, начиная с влияния инфекции на способность зачатия в паре, исходы беременности, ее осложнения и заканчивая влиянием на здоровье будущих поколений, в том числе репродуктивное. **Цель.** Провести анализ реестра беременных и новорожденных Амурской области с НКИ для выявления ближайших осложнений беременности и неонатального периода. **Материалы и методы.** Проведен анализ реестра беременных (n=966) с НКИ, новорожденных от матерей с НКИ (n=111) и инфицированных от членов семьи (n=21) в период с 1.05.2020 по 1.01.2022 гг. Выполнено общеклиническое исследование беременных и новорожденных, а также анализ вакцинации женщин, состоящих на учете по беременности в 2022 году. Использовались стандартные статистические методы обработки данных. **Результаты.** Зарегистрировано 966 женщин, перенесших НКИ во время беременности, что составило 6,13% от числа всех родов, из них в 2020 г. – 16,9%, в 2021 г. – 83%. В Амурской области показатель материнской смертности, как и в Российской Федерации, в период пандемии увеличился и в 2020 г. составил 38,2, в 2021 г. – 68,1 на 100 тыс. населения; исключительно от COVID-19 в 2020 г. – 12,8, в 2021 г. – 40,9 на 100 тыс. населения. При этом у 17,8% выявлено бессимптомное течение заболевания, у 63,4% – легкое, у 17,7% – среднее и у 11,14% тяжелое с патологическими изменениями в легких. Риск поражения легочной ткани увеличивали инфицирование в третьем триместре беременности (ОР – 1,73; 95% ДИ: 1,04–2,9), возраст более 30 лет (ОР – 1,24; 95% ДИ: 1,01–1,53), избыточная масса тела (ОР – 1,8; 95% ДИ: 1,5–2,14) и ожирение (ОР – 1,53; 95% ДИ: 1,2–1,8). Риск развития осложнений беременности значимо увеличивался у женщин, имеющих патологические изменения в легких (среднее и тяжелое течение), в сравнении с беременными, имеющими легкое течение НКИ. Установлено, что 14,4% новорожденных от матерей с НКИ рождены недоношенными, 3,6% – в умеренной асфиксии. Вертикальный путь передачи не был зарегистрирован ни в одном случае. У 33% детей, инфицированных в неонатальном периоде, НКИ протекала в средней, у 67% – в легкой степени тяжести. В настоящее время вакцинирована только каждая третья беременная. Из них на этапе прегравидарной подготовки 77%, во время беременности – 23%. **Заключение.** НКИ является фактором тяжелого течения заболевания и развития осложнений беременности у женщин с патологическими изменениями в легких, что увеличивает риск материнской и младенческой смертности.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, беременность, новорожденные, репродуктивное здоровье.

Контактная информация

Ирина Валентиновна Жуковец, д-р мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.
E-mail: zhukovec040875@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Irina V. Zhukovets, MD, PhD, DSc. (Med.), Head of Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: zhukovec040875@mail.ru

Для цитирования:

Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Никачалло Д.А. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.77–85. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-77-85

For citation:

Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshchekova N.A., Smirnova N.A., Petrova K.K., Kharchenko M.V., Nikachalo D.A. First effects of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health and expected reproductive losses. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):77–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-77-85

FIRST EFFECTS OF THE COVID-19 PANDEMIC: PREGNANCY COMPLICATIONS, NEWBORN HEALTH AND EXPECTED REPRODUCTIVE LOSSES

I.V.Zhukovets¹, I.A.Andrievskaya², N.A.Krivoshchekova³, N.A.Smirnova¹, K.K.Petrova², M.V.Kharchenko¹, D.A.Nikachalo¹

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

²Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Blagoveshchensk City Clinical Hospital, 32 Bol'nichnaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The pandemic of the novel coronavirus infection COVID-19 (NCI) has posed a number of questions for humanity, starting with the impact of the infection on the ability of fetation in a couple, pregnancy outcomes, its complications, and ending with the impact on the health of future generations, including the reproductive one. **Aim.** To analyze the register of pregnant women and newborns in the Amur Region with NCI to identify immediate complications of pregnancy and the neonatal period. **Materials and methods.** An analysis was made of the registry of pregnant women (n=966) with NCI, newborns from mothers with NCI (n=111) and infected from family members (n=21) in the period from May 1, 2020 to January 1, 2022. A general clinical study of pregnant women and newborns was performed, as well as an analysis of the vaccination of women registered for pregnancy in 2022. Standard statistical data processing methods were used. **Results.** 966 women were registered who underwent NCI during pregnancy, which accounted for 6.13% of all births, of which in 2020 – 16.9%, in 2021 – 83%. In the Amur Region, the maternal mortality rate, as in the Russian Federation, increased during the pandemic and amounted to 38.2 in 2020, and 68.1 per 100 000 population in 2021; particularly from COVID-19 in 2020 – 12.8, in 2021 – 40.9 per 100 thousand population. At the same time, 17.8% had an asymptomatic course of the disease, 63.4% had a mild course, 17.7% had a moderate course, and 11.14% had a severe course with pathological changes in the lungs. The risk of lung tissue damage was increased by infection in the third trimester of pregnancy (RR – 1.73; 95% CI: 1.04-2.9), age over 30 years (RR – 1.24; 95% CI: 1.01-1.53), overweight (RR – 1.8; 95% CI: 1.5–2.14), and obesity (RR – 1.53; 95% CI: 1.2–1.8). The risk of developing complications of pregnancy significantly increased in women with pathological changes in the lungs (moderate and severe course), in comparison with pregnant women with mild NCI. It was found that 14.4% of newborns from mothers with NCI were born prematurely, 3.6% – in moderate asphyxia. The vertical transmission path was not registered in any case. In 33% of children infected in the neonatal period, NCI proceeded in the moderate, in 67% – in mild severity. Only one in three pregnant women are currently vaccinated. Of these, at the stage of preconception preparation, 77%, during pregnancy – 23%. **Conclusion.** NCI is a factor in the severe course of the disease and the development of pregnancy complications in women with pathological changes in the lungs, which increases the risk of maternal and infant mortality.

Key words: novel coronavirus infection, SARS-CoV-2, pregnancy, newborns, reproductive health.

В настоящее время весь мир охвачен пандемией новой коронавирусной инфекции (НКИ), вызванной SARS-CoV-2. На 15 апреля 2021 года согласно официальным данным ВОЗ во всем мире инфицировано более 501 млн человек, из них 6 213 374 погибли. Российская Федерация находится на 7 месте по заболеваемости после США, Индии, Бразилии, Франции, Германии и Великобритании, и число заболевших составляет 18 030 579, из них погибли 372 512 человек. Два года пандемии показали, что вирус SARS-CoV-2 вызывает сильные воспалительные реакции, приводя к тяжелому повреждению не только легочной ткани, но и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, других органов, и использует ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE-2), трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2) и другие факторы проникновения для колонизации клетки-хозяина [1].

Следовательно, органы, экспрессирующие эти факторы, подвергаются большому риску развития опосредованной COVID-19 патологии и дисфункции органов. Репродуктивная система, как мужская, так и женская, экспрессирует факторы проникновения НКИ, следовательно, будет подвержена влиянию COVID-19 [1, 2].

Беременные и новорожденные составляют группу риска по материнской и перинатальной смертности [2, 3]. В связи с этим перед человечеством встает большое количество вопросов, начиная с влияния COVID-19 на способность к зачатию в паре, исхода беременности, развития ее осложнений, и заканчивая влиянием на здоровье будущих поколений, в том числе репродуктивное.

Цель исследования – провести анализ реестра беременных и новорожденных Амурской области с НКИ для выявления ближайших осложнений беременности и неонатального периода.

Материалы и методы исследования

Анализ реестра беременных и новорожденных с НКИ в Амурской области выполнен в период с 1.05.2020 года по 1.01.2022 г. Реестр беременных (n=966) формировался на базе Областного перинатального центра Амурской областной клинической больницы, реестр новорожденных (n=132) – на базе Амурской областной детской клинической больницы. Дополнительную информацию по течению заболевания и исходам беременности и родам уточняли при

анализе медицинских карт беременных, рожениц и родильниц, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях (форма № 096/1у-20) Благовещенской городской клинической больницы: городского родильного дома и инфекционного (ковидного) госпиталя.

Анализ темпа заболеваемости беременных проводился ежемесячно. Общеклиническое исследование беременных включало: установку возраста, индекса массы тела до 9 недель беременности, триместр возникновения заболевания, степень тяжести НКИ (согласно методическим рекомендациям «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19»), исходы, осложнения беременности и НКИ. Также проведен анализ вакцинации женщин, состоящих на учете по беременности в 2022 году и литературных данных по влиянию НКИ на репродуктивную функцию.

Общеклиническое исследование новорожденных включало оценку по шкале Апгар при рождении, наличие/отсутствие задержки роста плода.

Наличие РНК SARS-CoV-2 устанавливалось методом полимеразной цепной реакции путем забора материала из носоглотки и ротоглотки у беременных и новорожденных с интервалом 72 часа.

При статистическом анализе данных применяли программы Statistica 6.1. Величина уровня статистической значимости (p) принята равной 0,05. При точечной оценке непрерывные величины были представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Различия количественных показателей между изучаемыми груп-

пами оценивали методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критерия Манна–Уитни. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводили с помощью критерия Пирсона χ^2 . Оценка факторов рисков проведена с использованием четырехпольных таблиц сопряженности, воздействие конкретного фактора риска оценивали по величине относительного риска (ОР) и доверительного интервала (ДИ), если ДИ не включал 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно официальным данным за два года пандемии на 1 января 2022 года 966 женщин перенесли НКИ во время беременности, что составило 6,13% от числа всех родов за исследуемый период (количество родов за 2020 год – 7897, за 2021 год – 7847 женщин).

Число инфицированных беременных и темпы заболеваемости отражали распространенность вируса среди населения Амурской области. В 2020 году инфицированы НКИ 163 (16,9%) беременных, в 2021 году число инфицированных беременных увеличилось в пять раз и составило 803 (83%). Согласно представленным данным Областного перинатального центра, большее количество заболевших НКИ приходилось на осенне-зимний период. Наиболее неблагоприятными месяцами были октябрь, ноябрь и декабрь. Как следует из представленного графика, в Амурской области у беременных женщин были зарегистрированы две основные волны заболеваемости НКИ (рис. 1).

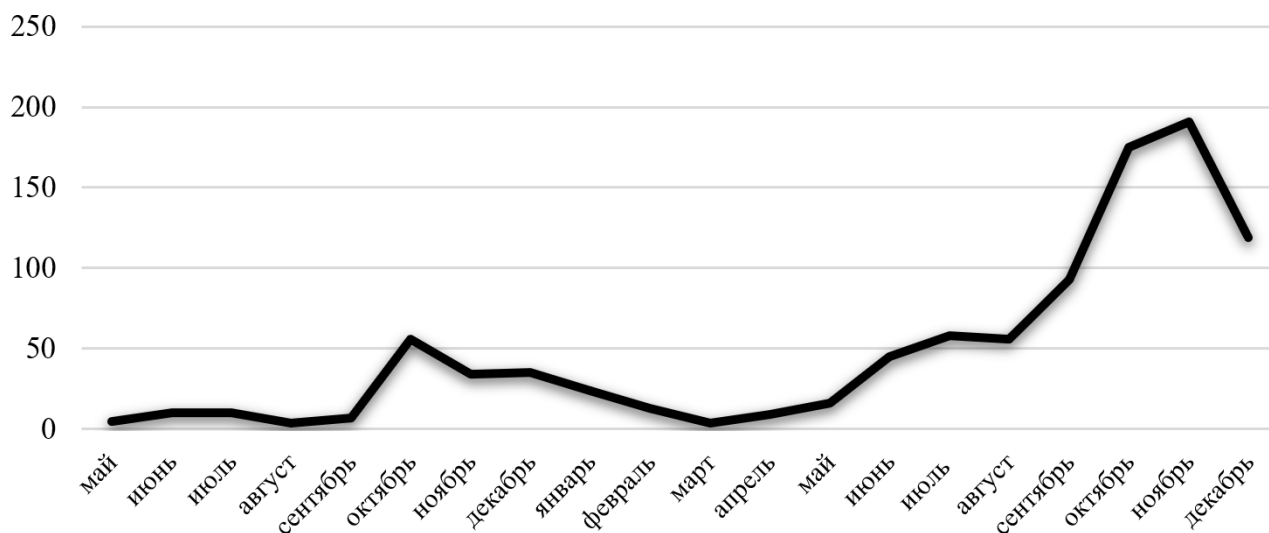


Рис. 1. Темпы заболеваемости НКИ у беременных в Амурской области в 2020–2021 гг (абс. число).

Данные литературы свидетельствуют, что начало пандемии не было ассоциировано с высоким числом инфицирования НКИ беременных, осложнений беременности и материнской смертностью [4]. Однако вто-

рая половина 2020 года показала, что НКИ влияет на показатели акушерской службы и увеличивает материнскую смертность [3]. Согласно докладу Министра здравоохранения РФ показатель материнской смертно-

сти в 2019 году составлял 9,8, в 2020 году – 23,7, в 2021 году – 49,7 на 100 тыс. Динамика показателя свидетельствует об увеличении материнской смертности в Российской Федерации во время пандемии практически в пять раз по сравнению с одноименным показателем в период до пандемии. В Амурской области показатель материнской смертности имел аналогичную тенденцию и в 2019 году составил 12,6, в 2020 году увеличился в три раза (38,2), а в 2021 году – в шесть раз (68,1 на 100 тыс.).

Показатель материнской смертности от COVID-19 в Российской Федерации в 2020 году составил 8,9, в 2021 – 29,7 на 100 тыс., в Амурской области – 12,8 и 40,9 на 100 тыс., соответственно. По данным главного акушера-гинеколога Дальневосточного федерального округа, на территории Сибири и Дальнего Востока зарегистрировано 12 случаев материнской смертности в 2020 году [3]. Беспрецедентной является динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания (класс X), уровень которой на территории РФ

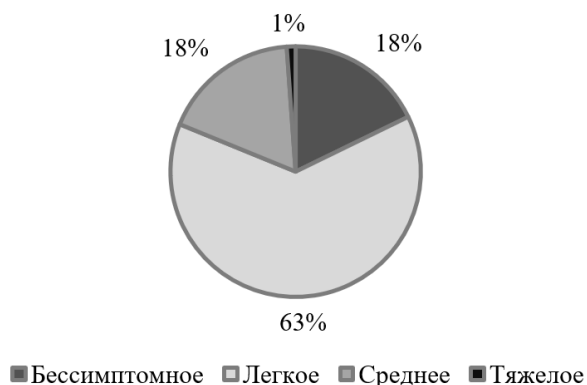


Рис. 2

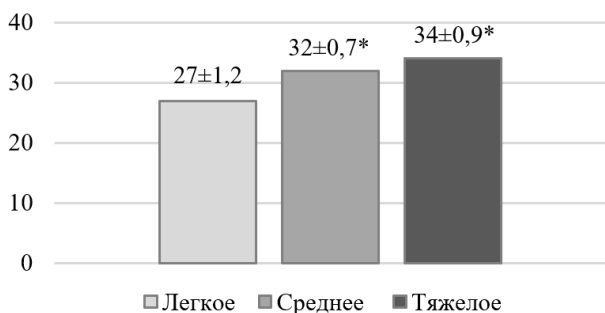


Рис. 4

Анализ данных КТ по шкале визуальной оценки легких показал, что степень поражения легких КТ1 была выявлена у 137, КТ2 – у 34, КТ3-4 – у 11 беременных. Следовательно, каждая пятая беременная женщина, инфицированная НКИ, имела поражение легочной ткани.

При учете частоты заболеваемости НКИ в зависимости от триместра установлено (рис. 3), что чаще НКИ диагностирована в третьем триместре (62,5%), во

в первый год пандемии COVID-19 увеличился с отметки 40,3 до 65,9 на 100 тыс. населения (на 38,8%), а на территории Дальневосточного федерального округа – на 27,7% (от 57,0 в 2019 году до 78,8 на 100 тыс. населения в 2020 году) [5].

При анализе клинического течения заболевания выявлено (рис. 2), что у 172 (17,8%) беременных НКИ имела бессимптомное течение, у 612 (63,4%) – легкое, у 171 (17,7%) – среднее и у 11 (1,14%) тяжелое течение с патологическими изменениями в легких по компьютерной томографии (КТ). Следовательно, у большинства беременных НКИ протекала в бессимптомной либо легкой форме, при этом тяжелое течение заболевания было ассоциировано с материнской смертностью. Согласно данным Т.Е.Белокрыницкой и соавт. [3] на территории Сибири и Дальнего востока бессимптомное течение НКИ имели 27%, легкое – 52,7%, среднее – 16,6%, тяжелое – 2,5% беременных, что сопоставимо с полученными нами данными.

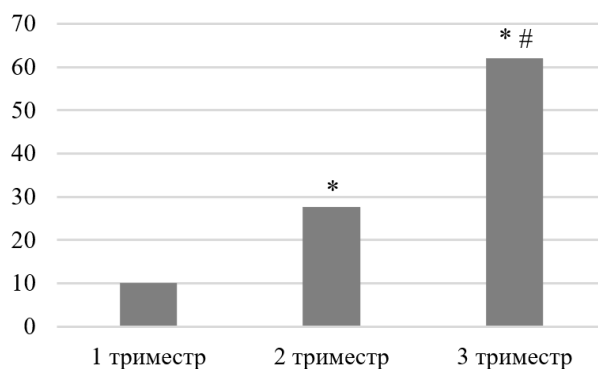


Рис. 3

Рис. 2. Степени тяжести НКИ у беременных Амурской области.

Рис. 3. Частота заболеваемости НКИ у беременных Амурской области в зависимости от триместра (* – уровень значимости различий ($p < 0,05$) в сравнении с первым триместром; # – уровень значимости различий ($p < 0,05$) в сравнении со вторым триместром).

Рис. 4. Средний возраст беременных (лет) Амурской области в зависимости от клинического течения НКИ (* – различия значимы при $p < 0,05$ при сравнении среднего возраста беременных при легком, среднем и тяжелом течении НКИ).

втором и первом триместрах – у 27,5 и 9,9% женщин, соответственно ($p < 0,05$).

Степень тяжести НКИ имела зависимость от триместра беременности. При оценке риска поражения легочной ткани при инфицировании НКИ во втором триместре беременности нами не выявлено значимого риска (ОР – 1,68; 95% ДИ: 0,98–2,86). Инфицирование НКИ в третьем триместре беременности увеличивало риск поражения легочной ткани в 1,7 (ОР – 1,73; 95%

ДИ: 1,04–2,9). Поражение легочной ткани в третьем триместре беременности может быть обусловлено рядом факторов: нарушением экскурсии диафрагмы, особенностями свертывающей системы крови, а также высокой экспрессией ACE-2 на поздних сроках беременности в плаценте и амниотической жидкости [1].

Средний возраст беременных, инфицированных НКИ составил $29,6 \pm 1,08$ лет, и увеличивался со степенью тяжести заболевания (рис. 4). Согласно полученным нами данным возраст более 30 лет увеличивал риск средней и тяжелой степени течения НКИ (с патологическим изменением легочной ткани) у беременных Амурской области (ОР – 1,24; 95% ДИ: 1,01–1,53).

Индекс массы тела у беременных составил $27,3 \pm 2,6$ кг/м², избыточная масса тела диагностирована у 15,3%, ожирение различной степени тяжести у 55,3% женщин. Как избыточная масса тела, так и ожирение значительно увеличивали риск развития среднего и тяжелого течения НКИ (ОР – 1,8; 95% ДИ: 1,5–2,14 и ОР – 1,53; 95% ДИ: 1,2–1,8, соответственно).

Основными осложнениями беременности в первом триместре были угрожающий выкидыш у 145 (15%),

самопроизвольный и несостоявшийся выкидыш у 56 (5,8%) пациенток. Во втором и третьем триместре беременности у инфицированных НКИ беременных были диагностированы следующие осложнения: преждевременные роды у 113 (11,7%), многоводие у 122 (12,6%), преэклампсия у 126 (13%) и отеки с протеинурией у 193 (20%). Риск развития осложнений беременности значимо увеличивался у женщин, имеющих патологические изменения в легких (среднее и тяжелое течение), в сравнении с беременными, имеющими легкое течение НКИ. Относительный риск осложнений беременности у женщин со средним и тяжелым течением НКИ обозначены на рисунке 5. Систематический обзор, опубликованный в 2021 году показал, что по сравнению с легкой формой COVID-19, тяжелая форма заболевания была тесно связана с преэклампсией (ОШ 4,16, 95% ДИ от 1,55 до 11,15), преждевременными родами (ОШ 4,29, 95% ДИ от 2,41 до 7,63), гестационным диабетом (ОШ 1,99, 95% ДИ от 1,09 до 3,64), а также низким весом при рождении (ОШ 1,89, 95% ДИ от 1,14 до 3,12) [6].



Рис. 5. Риск развития осложнений беременности у женщин с НКИ в Амурской области при средней и тяжелой степени (ОР).

Развитие анемии различной степени тяжести во время беременности у женщин с НКИ было ассоциировано с поражением легочной ткани (рис. 6). У женщин со средней и тяжелой степенью течения НКИ риск развития анемии легкой степени увеличивался в 1,2 (ОР – 1,2; 95% ДИ: 1,06–1,57), средней степени – в 1,5

(ОР – 1,46; 95% ДИ: 1,12–1,92) и тяжелой – в 1,7 (ОР – 1,7; 95% ДИ: 1,3–2,23). Увеличение риска анемии у беременных с НКИ может быть обусловлено морфологическими изменениями эритроцитов, которые приводили к усугублению гипоксии [7].

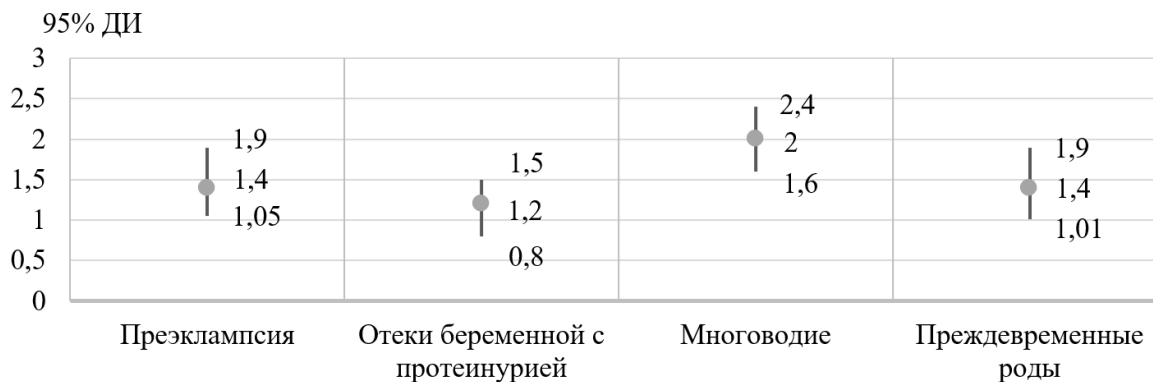


Рис. 6. Риск развития анемии при средней и тяжелой степени НКИ у беременных Амурской области (ОР).

Исходы беременностей у 966 матерей, перенесших COVID-19, еще предстоит оценить позже, после разрешения всех женщин, инфицированных во время беременности. На сегодняшний день мы имеем данные о состоянии 111 новорожденных от матерей с НКИ, которые были изолированы от матерей в родильном зале и в течение двух часов переведены в инфекционный госпиталь Амурской областной детской клинической больницы. Из 111 новорожденных 16 (14,4%) рождены недоношенными, из них 1 при сроке 27 недель и 15 при сроке 32-36 недель беременности. В умеренной асфиксии были рождены 4 (3,6%). Задержка роста плода диагностирована у каждого пятого новорожденного – 23 (20,7), из них первой степени у 15 (65,2%), второй у 6 (26,1%), третьей у 2 (8,6%). У всех новорожденных устанавливалось наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции путем забора материала из носоглотки и ротоглотки. У 100% новорожденных при первичном лабораторном исследовании РНК SARS-CoV-2 не был обнаружен. При проведении повторного лабораторного исследования на наличие возбудителя COVID-19 через 72 часа РНК SARS-CoV-2 был обнаружен у 8 (7,2%) детей. У всех новорожденных НКИ имела легкое течение. Вертикальный путь передачи не был зарегистрирован ни в одном случае. По данным литературы, внутриутробная передача SARS-CoV-2 встречается редко, что возможно связано с низким уровнем вирусии SARS-CoV-2, необходимой для проникновения SARS-CoV-2 в клетки плаценты [8].

Также в инфекционном госпитале Амурской областной детской клинической больницы за два года пандемии в позднем неонатальном периоде был госпитализирован 21 ребенок с НКИ после контакта с больной матерью или другими членами семьи. Из 21 у 7 (33%) детей НКИ в неонатальном периоде протекала в средней, у 14 (67%) – в легкой степени. Оценить состояние здоровья до 1 года у данных новорожденных в настоящее время не представляется возможным, но требует дальнейшего изучения в связи с отсутствием данных.

Важной стратегией предотвращения осложнений беременности и родов, а также заболеваемости новорожденных в период пандемии является вакцинация. По состоянию на 15.04.22 года на учете по беременности в г. Благовещенске находилось 1411 женщин, из них вакцинирована только каждая третья – 466 (33%). На этапе прегравидарной подготовки вакцинированы 359 из 466 женщин, что составило 77%. Во время беременности вакцинировано 107 женщин, из них в I триместре – 85 (79,4%), во II – 12 (11,2%), в III – 10 (9,3%). В первом триместре беременности вакцинация выполнена при сроке 2-4 недели беременности, когда пациентки не знали о факте беременности, что говорит об отсутствии ее планирования. Учитывая официальную инструкцию к препарату противопоказаний для вынашивания беременности не было, во всех случаях бере-

менность пролонгирована. Остальные беременные были привиты с учетом наличия группы риска по тяжелому течению НКИ.

В настоящее время не оценено влияние НКИ на репродуктивную систему у женщин и мужчин. Остаются неизученными вопросы о механизмах и частоте возникновения нарушений менструального цикла и длительности нарушений в период пандемии. Показано, что психологический стресс, депрессия и тревога в период пандемии приводят к увеличению веса и нарушениям менструального цикла [9, 10]. Также сама инфекция SARS-CoV-2 может повлиять на ось гипоталамус-гипофиз-яичник-эндометрий, что приведет к гипоталамическому гипогонадизму и временной аменорее [11, 12].

Основываясь на данных международных исследований можно сказать, что пандемия COVID-19 – это биологическая катастрофа. Репродуктивные органы чувствительны к патогенному поражению от воздействия цитокинового шторма, окислительного стресса и повышения температуры тела. Из-за наличия факторов проникновения SARS-CoV-2 в различные репродуктивные ткани вирионы могут проникать в репродуктивные органы и нарушать эффективность фертильности пар, планирующих зачать ребенка в ближайшем будущем – орхит, низкое качество спермы, олигозооспермия у мужчин, выкидыш у женщин [1, 12]. При этом исследования показывают, что пандемия COVID-19 в большей мере затронула мужчин, что привело к более тяжелому течению заболевания и более высоким показателям смертности. Считается, что именно андрогены являются ко-фактором трансмембранной протеазы серина и способствуют проникновению вирусных клеток, при этом частицы COVID-19 были идентифицированы в тканях полового члена и яичек, что может привести к истощению зародышевых клеток и мужскому гипогонадизму [2, 11, 12].

Заключение

В период пандемии ежегодно увеличивалось количество беременных, инфицированных НКИ COVID-19, и составило 966 женщин – 6,13% от всех родов за период пандемии. Полученные данные свидетельствуют об увеличении материнской смертности в Амурской области во время пандемии практически в шесть раз, по сравнению с одноименным показателем в период до пандемии. У 63,4% НКИ имела легкое течение, у 17,7% – среднее и у 1,14% – тяжелое. Чаще НКИ была диагностирована в третьем триместре (62,5%). Каждая пятая беременная, инфицированная НКИ, имела поражение легочной ткани. Возраст беременной более 30 лет, избыточная масса тела и ожирение увеличивали риск поражения легочной ткани. В свою очередь риск развития осложнений беременности (преэклампсия, многоводие, анемия, преждевременные роды) значительно увеличивался у женщин, имеющих патологические изменения в легких (среднее и тяжелое течение), в

сравнении с беременными, имеющими легкое течение НКИ.

Из 111 новорожденных, изолированных от матерей с НКИ в родильном зале и в течение двух часов переведенных в инфекционный госпиталь, ни в одном случае не зарегистрировано вертикального пути передачи. 14,4% рождены недоношенными. Задержка роста плода диагностирована у каждого пятого новорожденного. У 33% детей в неонатальном периоде, инфицированных после контакта с больной матерью или другими членами семьи, НКИ имела среднюю степень тяжести, у 67% – легкую. Оценить состояние здоровья до 1 года и более у данных новорожденных в настоящее время не представляется возможным, но требует дальнейшего изучения в связи с отсутствием данных.

Несмотря на информирование населения о последствиях COVID-19 только 33% беременных женщин вакцинированы, из них на этапе планирования беременности – 77%, во время беременности – 23%, из числа последних во время беременности с учетом групп риска только 20,3%.

Оценивая массив опубликованных данных по влиянию НКИ COVID-19 на репродуктивную функцию

можно констатировать, что пандемия COVID-19 в большей мере затронула мужчин. При этом показано прямое влияние вируса на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, что может приводить к гипогонадизму, временной аменорее и бесплодию.

Оценить последствия пандемии, как глобальной проблемы для человечества в настоящее время не представляется возможным. В первую очередь остается вопрос о возможности воспроизводства населения и здоровье будущих поколений, что определяет перспективу работы в данном направлении.

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. Rajak P., Roy S., Dutta M., Podder S., Sarkar S., Ganguly A., Mandi M., Khatun S. Understanding the cross-talk between mediators of infertility and COVID-19 // *Reprod. Biol.* 2021. Vol.21, Iss.4. Article number: 100559. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2021.100559>
2. Nassau D.E., Best J.C., Kresch E., Gonzalez D.C., Khodamoradi K., Ramasamy R. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health // *BJU Int.* 2022. Vol.129, Iss.2. P.143–150. <https://doi.org/10.1111/bju.15573>
3. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока // *Акушерство и гинекология.* 2021. №2. С.48–54. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>
4. Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Марочко К.В. Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных // *Акушерство и гинекология.* 2020. №12. С.6–13. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13>
5. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2021. Вып.82. С.8–20. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-8-20>
6. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* 2021. Vol.193, Iss.16. P.540–548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
7. 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 (Suppl.65). PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>
8. Jamieson D.J., Rasmussen S.A. An update on COVID-19 and pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022. Vol.226, Iss.2. P.177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054>
9. Nagma S., Kapoor G., Bharti R., Batra A., Batra A., Aggarwal A., Sablok A. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function // *J. Clin. Diagn. Res.* 2015. Vol.9, Iss.3. P.QS01–3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/6906.5611>
10. Hahn K.A., Wise L.A., Riis A.H., Mikkelsen E.M., Rothman K.J., Banholzer K., Hatch E.E. Correlates of menstrual cycle characteristics among nulliparous Danish women // *Clin. Epidemiol.* 2013. Vol.5. P.311–319. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S46712>
11. McDade T.W. The ecologies of human immune function // *Ann. Rev. Anthropol.* 2005. Vol.34. P.495–521. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.34.081804.120348>
12. Sharp G.C., Fraser A., Sawyer G., Kountourides G., Easey K.E., Ford G., Olszewska Z., Howe L.D., Lawlor D.A., Alvergne A., Maybin J.A. The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities // *Int. J. Epidemiol.* 2021. Vol.239. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab239>

REFERENCES

1. Rajak P., Roy S., Dutta M., Podder S., Sarkar S., Ganguly A., Mandi M., Khatun S. Understanding the cross-talk between mediators of infertility and COVID-19. *Reprod. Biol.* 2021; 21(4):100559. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2021.100559>
2. Nassau D.E., Best J.C., Kresch E., Gonzalez D.C., Khodamoradi K., Ramasamy R. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health. *BJU Int.* 2022; 129(2):143–150. <https://doi.org/10.1111/bju.15573>
3. Belokrinitskaya T.E., Artyuk N.V., Filippov O.S., Frolova N.I. [Clinical course, maternal and perinatal outcomes of 2019 novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in pregnant women in Siberia and Far East]. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology* 2021; 2:48–54 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.2.48-54>
4. Artyuk N.V., Belokrinitskaya T.E., Filippov O.S., Marochko K.V. [Pregnancy course, obstetric and therapeutic tactics for novel coronavirus infection (COVID-19) in pregnant women]. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology* 2020; 12:6–13 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.6-13>
5. Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya E.V., Perelman J.M. Impact of the COVID-19 pandemic on mortality dynamics in the far eastern federal district. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):8–20 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-8-20>
6. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021; 193(16):540–548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
7. 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 (Suppl.65). PA444. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA444>
8. Jamieson D.J., Rasmussen S.A. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226(2):177–186. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.08.054>
9. Nagma S., Kapoor G., Bharti R., Batra A., Aggarwal A., Sablok A. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9(3):QS01–3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/6906.5611>
10. Hahn K.A., Wise L.A., Riis A.H., Mikkelsen E.M., Rothman K.J., Banholzer K., Hatch E.E. Correlates of menstrual cycle characteristics among nulliparous Danish women. *Clin. Epidemiol.* 2013; 5:311–319. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S46712>
11. McDade T.W. The ecologies of human immune function. *Ann. Rev. Anthropol.* 2005; 34:495–521. <https://doi.org/10.1146/annurev.anthro.34.081804.120348>
12. Sharp G.C., Fraser A., Sawyer G., Kountourides G., Easey K.E., Ford G., Olszewska Z., Howe L.D., Lawlor D.A., Alvergne A., Maybin J.A. The COVID-19 pandemic and the menstrual cycle: research gaps and opportunities. *Int. J. Epidemiol.* 2021; dyab 239. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab239>

Информация об авторах:

Ирина Валентиновна Жуковец, д-р мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zhukovets040875@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Наталья Анатольевна Кривошекова, зам. главного врача по акушерско-гинекологической помощи, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница»; e-mail: ab-gym@bgkb.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9345-1553>

Author information:

Irina V. Zhukovets, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy; e-mail: zhukovets040875@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Natalia A. Krivoshechkova, MD, Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care, Blagoveshchensk City Clinical Hospital; e-mail: ab-gym@bgkb.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9345-1553>

Наталья Александровна Смирнова, аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dr.smirnova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3610-4579>

Natalia A. Smirnova, Postgraduate Student of Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy; e-mail: dr.smirnova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3610-4579>

Ксения Константиновна Петрова, канд. мед. наук, главный внештатный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Амурской области, врач акушер-гинеколог Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: mdpetrova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6763-9744>

Ksenia K. Petrova, MD, PhD (Med.), Chief Obstetrician-Gynecologist of the Ministry of Health of the Amur Region, Obstetrician-Gynecologist of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: mdpetrova@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6763-9744>

Мария Витальевна Харченко, канд. мед. наук, главный внештатный неонатолог Министерства здравоохранения Амурской области, доцент кафедры детских болезней факультета последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: doc_hmv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6111-4851>

Maria V. Kharchenko, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Pediatric Diseases of the Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy; e-mail: doc_hmv@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6111-4851>

Дарья Андреевна Никачало, ординатор кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dasha_levkina@mail.ru

Daria A. Nikachalo, Resident of Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy; e-mail: dasha_levkina@mail.ru

*Поступила 16.05.2022
Принята к печати 06.06.2022*

*Received May 16, 2022
Accepted June 06, 2022*

УДК 618.36-008.64(612.13133:611.137.3)57.016.4]578.826.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-86-92

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КРОВОТОКА В МАТОЧНЫХ АРТЕРИЯХ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ОБОСТРЕНИЕМ 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. Оценить механизмы регуляции кровотока в маточных артериях при формировании хронической плацентарной недостаточности, обусловленной обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Определялась концентрация IL-1 β , IFN- γ , IL-4, IL-2 и систоло-диастолическое отношение (СДО) в правой (ПМА) и левой маточных артериях (ЛМА) у 90 женщин во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ. Ретроспективно выделялись 2 группы. 1 группа (контрольная) была представлена 30 женщинами с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью, 2 группа (основная) включала 60 пациенток с острой фазой хронической ЦМВИ и состояла из подгрупп 1 и 2. В подгруппу 1 вошли 30 женщин с обострением ЦМВИ, инициирующим развитие хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН), в подгруппу 2 – 30 пациенток с острой фазой хронической ЦМВИ, приводящей к формированию хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) в третьем триместре гестации. **Результаты.** У женщин 1 группы в сыворотке крови содержание IL-1 β составляло (Ме [Q1-Q3]) 18,0 [13,4-36,3] пг/мл, IFN- γ – 134,4 [114,2-151,3] пг/мл, IL-4 – 26,2 [20,3-51,3] пг/мл и IL-2 – 27,9 [18,2-38,0] пг/мл; СДО в ПМА – 1,95 [1,87-2,30] отн. ед. и СДО в ЛМА – 1,84 [1,73-2,25] отн. ед. У пациенток подгруппы 1 в сопоставлении с контролем концентрация IL-1 β возрастала до 87,3 [55,6-98,2] пг/мл ($p=0,000001$), IFN- γ – до 237,3 [191,4-318,6] пг/мл ($p=0,000001$) и IL-2 – до 77,1 [58,6-92,3] пг/мл ($p=0,000001$) при отсутствии статистически значимых изменений уровня IL-4. Отмечалось увеличение СДО в ПМА до 2,45 [2,35-3,46] отн. ед. ($p=0,000001$) и СДО в ЛМА до 2,80 [2,31-3,05] отн. ед. ($p=0,000001$). В подгруппе 2, в отличие от подгруппы 1, регистрировались более высокие значения IL-1 β (в 1,67 раза, $p=0,000001$), IFN- γ (в 1,38 раза, $p=0,000015$), IL-2 (в 1,36 раза, $p=0,00808$), СДО в ПМА (в 1,35 раза, $p=0,0105$) и СДО в ЛМА (в 1,08 раза, $p=0,0307$), а также обнаруживалось падение уровня IL-4 (в 1,84 раза, $p=0,000002$). У женщин подгруппы 1 отмечалась прямая зависимость уровня IL-1 β , IFN- γ , IL-2 и СДО в ПМА ($r=0,54$, $p<0,01$; $r=0,74$, $p<0,001$ и $r=0,58$, $p<0,001$, соответственно). Определялась корреляционная связь IFN- γ и СДО в ЛМА ($r=0,40$; $p<0,05$). В подгруппе 2 выявлялась зависимость IL-4 и СДО в ПМА ($r=-0,59$; $p<0,001$), а также IL-2 и СДО в ПМА ($r=0,39$; $p<0,05$). Регистрировалась корреляционная связь концентрации IL-1 β , IFN- γ , IL-2 с величиной СДО в ЛМА ($r=0,39$, $p<0,05$; $r=0,58$, $p<0,001$ и $r=0,57$, $p<0,001$, соответственно). **Заключение.** Обострение ЦМВИ у женщин во втором триместре гестации, приводящее к формированию ХСПН, в отличие от аналогичной вирусной инфекции, инициирующей развитие ХКПН в третьем триместре беременности, характеризуется более выраженной активацией системного воспалительного ответа, повышением сопротивления току крови, а также различиями иммуно-гемодинамических связей, определяющих поддержание сосудистого тонуса в бассейне правой и левой маточных артерий.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, хроническая плацентарная недостаточность, цитокины, правая и левая маточные артерии, корреляционный анализ.

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Гориков И.Н. Механизмы регуляции кровотока в маточных артериях при формировании хронической плацентарной недостаточности, обусловленной обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.86–92. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-86-92

For citation:

Gorikov I.N. Mechanisms of blood flow regulation in the uterine arteries during the formation of chronic placental insufficiency caused by exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of gestation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):86–92 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-86-92

MECHANISMS OF BLOOD FLOW REGULATION IN THE UTERINE ARTERIES DURING THE FORMATION OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY CAUSED BY 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 evaluate the mechanisms of regulation of blood flow in the uterine arteries during the formation of chronic placental insufficiency caused by an exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** The concentration of IL-1 β , IFN- γ , IL-4, IL-2 and the systolic-diastolic ratio (SDR) in the right (RUA) and left uterine arteries (LUA) were determined in 90 women in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of CMVI. Retrospectively, 2 groups were distinguished. Group 1 (control) was represented by 30 women with CMV-seronegative physiological pregnancy, group 2 (main) included 60 patients with acute phase of chronic CMVI and consisted of subgroups 1 and 2. Subgroup 1 included 30 women with exacerbation of CMVI, initiating the development of chronic compensated placental insufficiency (CCPI), subgroup 2 – 30 patients with acute phase of chronic CMVI, leading to the formation of chronic subcompensated placental insufficiency (CSPI) in the third trimester of gestation. **Results.** In women of the 1st group in the blood serum, the concentration of IL-1 β (Me [Q1-Q3]) was 18.0 [13.4-36.3] pg/mL, IFN- γ – 134.4 [114.2-151.3] pg/mL, IL-4 – 26.2 [20.3-51.3] pg/mL and IL-2 – 27.9 [18.2-38.0] pg/mL; SDR in RUA – 1.95 [1.87-2.30] relative units and SDR in LUA – 1.84 [1.73-2.25] relative units. In patients of subgroup 1, in comparison with the control one, the concentration of IL-1 β increased to 87.3 [55.6-98.2] pg/mL ($p=0.000001$), IFN- γ – up to 237.3 [191.4-318.6] pg/mL ($p=0.000001$) and IL-2 – up to 77.1 [58.6-92.3] pg/mL ($p=0.000001$) in the absence of statistically significant changes IL-4 level. There was an increase in SDR in RUA up to 2.45 [2.35-3.46] relative units ($p=0.000001$) and SDR in LUA up to 2.80 [2.31-3.05] relative units ($p=0.000001$). In subgroup 2, in comparison with subgroup 1, higher values of IL-1 β were recorded (1.67 times, $p=0.000001$), IFN- γ (1.38 times, $p=0.000015$), IL-2 (1.36 times, $p=0.00808$), SDR in RUA (by 1.35 times, $p=0.0105$) and SDR in the LUA (by 1.08 times, $p=0.0307$), as well as a decrease in the level of IL-4 (by 1.84 times, $p=0.000002$). In women of subgroup 1, there was a direct relationship between the level of IL-1 β , IFN- γ , IL-2 and SDR in the RUA ($r=0.54$, $p<0.01$; $r=0.74$, $p<0.001$ and $r=0.58$, $p<0.001$, respectively). The correlation between IFN- γ and SDR in the LUA was determined ($r=0.40$; $p<0.05$). In subgroup 2, there was a relationship between IL-4 and SDR in RUA ($r=-0.59$; $p<0.001$), as well as IL-2 and SDR in RUA ($r=0.39$; $p<0.05$). A correlation was recorded between the concentration of IL-1 β , IFN- γ , IL-2 and the SDR value in the LUA ($r=0.39$, $p<0.05$; $r=0.58$, $p<0.001$ and $r=0.57$, $p<0.001$, respectively). **Conclusion.** Exacerbation of CMVI in women in the second trimester of gestation, leading to the formation of CSPI, in contrast to a similar viral infection that initiates the development of CCPI in the third trimester of pregnancy, is characterized by a more pronounced activation of the systemic inflammatory response, an increase in resistance to blood flow, as well as differences in immuno-hemodynamic relationships that determine the maintenance of vascular tone in the basin of the right and left uterine arteries.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, chronic placental insufficiency, cytokines, right and left uterine arteries, correlation analysis.

При вирусных инфекциях у женщин в период беременности отмечается развитие иммуноморфологических процессов в стенке кровеносных сосудов посредством воздействия цитокинов на рецепторы, локализованные на мембране эндотелиоцитов [1, 2], что способствует нарушению гемодинамики в бассейне маточных артерий. Увеличение в сыворотке крови концентрации TNF- α сопровождается его взаимодействием с белками p55, p75 [3], IL-1 β – с IL-1R [4], а изменение уровня IL-4 – с IL4R α , γ (CD124) [5]. Это приводит к активации эндотелия и развитию эндотелиальной дисфункции, которая доплерометрически подтверждается ростом сосудистого сопротивления в магистральных артериях [6].

Несмотря на известную роль цитокинов в повышении резистентности кровеносных сосудов, до настоящего времени не показана корреляционная связь

иммунологических и гемодинамических показателей при формировании хронической компенсированной (ХКПН) и хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности.

Цель работы – оценить механизмы регуляции кровотока в маточных артериях у женщин с хронической плацентарной недостаточностью, обусловленной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации.

Материалы и методы исследования

Исследовалось содержание в сыворотке периферической крови IL-1 β , IFN- γ , IL-4 и IL-2, кровотока в правой (ПМА) и левой маточных артериях (ЛМА), а также взаимосвязь между этими показателями у 90 женщин в период беременности, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ во втором триместре геста-

ции. Ретроспективно в 1 группу включались 30 ЦМВ-серонегативных женщин с физиологическим течением беременности. Во 2 группе выделялись две подгруппы: подгруппа 1 состояла из 30 пациенток с обострением на 21-24 неделях гестации ЦМВИ, инициирующей развитие ХКПН; подгруппа 2 включала 30 женщин с острой фазой хронической ЦМВИ во втором триместре беременности, приводящей к формированию ХСПН в третьем триместре гестации.

Диагностика обострения ЦМВИ осуществлялась посредством полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Во всех случаях определялись: типоспецифические антитела к ЦМВ и 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), а также индекс avidности IgG к ЦМВ и ВПГ-1,2 с использованием наборов «ВекторЦМВ-IgG-avidность» и «ВекторВПГ-1,2-IgG-avidность» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Исследование IL-1 β , IFN- γ и IL-4 в сыворотке крови у беременных проводилось с помощью реагентов «Интерлейкин-1- β -ИФА-БЕСТ», «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), определение концентрации IL-2 – с использованием фирменных наборов («Цитокин», г. Санкт-Петербург).

Оценка кровотока в правой и левой маточной артериях на 21-24 неделях гестации, осложненных острой фазой хронической ЦМВИ, осуществлялась на аппарате ALOKA SSD-1700 (Япония) с датчиком 5 МГц. При обнаружении у женщин угрозы невынашивания доплерометрический анализ проводили в периоды отсутствия повышенного тонуса мускулатуры матки. При этом рассчитывали систоло-диастолическое отношение (СДО) – отношение между максимальной систолической (А) и максимальной диастолической (В) скоростью кровотока: $СДО = A/B$ (в отн. ед.).

При проведении обследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и Правила клинической надлежащей практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ №200н от 1 апреля 2016 г.). Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД. Все женщины подписали добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Значимость различий между показателями оценивалась с использованием критерия Манна-Уитни ($Me [Q_1-Q_3]$), где Me – медиана, Q_1 – верхний квартиль, Q_3 – нижний квартиль. При установлении иммуно-гемодинамических связей использовали корреляционный анализ. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У женщин первой группы концентрация IL-1 β в сыворотке крови равнялась 18,0 (13,4-36,3) пг/мл, IFN- γ – 134,4 (114,2-151,3) пг/мл, IL-4 – 26,2 (20,3-51,3) пг/мл и IL-2 – 27,9 (18,2-38,0) пг/мл, а СДО в ПМА – 1,95 (1,87-2,30) отн. ед. и СДО в ЛМА – 1,84 (1,73-2,25) отн. ед. В подгруппе 1 по сравнению с контролем содержания IL-1 β возрастало до 87,3 (55,6-98,2) пг/мл ($p=0,000001$), IFN- γ до 237,3 (191,4-318,6) пг/мл ($p=0,000001$) и IL-2 до 77,1 (58,6-92,3) пг/мл ($p=0,000001$). При этом не выявлялись статистически значимые различия концентрации IL-4 – 26,4 (24,2-40,2) пг/мл ($p=0,741$). Показатель СДО в ПМА увеличивался до 2,45 (2,35-3,46) отн. ед. ($p=0,000001$) и СДО в ЛМА до 2,80 (2,31-3,05) отн. ед. ($p=0,000001$). У пациенток подгруппы 1 в отличие от контрольной группы регистрировались более высокие значения IL-1 β – 146,1 (131,8-174,6) пг/мл ($p=0,000001$), IFN- γ – 328,3 (277,5-403,6) пг/мл ($p=0,000001$) и IL-2 – 105,3 (70,5-122,5) пг/мл ($p=0,000001$), а также более низкие показатели IL-4 – 14,3 (12,2-20,6) пг/мл ($p=0,000002$).

В то же время в подгруппе 2 в сравнении с подгруппой 1 наблюдалось увеличение показателя IL-1 β в 1,67 раза ($p=0,000001$), IFN- γ в 1,38 раза ($p=0,000015$), IL-2 в 1,36 раза ($p=0,00808$), СДО в ПМА в 1,35 раза ($p=0,0105$) и СДО в ЛМА в 1,08 раза ($p=0,0307$), а также более низкий уровень IL-4 – в 1,84 раза ($p=0,000002$).

Между величиной СДО в ПМА и ЛМА и цитокинового профиля сыворотки периферической крови у женщин с ЦМВ-серонегативной беременностью, а также с беременностью, осложненной острой фазой хронической ЦМВИ на 21-24 неделях гестации, инициирующей ХКПН и ХСПН в третьем триместре беременности, обнаруживались следующие корреляционные связи (табл. 1).

Так, в подгруппе 1 отмечалась прямая зависимость уровня IL-1 β и СДО в ПМА ($r=0,54$; $p < 0,01$). Его рецепторы на поверхности эндотелиоцитов повышают экспрессию молекул ICAM-1 [7], а также участвуют в активации адгезии моноцитов и Т-лимфоцитов, мигрирующих в субэндотелиальное пространство кровеносных сосудов и инициирующих развитие альтеративных изменений в их соединительной ткани [8, 9]. Это сопровождается активацией эндотелия, ростом содержания эндотелина-1, приводящего к повышению сосудистого сопротивления в артериях [6] и дизадаптации маточного кровотока [10].

У женщин подгруппы 1 наблюдалась корреляция величины IFN- γ и СДО в ПМА ($r=0,74$; $p < 0,001$). Показано, что IFN- γ усиливает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС-I) и главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС-II); изменяет структуру мембран, ограничивая взаимодействие вируса с цитолеммой и его проникновение в цитоплазму клеток; повышает ак-

тивность цитотоксических Т-лимфоцитов, лизис клеточных элементов, пораженных вирусом; замедляет процесс репродукции вирусов на стадии выработки специфических белков в клетках [11]; снижает выработку коллагена гладкомышечными клетками, а также стимулирует функцию макрофагов, участвующих в деградации коллагеновых и эластических волокон [12].

Одновременно эти провоспалительные цитокины (IL-1 β , IFN- γ) рассматриваются как маркеры внутриматочной инфекции [13] и репликации ЦМВ [14], которые через цитотоксические продукты воспалительного процесса могут изменять регуляцию сосудистого тонуса у беременных.

При этом документировалась менее сильная взаимосвязь IFN- γ и СДО в ЛМА ($r=0,40$; $p<0,05$) (табл. 2).

У женщин подгруппы 2 регистрировалась корреляционная связь между содержанием IL-4 и СДО в ПМА ($r=-0,59$; $p<0,001$), а также между IL-2 и величиной СДО в ПМА ($r=0,39$; $p<0,05$) (табл. 1). Определялась зависимость уровня IL-1 β , IFN- γ , IL-2 и СДО в ЛМА ($r=0,39$, $p<0,05$; $r=0,58$, $p<0,001$ и $r=0,57$; $p<0,001$, со-

ответственно) (табл. 2). Вышеуказанные иммуно-гемодинамические связи указывают на различия механизмов регуляции тока крови в правых и левых отделах матки у женщин с острой фазой ЦМВИ, предрасполагающей к развитию ХСПН в третьем триместре беременности.

Вазоконстрикторная реакция ПМА у пациенток на 21-24 неделях гестации с обострением ЦМВИ, инициирующим формирование ХСПН на 30-34 неделях беременности, регистрируется на фоне более низкого содержания IL-4. Как известно, увеличение IL-4 в эксперименте снижает поступление нейтрофилов в очаг воспаления [15], в том числе и в стенке кровеносных сосудов. Синтез IL-4 обеспечивается Th2 клетками, рост содержания которых часто ассоциируется с истончением интимы артерий [16]. Поэтому, можно предположить, что низкие значения противовоспалительного цитокина могут способствовать изменению структурной организации стенки кровеносных сосудов в виде утолщения их интимы, влияющей на резистентность маточных артерий.

Таблица 1

Взаимосвязь СДО в ПМА (отн. ед.) и цитокинов (пг/мл) в периферической крови у женщин на 21-24 неделях гестации в исследуемых группах (r)

Показатели	Систолю-диастолическое отношение в правой маточной артерии		
	Первая группа	Вторая группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
IL-1 β	0,19; $p>0,05$	0,54; $p<0,01$	0,29; $p>0,05$
IFN- γ	-0,29; $p>0,05$	0,74; $p<0,001$	0,13; $p>0,05$
IL-4	-0,14; $p>0,05$	-0,32; $p>0,05$	-0,59; $p<0,001$
IL-2	0,25; $p>0,05$	0,58; $p<0,001$	0,39; $p<0,05$

Таблица 2

Взаимосвязь СДО в ЛМА (отн. ед.) и цитокинов (пг/мл) в периферической крови у женщин на 21-24 неделях гестации в исследуемых группах (r)

Показатели	Систолю-диастолическое отношение в левой маточной артерии		
	Первая группа	Вторая группа	
		Подгруппа 1	Подгруппа 2
IL-1 β	0,00; $p>0,05$	0,21; $p>0,05$	0,39; $p<0,05$
IFN- γ	-0,07; $p>0,05$	0,40; $p<0,05$	0,58; $p<0,001$
IL-4	-0,09; $p>0,05$	-0,24; $p>0,05$	-0,08; $p>0,05$
IL-2	0,18; $p>0,05$	0,17; $p>0,05$	0,57; $p<0,001$

Обращает на себя внимание положительная умеренная связь концентрации IL-2 с СДО в ПМА, а также менее сильная зависимость уровня IL-2 и СДО в ЛМА ($r=0,39$; $p<0,05$), способствующая развитию вазоконстрикции [12] посредством повышения пролиферативной активности и изменения дифференцировки

натуральных киллеров, Т- и В-клеток, изменения синтеза иммуноглобулинов и IFN- γ [17].

Анализ содержания про- и противовоспалительных цитокинов, величины СДО в ПМА и ЛМА, а также их корреляционных связей при острой фазе хронической ЦМВИ у женщин во втором триместре беременности,

позволил установить более выраженную стимуляцию Th1-опосредованных реакций иммунитета и угнетение Th2-клеточного ответа. Это приводит к цитокин-иницированной эндотелиальной дисфункции, определяющей повышение сопротивления току крови в бассейне маточных артерий, а также нарушение функционального состояния плаценты и внутриутробного плода.

Выводы

1. У пациенток на 21-24 неделях гестации, осложненных острой фазой хронической ЦМВИ, инициирующей формирование ХКПН на 30-34 неделях беременности, в отличие от женщин с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью, отмечается увеличение содержания IL-1 β , IFN- γ , IL-2, величины СДО в ПМА и ЛМА. Обнаруживается умеренная прямая зависимость концентрации IL-1 β , IL-2 и СДО в ПМА, сильная позитивная корреляционная связь уровня IFN- γ и СДО в ПМА, а также слабая положительная зависимость IFN- γ и СДО в ЛМА. Это отражает патофизиологические особенности регуляции сосудистого сопротивления в исследуемых кровеносных сосудах матки.

2. Обострение ЦМВИ во втором триместре беременности, приводящее к развитию ХСПН в третьем триместре гестации, по сравнению с аналогичной вирусной инфекцией, определяющей появление симптомов ХКПН, проявляется более высокими показателями

IL-1 β , IFN- γ , IL-2, СДО в ПМА и ЛМА; слабой прямой зависимостью концентрации IL-2 и СДО в ПМА и умеренной обратной - IL-4 и СДО в ПМА. При этом обнаруживается слабая зависимость уровня IL1 β и СДО в ЛМА, а также умеренная зависимость между IFN- γ , IL-2 и СДО в ЛМА. Вышеуказанное иллюстрирует изменение механизмов регуляции кровотока в правых и левых отделах матки при формировании ХПН.

3. Патофизиологической основой различия сосудистого сопротивления в ПМА и ЛМА у женщин на 21-24 неделях гестации с острой фазой хронической ЦМВИ, приводящей к формированию ХСПН, в отличие от обострения ЦМВИ, инициирующего развитие ХКПН в третьем триместре беременности, является особенность иммуно-гемодинамических связей, обусловленная локализацией и экспрессией рецепторов цитокинов в эндотелии и гладкомышечных клеточных элементах стенки этих кровеносных сосудов.

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. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. М.: Триад-Х, 2004. 144 с.
2. Капительный В.А., Екимова Е.В., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. Роль бактериальных агентов в структуре нарушений маточно-плацентарной перфузии // Гинекология. 2015. Т.17, №3. С.54–59.
3. 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>.
4. Ломова Н.А., Орджоникидзе Н.В., Ванько Л.В. Синдром системного воспалительного ответа и беременность (обзор литературы) // Акушерство и гинекология. 2012. №1. С.23–27.
5. Kotowicz K., Callard R.E., Frenndrich K., Matthews D.J., Klein N. Biological activity of IL-4 and IL-13 on human endothelial cells: functional evidence that both cytokines act through the same receptor // Int. Immunol. 1996. Vol.8, Iss12. P.1915–1925. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.12.1915>
6. Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плодового кровотока и развитие эндотелиальной дисфункции при преждевременной отслойке плаценты // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). Медицинские науки. 2016. №1(22). С.82–85.
7. 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/10.26442/24138460.2018.4.00002>
8. Гуляев Н.И. Дисфункция эндотелия у больных с дегенеративным стенозом клапана аорты: современное состояние проблемы // Клиническая медицина. 2015. Т.93, №5. С.37–42.
9. Ayari H. Respective roles of cortisol, aldosterone and angiotensin II during pathophysiology of atherosclerosis // Ann. Biol. Clin. (Paris). 2013. Vol.71, Iss.4. P.381–388. <https://doi.org/10.1684/abc.2013.0868>
10. Morton J.S., Care A.S., Davidge S.T. Mechanisms of uterine artery dysfunction pregnancy complication // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2017. Vol.69, Iss.6. P.343–359. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000468>
11. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речанова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта // Терапевтический архив. 2016. Т.88, №11. С.76–82. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881176-82>
12. Проворов В.М., Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при соче-

тании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // Клиническая медицина. 2015. Т.93, №2. С.5–9. EDN: ТКПJSX

13. Долгушина В.Ф., Долгушин И.И., Курносенко И.В., Лебедева Ю.В. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции // Акушерство и гинекология. 2017. №1. С.40–45. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.40-5>

14. Кистенева Л.Б., Сускова В.С., Серобян А.Г., Малышев Н.А. Особенности цитокинового статуса беременных с гепатитом С и цитомегаловирусной инфекцией // Инфекционные болезни. 2009. Т.7, №4. С.18–22. EDN: MBDEZT

15. Panda S.K., Wigerblad G., Jiang L., Jiménez-Andrade Y., Iyer V.S., Shen Y., Boddul S.V., Guerreiro-Cacais A.O., Raposo B., Kasza Z., Wermeling F. Il-4 controls activated neutrophil Fcγ2b expression and migration into inflamed joints // Proc Natl Acad. Sci. USA. 2020. Vol.117, Iss.6. P.3103–3113. <https://doi.org/10.1073/pnas.1914186117>

16. Engelbertsen D., Adersson L., Ljungcrantz I., Wigren M., Hedblad B., Nilsson J., Björkbacka H. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013. Vol.33, Iss.3. P.637–644. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300871>

17. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Белоконь В.В., Зима А.П., Жукова О.Б., Наследникова И.О., Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Часовских Н.Ю. Цитокины и противовирусный иммунитет // Успехи физиологических наук. 2006. Т.37, №4. С.33–44.

REFERENCES

1. Dolgushina N.V., Makatsariya A.D. [Viral infections in pregnant women]. Moscow: Triada-X, 2004 (in Russian).
2. Kaptil'nyy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya YU.B. Kaptil'nyy V.A., Ekimova E.V., Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B. [The role of bacterial agents in the structure of deterioration of uteroplacental perfusion]. *Ginekologiya* 2015; 17(3):54–59 (in Russian).
3. 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>
4. Lomova N.A., Ordzhonikidze N.V., Vanko L.V. [Systemic inflammatory response syndrome and pregnancy (a review of literature)]. *Obstetrics and Gynecology* 2012; (1):23–27 (in Russian).
5. Kotowicz K., Callard R.E., Frenndrich K., Matthews D.J., Klein N. Biological activity of IL-4 and IL-13 on human endothelial cells: functional evidence that both cytokines act through the same receptor. *Int. Immunol.* 1996; 8(12):1915–1925. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.12.1915>
6. Pakhomova J.E. [Assessment of the uterine-fetal blood flow and development of endothelial dysfunction at premature detachment of placenta]. *Evrasiyskiy Soyuz Uchenykh (ESU). Meditsinskiye nauki* 2016; 1(1):82–85 (in Russian).
7. 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>
8. Gulyaev N.I. [Endothelial dysfunction in patients with degenerative aortic valve stenosis: the state-of-the-art]. *Klin. Med. (Mosk)* 2015; 93(5):37–42 (in Russian). PMID: 26410958
9. Ayari H. [Respective roles of cortisol, aldosterone and angiotensin II during pathophysiology of atherosclerosis]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* 2013; 71(4):381–388 (in French). <https://doi.org/10.1684/abc.2013.0868>
10. Morton J.S., Care A.S., Davidge S.T. Mechanisms of uterine artery dysfunction pregnancy complication. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017; 69(6):343–359. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000468>
11. Trukhan D.I., Mazurov A.L., Rechapova L.A. [Acute respiratory viral infections: Current issues in diagnosis, prevention and treatment for therapists]. *Ter. Arkh.* 2016; 88(11):76–82 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881176-82>
12. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Semenkov G.G., Shishkina E.S. [Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Klin. Med. (Mosk)* 2015; 93(2):5–9 (in Russian). PMID: 26117912
13. Dolgushina V.F., Dolgushin I.I., Kurnosenko I.V., Lebedeva Yu.V. [Clinical and immunological criteria of intra-uterine infection]. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology* 2017; (1):40–45 (in Russian). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.40-5>
14. Kisteneva L.B., Suskova V.S., Serobyan A.G., Malyshev N.A. [Specificity of the cytokine status of pregnant women with hepatitis C and cytomegalovirus infection]. *Infectious Diseases* 2009; 7(4):18–22 (in Russian).
15. Panda S.K., Wigerblad G., Jiang L., Jiménez-Andrade Y., Iyer V.S., Shen Y., Boddul S.V., Guerreiro-Cacais A.O., Raposo B., Kasza Z., Wermeling F. Il-4 controls activated neutrophil Fcγ2b expression and migration into inflamed joints. *Proc Natl Acad. Sci. USA* 2020; 117(6):3103–3113. <https://doi.org/10.1073/pnas.1914186117>
16. Engelbertsen D., Adersson L., Ljungcrantz I., Wigren M., Hedblad B., Nilsson J., Björkbacka H. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33(3):637–644. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300871>
17. Ryazantseva N.V., Novitskii V.V., Belokon V.V., Zima A.P., Zhukova O.B., Naslednikova I.O., Litvinova L.S., Ko-

lobovnikova Yu.V., Chasovskih N.U. [Cytokines and antiviral immunity]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* 2006; 37(4): 33–44 (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 21.03.2022
Принята к печати 15.04.2022

Received March 21, 2022
Accepted April 15, 2022

УДК 611.24:613.84:615.099.092:661.725.823

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-93-99

ВЛИЯНИЕ ЖИДКОСТЕЙ ДЛЯ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА ДЫХАТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ ЧЕЛОВЕКА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА С EVALI

А.И.Михайловский, В.В.Войцеховский, Т.А.Лучникова

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация клинического наблюдения EVALI из личной практики авторов. **Материалы и методы.** Представлен краткий обзор литературы, посвященный влиянию жидкостей для электронных сигарет на дыхательную систему человека. Приведено клиническое наблюдение данной патологии. **Результаты.** Пациент Х., 19 лет, поступил в отделение торакальной хирургии с жалобами на одышку, кашель с кровохарканием. При компьютерной томографии в паренхиме легких обнаруживаются инфильтраты по всем полям с обширными участками «матового стекла». При фибробронхоскопии – в просвете бронхов незначительное количество геморрагических «корок» и геморрагического экссудата, катарально-геморрагический эндобронхит. Пациент – любитель электронных сигарет, чему сразу не было уделено внимание. Проводился дифференциальный диагноз с синдромом Гудпасчера, идиопатическим легочным гемосидерозом, системной красной волчанкой с поражением легких, ANCA-ассоциированными васкулитами. Так как имела место нефропатия и были отрицательными иммунологические данные других заболеваний, выставлен диагноз синдрома Гудпасчера. Биопсия почки не проводилась. Быстрая положительная динамика от гормональной терапии, отсутствие рецидивов и прогрессирования вызвали сомнения в данном диагнозе. После заболевания пациент отказался от приема электронных сигарет. Вновь обратились к анамнезу, где были указания на злоупотребление электронными сигаретами, после частого употребления которых и появилась развернутая клиническая картина заболевания, поэтому диагноз «синдром Гудпасчера» был снят, повреждение легких было расценено как проявление EVALI. **Заключение.** Приведенный клинический случай является подтверждением негативного влияния электронных курительных систем, повреждения легких у использующего их человека и демонстрирует трудности дифференциальной диагностики EVALI-синдрома.

Ключевые слова: электронные сигареты, легкие, EVALI.

INFLUENCE OF LIQUIDS FOR ELECTRONIC CIGARETTES ON THE HUMAN RESPIRATORY SYSTEM. CLINICAL OBSERVATION OF A PATIENT WITH EVALI

A.I. Mikhailovskiy, V.V.Voytsekhovskiy, T.A.Luchnikova

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

SUMMARY. Aim. Demonstration of clinical observation of EVALI from the personal practice of the authors. **Materials and methods.** A brief review of the literature on the effects of e-liquids on the human respiratory system is presented. Clinical observation of this pathology is given. **Results.** Patient H., 19 years old, was admitted to the Thoracic Surgery Department with complaints of shortness of breath, cough with hemoptysis. On computer tomography in lung parenchyma, infiltrates are found in all fields with extensive ground glass areas. Fibrobronchoscopy revealed in the lumen of the bronchi a small amount of hemorrhagic “crusts” and hemorrhagic exudate, catarrhal-hemorrhagic endobronchitis. The patient is a fan of electronic cigarettes, which was not immediately paid attention to. A differential diagnosis was made with Goodpasture's syndrome, idiopathic pulmonary hemosiderosis, systemic lupus erythematosus with lung involvement, and ANCA-associated vasculitis. Since there was nephropathy and there were negative immunological findings of other dis-

Контактная информация

Алексей Игоревич Михайловский, студент 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: aleks_nord00@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Alexey I. Mikhailovskiy, 6th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: aleks_nord00@mail.ru

Для цитирования:

Михайловский А.И., Войцеховский В.В., Лучникова Т.А. Влияние жидкостей для электронных сигарет на дыхательную систему человека. Клиническое наблюдение пациента с EVALI // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.93–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-93-99

For citation:

Mikhailovskiy A.I., Voytsekhovskiy V.V., Luchnikova T.A. Influence of liquids for electronic cigarettes on the human respiratory system. Clinical observation of a patient with EVALI. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):93–99 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-93-99

eases, a diagnosis of Goodpasture's syndrome was made. A kidney biopsy was not performed. The rapid positive dynamics from hormonal therapy and the absence of relapses and progression raised doubts about this diagnosis. After the disease, the patient refused to take electronic cigarettes. The anamnesis was again addressed, where there were indications of the abuse of electronic cigarettes, after frequent use of which a detailed clinical picture of the disease appeared, the diagnosis of Goodpasture's syndrome was withdrawn, lung damage was regarded as a manifestation of EVALI. Conclusion. Confirmation of the negative impact of electronic smoking systems is the described clinical case, indicating lung damage in humans and difficulties in the differential diagnosis of EVALI syndrome.

Key words: electronic cigarettes, lungs, EVALI.

Ежегодно по причинам, связанным с курением, в мире преждевременно умирает более 6 млн, а в Российской Федерации – более 200 тыс. человек [1]. Электронные сигареты были предложены как способ отказа от курения, но их влияние на здоровье человека не изучено в полной мере [2]. Принципом работы электронной сигареты является имитация курения путем генерации густого аэрозоля, который при вдыхании вызывает вкусовые ощущения настоящего табачного дыма. Изобретение заявлено как безопасное средство, позволяющее избавиться от никотиновой зависимости. Основным отличием электронных сигарет от обычных является отсутствие продуктов сгорания табака при курении. Однако Всемирная организация здравоохранения рекомендует воздержаться от использования электронных сигарет в связи с тем, что их применение недостаточно исследовано в отношении безопасности и эффективности в качестве средства лечения никотиновой зависимости [3].

Политика контроля употребления электронных сигарет в различных странах имеет существенные отличия. В настоящее время существует четыре основных вида контроля электронных сигарет. Первый – запрет на импорт, продажу, использование, рекламу и общественное потребление, а также продажу электронных сигарет несовершеннолетним [4]. Второй вид контроля заключается в том, чтобы контролировать электронные сигареты как лекарственные средства или изделия медицинского назначения [4]. Третий – контролировать электронные сигареты как табачные изделия [4]. Конечной категорией политики является регулирование электронных сигарет как электронных продуктов и обычных потребительских товаров. Очень мало стран и регионов, которые регулируют производство электронных сигарет. Например, Бразилия, Греция, Израиль, Объединенные Арабские Эмираты и некоторые местные органы власти в Индии запретили производство электронных сигарет [4]. Чили и Малайзия внедрили правила регулирования производства электронных сигарет [4]. В Китае не существует органов контроля электронных сигарет и качество продукта не имеет стандартов, а это означает, что индустрия электронных сигарет находится в хаосе [4].

Существуют как никотиновые, так и безникотиновые жидкости. В составе жидкости основой являются пропиленгликоль и глицерин в объемной доле до 95%. Остальные доли в составе отводятся никотину (0-3,6%), ароматизаторам (2-4%). Эти вещества и про-

дукты их окисления при продолжительном вдыхании могут приводить к раздражению дыхательных путей, глаз, поражению центральной нервной системы. Помимо раздражающего действия пропиленгликоля и глицерина на верхние дыхательные пути, никотиновые жидкости обладают цитотоксическим эффектом, который прямо зависит от концентрации [5]. При этом на большинстве систем для курения вообще не приведен состав курительных смесей, нет сведений и о содержании такого вещества, как ацетат витамина Е (тетрагидроканнабинол), который, предположительно, приводит к необратимому повреждению легких – EVALI (E-cigarette, or Vaping, product use Associated Lung Injury – Болезнь легких, спровоцированная электронными сигаретами или вейпингом) [6].

Многие убеждены, что электронные сигареты менее вредны, чем обычные, что это здоровая альтернатива курению табака. Поздние изменения в органах и системах человека еще не изучены на людях, однако нежелательные явления, появляющиеся уже после недолговременного употребления электронных сигарет, были рассмотрены в некоторых исследованиях. В них авторы делают упор на изучение цитотоксического эффекта электронных сигарет и их влияния на дыхательные пути, центральную нервную и иммунную систему. Так, со стороны дыхательной системы наблюдались раздражение верхних и нижних дыхательных путей, бронхит, кашель и эмфизема; иммунной системы – снижение иммунной активности; нервно-психической системы – нарушения памяти, тремор и мышечные спазмы; со стороны других органов и систем – раздражение конъюнктивы глаз, контактный дерматит и ожоги, тошнота и рвота, раздражение слизистой горла и рта [7–12].

Пациенты с EVALI в большинстве случаев болезни попадают в отделения реанимации и нуждаются в искусственной вентиляции легких. Часто встречаются летальные исходы. В США средний возраст этих пациентов был не больше 20 лет.

По данным Radiological Society of North America (RSNA) [13], электронные сигареты и испарители нагревают смесь никотина, ароматизаторов и других химических соединений, которые попадают в организм при вдохе. Обязательно проводится рентгенологическое исследование органов грудной клетки или компьютерная томография (КТ) легких, так как в основе развития EVALI лежит острое повреждение легких. Наиболее частой находкой на КТ при подтвержденном

диагнозе EVALI было многоочаговое или диффузное помутнение по типу «матового стекла». Распространенность изменений превышала проявления при подостром гиперчувствительном пневмоните или воспалении легких [13].

Приводят следующие симптомы EVALI [14]: 1) повышение температуры, озноб и резкая потеря в весе, данные симптомы встречаются у 85% заболевших; 2) одышка, боль в груди и кашель являются характерными у 95% больных; 3) проявление патологических изменений желудочно-кишечного тракта (вплоть до рвоты и диареи, сильные боли в животе) – у 77% заболевших; 4) тахикардия встречается более чем у половины больных – 55%; 5) при анализе насыщения артериальной крови кислородом выявляется гипоксия; 6) клинический анализ крови показывает повышенное содержание лейкоцитов.

Диагностика EVALI осложняется тем, что клинические проявления данной болезни могут говорить и о других возможных диагнозах. В основе развития EVALI лежит повреждение легких. Врачи указывают на сходство заболевания с острым фибринозным пневмонитом, диффузным альвеолярным повреждением или с криптогенной организуемой пневмонией. Новую болезнь часто путают с бактериальной пневмонией, легочными васкулитами (гранулематозом Вегенера, синдромом Гудпасчера, идиопатическим легочным гемосидерозом, системной красной волчанкой, склеродермией с поражением легких, и др) [15]. Для подтверждения данного диагноза могут быть взяты различные анализы и даже биопсия легкого [16].

Пациентов с EVALI лечат кортикостероидами, именно они вызывают улучшение состояние больных [17].

Согласно отчету американских Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) [18] на 21 января 2020 года было известно о 2711 случаях EVALI и 60 смертях. В анализ включили 2409 случаев, потребовавших госпитализации, 52 человека среди них умерли. Среди 1139 пациентов, выписанных из стационара до 31 октября, 31 (2,7%) были повторно госпитализированы и 7 (13,5% от общего числа умерших) скончались после выписки из стационара. Средний интервал между выпиской из стационара и повторной госпитализацией составил 4 дня, а между смертью – 3 дня. Характеристики пациентов с EVALI, которые были повторно госпитализированы или умерли после выписки из стационара, позволяют предположить, что хронические заболевания, включая болезни сердца, хронические заболевания легких и диабет, являются факторами риска, ведущими к более высокой заболеваемости и смертности. Так, 70,6% пациентов, которые были повторно госпитализированы, и 83,3% умерших имели одно или несколько хронических заболеваний по сравнению с 25,6% тех, кто не был повторно госпитализирован и не умер [18].

Приводим клиническое наблюдение EVALI из личной практики авторов.

Больной Х., 19 лет, поступил в отделение торакальной хирургии Амурской областной клинической больницы в 2014 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке; кашель с кровохарканием, при откашливании – примесь крови в мокроте, сгустки крови, солоноватый привкус крови во рту; выраженную слабость. Вышеперечисленные симптомы отметил впервые около 2 недель назад.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Кожный покров и видимые слизистые бледные. Одышка при незначительной физической нагрузке. Частота дыханий – 25 в минуту. Пульс 90 в минуту, ритмичный. Артериальное давление 120 и 80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные. В легких дыхание ослабленное, дыхательные шумы не выслушивались. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень по краю реберной дуги. Селезенка при пальпации не определялась. По данным УЗИ и КТ печень и селезенка так же не были увеличены.

Клинический анализ крови: гемоглобин 90 г/л, эритроциты $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты 18×10^9 /л, СОЭ 50 мм/ч, тромбоциты 150×10^9 /л, сегментоядерные 88%, палочкоядерные 2%, моноциты 2%, лимфоциты 8%.

Биохимический анализ крови: глюкоза 6,14 ммоль/л, креатинин 170 мкмоль/л, мочевины 12,0 ммоль/л, общий белок 70 г/л, билирубин 9,5-3,6-5,9 мкмоль/л, АСТ 12,0 Е/л, АЛТ 11,5 Е/л, мочевая кислота 2,4 мг/дл, калий 4,26 ммоль/л, натрий 140 ммоль/л, хлор 03,9 ммоль/л, фибриноген 1,59 г/л, протромбиновое время 15,9 сек, ЛДГ 217 Е/л.

В клиническом анализе мочи – белок 1,0 г/л.

При рентгенологическом исследовании легких – двусторонняя инфильтрация очагово-сливного характера на фоне обогащенного сосудистого рисунка.

Данные КТ: в паренхиме легких обнаруживаются инфильтраты по всем полям с обширными участками «матового стекла».

Результаты фибробронхоскопии (ФБС): катарально-геморрагический эндобронхит (в просвете бронхов незначительное количество геморрагических «корок» и геморрагического экссудата).

В анамнезе было указание на то, что пациент является любителем электронных сигарет, однако в то время этому не было придано значение.

С учетом клинических, лабораторных и инструментальных данных проводился дифференциальный диагноз между туберкулезом легких, синдромом Гудпасчера, идиопатическим гемосидерозом легких, системной красной волчанкой (СКВ) с поражением легких, ANCA-ассоциированными васкулитами.

На основании рентгенологической и КТ картины легких туберкулез был исключен.

Исследования на ANCA, антиядерные антитела, антинуклеарный фактор, антитела к кардиолипину и β 2-гликопротеину, фосфолипидам, волчаночный анти-

коагулянт оказались отрицательными, что позволило исключить СКВ с поражением легких и ANCA-ассоциированные васкулиты [19].

По клиническим и рентгенологическим проявлениям (кровохаркание, одышка, характерная рентгенологическая и КТ-картина, поражение почек) был выставлен диагноз – синдром Гудпасчера. Биопсия почки, необходимая для постановки данного диагноза (при гистологическом исследовании характерными морфологическими изменениями являются образование полупуний, состоящих из эпителиальных клеток капсулы и макрофагов) не была проведена в связи с тяжестью состояния пациента. Была назначена терапия преднизолоном по схеме, предусмотренной для лечения этого заболевания [20], которая привела к клиническому улучшению (купировались кашель, одышка, кровохарканье, анемический синдром), положительной динамике на КТ (разрешение инфильтрации), ФБС (нормальное бронхиальное дерево) и нормализации функции почек. Циклофосфамид не назначали, поскольку диагноз не был подтвержден морфологическими и иммунологическими методами. В связи с быстрой положительной динамикой глюкокортикоиды были полностью отменены. Было рекомендовано отказаться от курения, в т.ч. электронных сигарет.

В дальнейшем наблюдался в областной поликлинике, состояние пациента было удовлетворительным, легочные и почечные проявления заболевания более не рецидивировали. Клинический и биохимический анализы крови – без патологии. В связи со стабилизацией состояния пациента и отсутствием рецидивов заболевания на протяжении 2 лет встал вопрос о правомочности постановки диагноза синдрома Гудпасчера. Вновь было проведено полное клиническое, лаборатор-

ное и инструментальные исследования (включая КТ и ФБС), патологии выявлено не было. Диагноз синдрома Гудпасчера вызывал большие сомнения, в этом случае вновь обратились к анамнезу, где были указания на злоупотребление электронными сигаретами, после частого употребления которых и появилась развернутая клиническая картина заболевания. Повреждение легких объяснили курением электронных сигарет (EVALI-синдром), поражение почек – токсической нефропатией. Пациент находится под наблюдением в течение 7 лет. Электронные сигареты более не использует. Рецидивов заболевания не отмечается.

Таким образом, приведенный клинический случай является подтверждением негативного влияния электронных курительных систем, повреждения легких у использующего их человека и демонстрирует трудности дифференциальной диагностики EVALI-синдрома. Повреждение легких, связанное с вейпингом или «болезнь вейперов» (EVALI) – неинфекционное респираторное заболевание, новая патология, связанная с широким распространением электронных сигарет, которую необходимо учитывать при дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, протекающими с интерстициальными изменениями в 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. Оганов Р.Г. Табак и здоровье: мирное сосуществование невозможно // Европейская конференция ВОЗ на уровне министров «За Европу без табака». Варшава, 18-19 февраля 2002 г. С.27. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/107502/e81244r.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
2. Электронные системы доставки никотина: доклад ВОЗ // Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака, Конференция Сторон Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, шестая сессия. М., 13-18 октября 2014 г. 20 с. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148321>
3. Борьба с бездымными табачными изделиями и электронными сигаретами и предупреждение их употребления: доклад секретариата Конвенции // Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака, Конференция Сторон Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, четвертая сессия. Уругвай, Пунта-дель-Эсте, 15-20 ноября 2010 г. 9 с. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/76737>
4. Ding D. General situation of electronic cigarette control abroad and its enlightenment to China // Acta Tabacaria Sin. 2017. Vol.23. P.128–135.
5. Vardavas C.I., Anagnostopoulos N., Kougias M., Evangelopoulou V., Connolly G.N., Behrakis P.K. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide // Chest. 2012. Vol.141, Iss.6. P.1400–1406. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2443>
6. New York State Department of Health announces update on investigation into vaping-associated pulmonary illnesses: Department warns against use of black market vaping products: Lab test results show high levels of vitamin E acetate, now focus of investigation. September 5, 2019. URL: https://www.health.ny.gov/press/releases/2019/2019-09-05_vaping.htm
7. Farsalinos K.E, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette sub-

- stitutes: a systematic review // *Ther. Adv. Drug Saf.* 2014 Vol.5, Iss.2. P.67–86. <https://doi.org/10.1177/2042098614524430>
8. Kaisar M.A., Prasad S., Liles T., Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns // *Toxicology*. 2016. Vol.365. P.67–75. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.07.020>
9. Муханова С.К., Шопабеева А.Р., Нургожин Т.С. Оценка безопасности электронных сигарет // *Евразийский Союз Ученых*. 2018. №11-3(56). С.42–45.
10. Jensen R.P., Luo W., Pankow J.F., Strongin R.M., Peyton D.H. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol.372, Iss.4. P.392–394. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1413069>
11. Fan M., Zhao L., Cui H., Guo J., Liu S., Chen L., Liu H. Current situation and legislation progress of electronic cigarette control at home and abroad // *Acta Tabacaria Sin.* 2016. Vol.22. P.126–132.
12. Hess C.A., Olmedo P., Navas-Acien A., Goessler W., Cohen J.E., Rule A.M. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals // *Environ. Res.* 2017. Vol.152. P.221–225. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.026>
13. Panse P.M., Feller F.F., Butt Y.M., Smith M.L., Larsen B.T., Tazelaar H.D., Harvin H.J., Gotway M.B. Pulmonary Injury Resulting from Vaping or e-Cigarette Use: Imaging Appearances at Presentation and Follow-up // *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2020. Vol.2, Iss.4. Article number: e200081. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200081>
14. Kalininskiy A., Bach C.T., Nacca N.E., Ginsberg G., Marraffa J., Navarette K.A., McGraw M.D., Croft D.P. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach // *Lancet Respir. Med.* 2019. Vol.7, Iss.12. P.1017–1026. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30415-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30415-1)
15. Griffiths A., Rauzi A., Stadheim K., Wheeler W. Lung Injury Associated with E-Cigarette or Vaping Product Use // *Pediatr. Ann.* 2020. Vol.49, Iss.2. e93–e98. <https://doi.org/10.3928/19382359-20200120-01>
16. Layden J.E., Ghinai I., Pray I., Kimball A., Lauer M., Tenforde M.W., Navon L., Hoots B., Salvatore P.P., Elderbrook M., Haupt T., Kanne J., Patel M.T., Saathoff-Huber L., King B.A., Schier J.G., Mikosz C.A., Meiman J. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Final Report // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.382, Iss.10. P.903–916. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911614>
17. Lu M.A., Jabre N.A., Mogayzel P.J. Jr. Vaping-related Lung Injury in an Adolescent // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol.201, Iss.4. P.481–482. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1786IM>
18. Mikosz C.A., Danielson M., Anderson K.N., Pollack L.A., Currie D.W., Njai R., Evans M.E., Goodman A.B., Twentyman E., Wiltz J.L., Rose D.A., Krishnasamy V., King B.A., Jones C.M., Briss P., Lozier M., Ellington S. Characteristics of Patients Experiencing Re-hospitalization or Death After Hospital Discharge in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – United States, 2019 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020. Vol.68, Iss.5152. P.1183–1188. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm685152e1>
19. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах (АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит). Клинические рекомендации. М., 2021. 88 с. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2021/09/Диагностика-и-лечение-гломерулонефрита-при-АНЦА-ассоциированных-васкулитах-проект.pdf>
20. Национальные рекомендации «Диагностика и лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране (при синдроме Гудпасчера). М., 2014. 20 с. URL: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Диагностика-и-лечение-гломерулонефрита-обусловленного-антителами-к-гломерулярной-базальной-мембране-при-синдроме-Гудпасчера.pdf>

REFERENCES

1. Oganov R.G. Tobacco and health: peaceful co-existence is impossible: In: WHO European Ministerial Conference “For a Tobacco-Free Europe”. Warsaw, February 18-19, 2002: 22. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349879/WHO-EURO-2002-4240-43999-62039-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Electronic nicotine delivery systems. WHO report. Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, 6th session. Russia, Moscow, October 13-18, 2014. Available at: https://apps.who.int/gb/ftc/PDF/cop6/FCTC_COP6_10Rev1-en.pdf
3. Control and prevention of smokeless tobacco products and electronic cigarettes: report by the Convention Secretariat. WHO Framework Convention on Tobacco Control, Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, 4th session. Uruguay, Punta del Este, November 15-20, 2010. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75749>
4. Ding D. General situation of electronic cigarette control abroad and its enlightenment to China. *Acta Tabacaria Sin.* 2017; 23:128–135.
5. Vardavas C.I., Anagnostopoulos N., Kougias M., Evangelopoulou V., Connolly G.N., Behrakis P.K. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* 2012; 141(6):1400–1406. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2443>
6. New York State Department of Health announces update on investigation into vaping-associated pulmonary illnesses: Department warns against use of black market vaping products: Lab test results show high levels of vitamin E ac-

etate, now focus of investigation. September 5, 2019. Available at: https://www.health.ny.gov/press/releases/2019/2019-09-05_vaping.htm

7. Farsalinos K.E, Polosa R. Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: a systematic review. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2014; 5(2):67–86. <https://doi.org/10.1177/2042098614524430>

8. Kaisar M.A., Prasad S., Liles T., Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology* 2016; 365:67–75. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.07.020>

9. Mukhanova S.K., Shopabaeva A.R., Nurgozhin T.S. [Safety assessment of electronic cigarettes]. *Eurasian Union of Scientists* 2018; 11-3:42–45 (in Russian).

10. Jensen R.P., Luo W., Pankow J.F., Strongin R.M., Peyton D.H. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(4):392–394. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1413069>

11. Fan M., Zhao L., Cui H., Guo J., Liu S., Chen L., Liu H. Current situation and legislation progress of electronic cigarette control at home and abroad. *Acta Tabacaria Sin.* 2016; 22:126–132.

12. Hess C.A., Olmedo P., Navas-Acien A., Goessler W., Cohen J.E., Rule A.M. E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. *Environ. Res.* 2017; 152:221–225. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.026>

13. Panse P.M., Feller F.F., Butt Y.M., Smith M.L., Larsen B.T., Tazelaar H.D., Harvin H.J., Gotway M.B. Pulmonary Injury Resulting from Vaping or e-Cigarette Use: Imaging Appearances at Presentation and Follow-up. *Radiol. Cardiothorac. Imaging* 2020; 2(4):e200081. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200081>

14. Kalininskiy A., Bach C.T., Nacca N.E., Ginsberg G., Marraffa J., Navarette K.A., McGraw M.D., Croft D.P. E-cigarette, or vaping, product use associated lung injury (EVALI): case series and diagnostic approach. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7(12):1017–1026. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30415-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30415-1)

15. Griffiths A., Rauzi A., Stadheim K., Wheeler W. Lung Injury Associated with E-Cigarette or Vaping Product Use. *Pediatr. Ann.* 2020; 49(2):e93–e98. <https://doi.org/10.3928/19382359-20200120-01>

16. Layden J.E., Ghinai I., Pray I., Kimball A., Lauer M., Tenforde M.W., Navon L., Hoots B., Salvatore P.P., Elderbrook M., Haupt T., Kanne J., Patel M.T., Saathoff-Huber L., King B.A., Schier J.G., Mikosz C.A., Meiman J. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin – Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(10):903–916. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911614>

17. Lu M.A., Jabre N.A., Mogayzel P.J. Jr. Vaping-related Lung Injury in an Adolescent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(4):481–482. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1786IM>

18. Mikosz C.A., Danielson M., Anderson K.N., Pollack L.A., Currie D.W., Njai R., Evans M.E., Goodman A.B., Twentyman E., Wiltz J.L., Rose D.A., Krishnasamy V., King B.A., Jones C.M., Briss P., Lozier M., Ellington S. Characteristics of Patients Experiencing Re-hospitalization or Death After Hospital Discharge in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury – United States, 2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 68(5152):1183–1188. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm685152e1>

19. [Kidney damage in ANCA-associated vasculitis (ANCA-associated glomerulonephritis). Clinical Guidelines]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2021/09/Диагностика-и-лечение-гломерулонефрита-при-АНЦА-ассоциированных-васкулитах-проект.pdf>

20. [Diagnosis and treatment of glomerulonephritis caused by antibodies to the glomerular basement membrane (in Goodpasture's syndrome): National Guidelines]. Moscow; 2014 (in Russian). Available at: <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/Диагностика-и-лечение-гломерулонефрита-обусловленного-антителами-к-гломерулярной-базальной-мембране-при-синдроме-Гудпасчера.pdf>

Информация об авторах:

Алексей Игоревич Михайловский, студент 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: aleks_nord00@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

Author information:

Alexey I. Mikhailovskiy, 6th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: aleks_nord00@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

Татьяна Андреевна Лучникова, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tanechkaluch89@mail.ru

Tatiana A. Luchnikova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: tanechkaluch89@mail.ru

*Поступила 10.02.2022
Принята к печати 25.04.2022*

*Received February 10, 2022
Accepted April 25, 2022*

УДК 616.27-002.28:616-073.756.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-100-115

ТОПОГРАФИЯ ОТДЕЛОВ СРЕДОСТЕНИЯ В РЕНТГЕНОВСКОМ ИЗОБРАЖЕНИИ В КОНТЕКСТЕ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ ОБЪЁМНЫХ МЕДИАСТИНАЛЬНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

А.В.Леншин, А.В.Ильин, Е.А.Игнатъева, 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. Разделение средостения на определенные отделы необходимо для целенаправленной дифференциальной диагностики образований средостения при визуализирующих исследованиях и планирования биопсии и хирургических процедур. Большинство рентгенологических классификаций основаны на произвольных ориентирах, условно обозначенных на боковой рентгенограмме грудной клетки. В настоящее время золотым стандартом визуализации заболеваний органов грудной клетки стало использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с широким спектром постпроцессинговой обработки аксиальных томографических изображений. Новая схема, основанная на визуализации поперечного сечения при выполнении МСКТ, разработана Международной группой по изучению злокачественных новообразований вилочковой железы (ITMIG) и принята в качестве стандарта. На примере диагностики некоторых солидных образований (собственные клинико-рентгенологические наблюдения) в данной статье изложены различные классификации отделов средостения по рентгенограмме лёгких в боковой проекции, являющихся местом приоритетной локализации ряда патологических образований, что существенно упрощает идентификацию этой патологии.

Ключевые слова: средостение, топография, классификация, объёмные образования, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография.

TOPOGRAPHY OF THE MEDIASTINUM DEPARTMENTS IN THE X-RAY IMAGE IN THE CONTEXT OF DIFFERENTIATION OF VOLUME MEDIASTINAL FORMATIONS

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

SUMMARY. The division of the mediastinum into specific departments is necessary for targeted differential diagnosis of mediastinal masses in imaging studies and planning biopsies and surgical procedures. The majority of radiological classifications are based on arbitrary marks that are conventionally labeled on a lateral chest radiograph. At present, the use of multislice computed tomography (MSCT) with a wide range of post-processing of axial tomographic images has become the gold standard for visualization of diseases of the chest organs. A new scheme based on cross-sectional imaging during MSCT has been developed by the International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) and adopted as the standard. Using the example of diagnosing some solid formations (own clinical and radiological observations), this article sets out various classifications of the mediastinal sections according to the radiograph of the lungs in the lateral projection, which are the place of priority localization of a number of pathological formations, which greatly simplifies the identification of this pathology.

Key words: mediastinum, topography, classification, space-occupying lesions, chest X-ray, computed tomography.

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., Игнатъева Е.А., Крайнов С.А., Перельман Ю.М. Топография отделов средостения в рентгеновском изображении в контексте дифференциации объёмных медиастинальных образований // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.100–115. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-100-115

For citation:

Lenshin A.V., Il'in A.V., Ignat'eva E.A., Kraynov S.A., Perelman J.M. Topography of the mediastinum departments in the X-ray image in the context of differentiation of volume mediastinal formations. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):100–115 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-100-115

Средостение включает жизненно важные внутригрудные органы и ткани, такие как сердце и магистральные сосуды, трахею и главные бронхи, пищевод и вилочковую железу (тимус), венозные и лимфатические сосуды, лимфоузлы и нервную ткань, воздействие на которые прилежащими объёмными образованиями (результат масс-эффекта) может приводить к серьёзным, даже угрожающим жизни клиническим последствиям.

Разделение средостения на определенные отделы необходимо по ряду причин, включая создание целенаправленного дифференциального диагноза для образований средостения, выявленных при визуализирующих исследованиях; помощь в планировании биопсии и хирургических процедур, а также облегчение общения между клиницистами в междисциплинарных условиях.

Большинство рентгенологических классификаций основаны на произвольных ориентирах, условно обозначенных на боковой рентгенограмме грудной клетки. В настоящее время золотым стандартом визуализации заболеваний органов грудной клетки (ОГК) стало использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с широким спектром постпроцессинговой обработки аксиальных томографических изображений.

Новая схема, основанная на визуализации поперечного сечения при выполнении МСКТ, была разработана Международной группой по изучению злокачественных новообразований вилочковой железы (ITMIG) и принята в качестве нового стандарта. На примере диагностики некоторых солидных образова-

ний (собственные клиничко-рентгенологические наблюдения) в данной статье изложены различные классификации отделов средостения по рентгенограмме лёгких в боковой проекции, являющихся местом приоритетной локализации ряда патологических образований, что существенно упрощает идентификацию этой патологии.

I. Рентгеноанатомия отделов средостения

В рентгенодиагностике объёмных образований средостения общепринята этапность проведения рентгенологического исследования. Первым этапом, как правило, является рентгенография с минимальным объемом в передней прямой и правой боковой (если неизвестна локализация) проекциях. В прямой передней проекции образование нередко обнаруживают случайно при выполнении рентгенографии с профилактической целью, т.к. зачастую клинические симптомы либо отсутствуют, либо неспецифичны. Патологические изменения часто проявляются лишь изменением (расширением) контура тени средостения.

На рентгенограммах грудной клетки доброкачественные объёмные образования средостения выглядят как отчётливо очерченные, преимущественно округлые области пониженной прозрачности, выходящие за пределы средостения. Определить расположение образования в пределах средостения могут помочь такие классические признаки как: «правило Ленка» – центр образования мысленно проецируется в пределах средостения (рис. 1А), и «правило тупых углов» за счёт отодвигания и натяжения медиастинальной плевры (рис. 1Б).

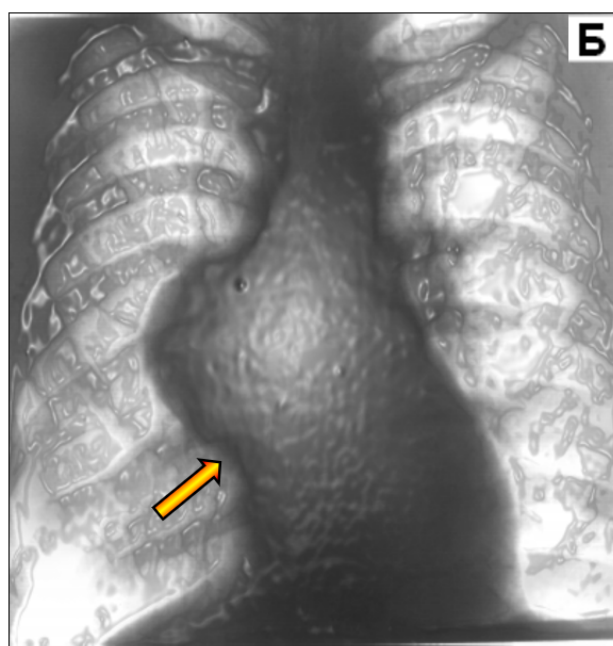
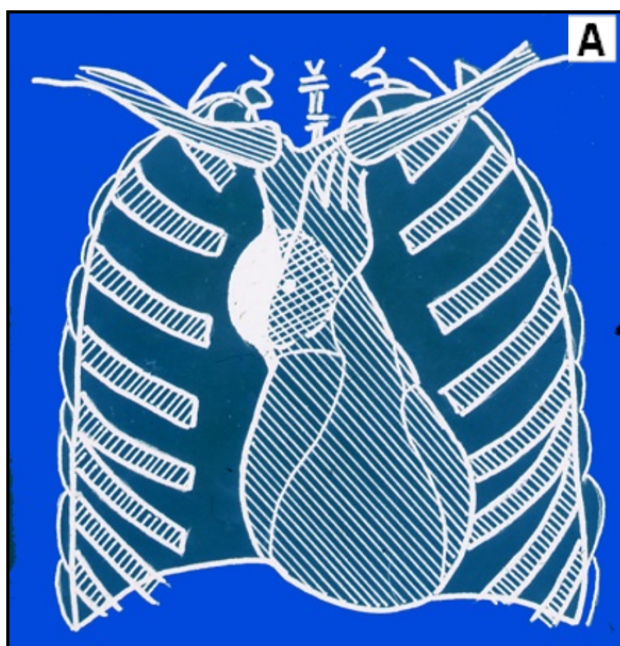
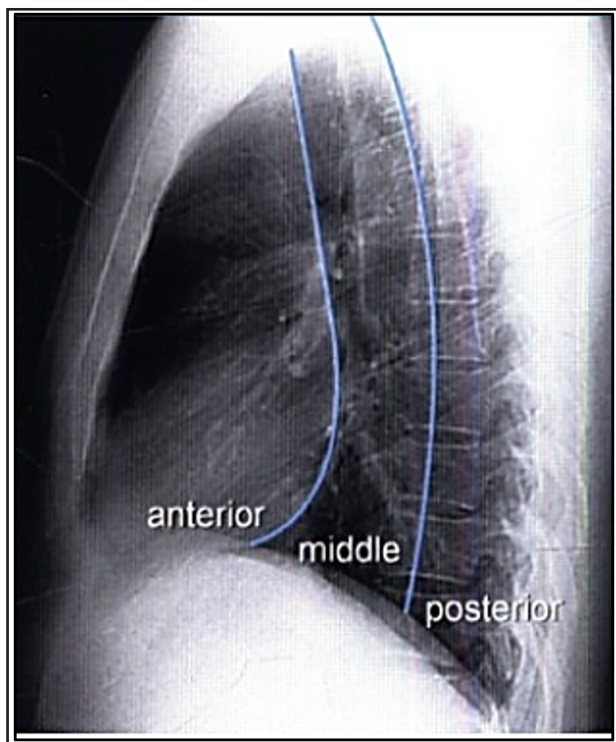


Рис. 1. Признаки медиастинального образования. А – правило Ленка. Б – правило тупых углов.

Во многих случаях объемные образования первоначально обнаруживают при рентгенографии в прямой проекции, однако некоторые образования визуализируются только в боковой проекции. Это обусловлено тем, что многие злокачественные и доброкачественные опухоли, врожденные и приобретенные кисты, внутригрудные лимфоузлы и сосудистые структуры возникают и развиваются в определенных («излюбленных») отделах средостения.

Деление средостения условными линиями для разграничения различных отделов (как правило, по различным рекомендациям их 4 или 9) продиктовано стремлением формирования более точной пространственной локализации патологических процессов и аномалий органов и тканей, располагающихся в пределах границ средостения. Эти отделы не имеют анатомических границ в отличие от среднего (висцерального) отдела средостения, анатомически ограниченного фиброзными оболочками перикарда. В



Анализируя боковую рентгенограмму ОГК, принято проводить условную линию от передней стенки трахеи до задней стенки нижней полой вены. Эта линия отделяет переднее средостение от среднего отдела. Вторую линию проводят на 1 см кзади от переднего края тел грудных позвонков. Эта линия отделяет середину от заднего средостения. Центральное средостение образовано сердцем, аортой и дугой аорты, трахеей. К центральному средостению также относятся корни легких. Заднее средостение расположено позади задней поверхности сердца и позади трахеи, включает нисходящую аорту и пищевод. Помимо этого, средостение принято делить на три этажа: верхний – выше

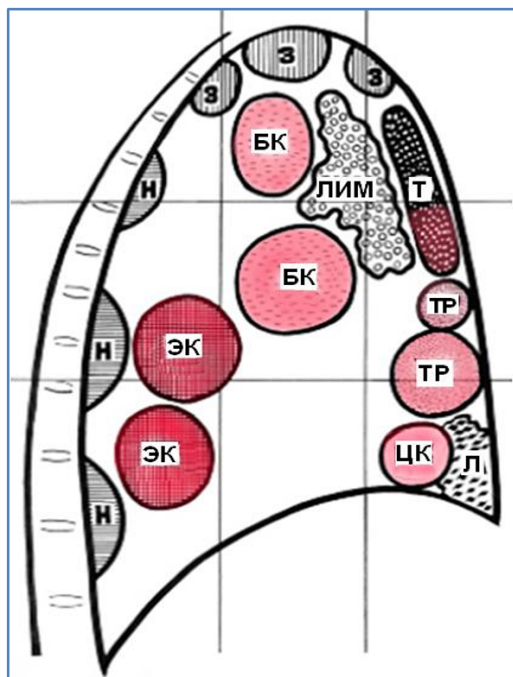
повседневной практике разделение средостения на отделы, кроме диагностики заболевания, используется также для выработки оптимальных анатомических подходов и логистики планируемой биопсии или объемов предстоящей операции.

Общепризнанный приоритет в рентгенологической классификации отделов средостения принадлежит американскому профессору-рентгенологу В.Фелсону (1913–1988). Им предложен метод условного разделения средостения, основанный на анализе рентгенограмм грудной клетки в боковой проекции с выделением 3-х «отсеков» (авторское название): переднего, среднего и заднего. В.Фелсон осуществлял разделение по условным границам, которые он обосновал результатами предпочтений в локализации опухолевых и кистозных медиастинальных образований [1]. Данную классификацию, как прообраз, практические рентгенологи и клиницисты используют и до настоящего времени (рис. 2).

Рис. 2. Деление средостения на отделы по Фелсону (передний, средний и задний). Воображаемые линии проходят: вдоль переднего контура трахеи (заднего контура сердца) – разделяет передний отдел средостения и средний; вдоль передней трети тел позвонков – граница между средним и задним отделами средостения.

уровня V грудного позвонка; средний – на уровне от V грудного (примерно на уровне бифуркации трахеи) до VIII грудного позвонка; нижний – ниже уровня VIII грудного позвонка [1].

Из многочисленных предложений по классификации, доминирующей (в том или ином отделе) локализации опухолей и кист средостения и схематическому их расположению, наиболее удобной для практического использования, по нашему мнению, можно считать модель, проиллюстрированную в монографии Г.Е.Труфанова [2]. На рисунке 3 представлена схема приоритетной локализации кистозных и тканевых патологических образований в 9 отделах средостения.



Обозначения	Характер образований	% встречаемости
Н	Неврогенные опухоли	98%
ЭК	Энтерогенные кисты	100%
БК	Бронхогенные кисты	100%
З	Зобы	95%
ЛИМ	Лимфомы	95%
Т	Новообразования тимуса	100%
ТР	Тератомы	90%
Л	Абдоминомедиастинальные липомы	100%
ЦК	Целомические кисты	92%

Рис. 3. Схема приоритетной локализации кистозных и тканевых патологических образований в 9 отделах средостения [2]. Нами выделены розовым цветом кистозные образования, в том числе частично для кист, исходящих из тимуса.

К. Fujimoto et al. [3] предложили новую классификацию разделения средостения, основанную на анализе поперечных срезов, полученных при компьютерной томографии (КТ). Авторы справедливо утверждают, что в настоящее время практически в 100% случаев уточняющая диагностика опухолевых и других поражений средостения осуществляется с помощью КТ, и поэтому возникает необходимость адаптации классификации средостения с учетом возросших возможностей радиологической визуализации этой области. Авторы выделяют 4 отдела: верхняя часть средостения, переднее средостение (предваскулярная зона), среднее средостение (перитрахеозоофагеальная зона) и заднее средостение (паравerteбральная зона). На основе ретроспективного анализа 445 патологически подтвержденных новообразований средостения они вывели закономерности распределения патологии по отделам в средостении. Почти все эпителиальные опухоли тимуса (99%), все злокачественные лимфомы тимуса и большинство новообразований зародышевых клеток (93%) были расположены в предваскулярном средостении. Большинство внутригрудных зобов (82%) локализовались в верхнем средостении. Примерно две трети поражений среднего средостения составляли внутригрудные лимфатические узлы и кисты, включая кисты рудиментарной передней кишки и перикарда. В 80% случаев в заднем средостении локализовались нейрогенные опухоли.

В более поздних работах (2017–2019 гг.) Японской ассоциации исследований тимуса (JART) и Международной группы по изучению злокачественных новообразований тимуса (ITMIG) предложены уточняющие

системы классификации средостения, основанные на поперечных (аксиальных) КТ-изображениях, которые также могут быть применены при МРТ и ПЭТ. В новой схеме деления средостения различают предваскулярный (передний), висцеральный (средний) и паравerteбральный (задний) отделы. Врачам лучевой диагностики следует, по мнению авторов, в протоколах тщательно описывать локализацию патологических изменений в средостении с учетом новых топографических возможностей МСКТ, указывать пораженные структуры и объем поражения. Также не следует смешивать между собой рентгенографические, хирургические и анатомические классификации. Трудные случаи необходимо обсуждать непосредственно с лечащим врачом, а также специалистами другого профиля, участвующими в лечении пациента [4–7].

Классификация отделов средостения по программе ITMIG [8] на основе МСКТ (рис. 4)

Предваскулярный (передний) отдел имеет следующие границы: сверху – верхняя грудная апертура; снизу – диафрагма; спереди – грудина; латерально – париевальная медиастинальная плевра; сзади – передняя часть перикарда. Основное содержимое предваскулярного компартмента включает вилочковую железу, жир, лимфатические узлы и левую брахиоцефальную вену. Следовательно, наиболее распространенные образования в предваскулярном отделе включают аномалии тимуса (кисты, гиперплазия и злокачественные новообразования, такие как тимома, карцинома тимуса и нейроэндокринные опухоли); новообразования половых клеток; лимфому; метастатическую лимфаденопатию и внутригрудной зоб.

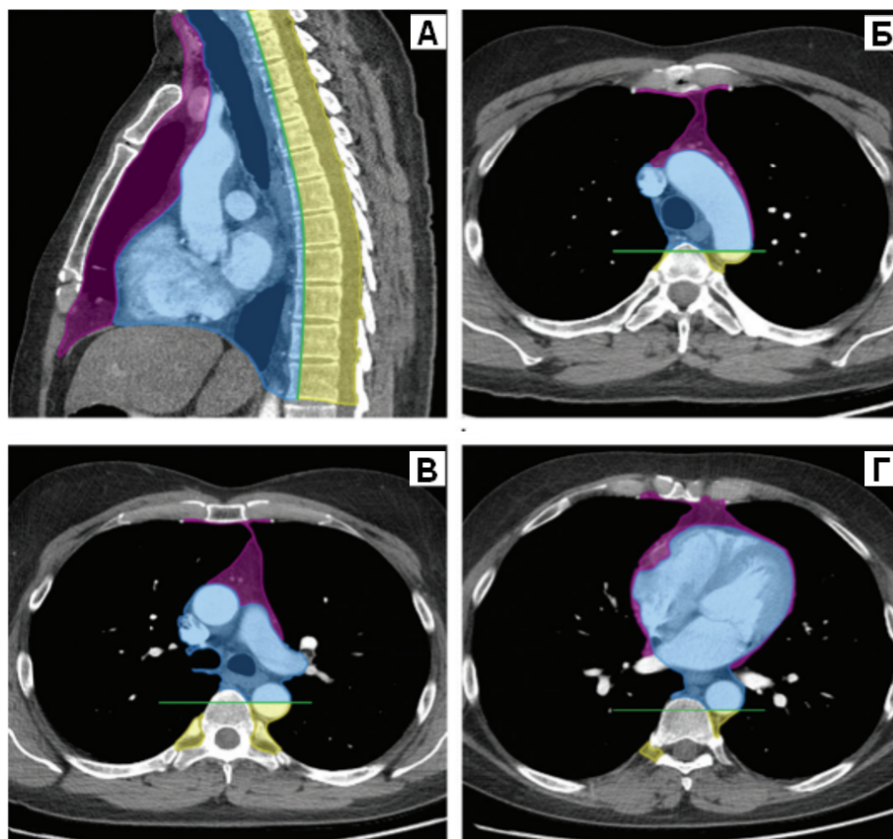


Рис. 4. Классификация ITMIG отделов средостения при МСКТ-исследовании [8]. А – мультипланарное реформирование (МПП) в левой боковой проекции. Б – аксиальное реформирование (верхний этаж на уровне дуги аорты); В – аксиальное реформирование (средний этаж на уровне карины); Г – аксиальное реформирование (нижний этаж на уровне левого предсердия). Предваскулярный отдел (фиолетовый), оборачивается вокруг сердца; висцеральный отдел окрашен синим цветом; паравертебральный отдел – желтым. Зеленая линия обозначает границу висцерального и паравертебрального отделов.

Висцеральный (средний) отдел определяется следующими границами: вверху – верхняя грудная апертура; внизу – диафрагма; спереди – передняя часть перикарда (охватывает дистальную часть верхней полой вены, проксимальный аспект восходящей аорты и латерального края дуги аорты, а также интраперикардальные легочные артерии); сзади – вертикальная линия, соединяющая точку на телах грудных позвонков на 1 см кзади от переднего края позвончика (линия границы висцерально-паравертебрального компартмента). Эту вертикальную линию (зеленый цвет) можно рассматривать, как заднюю границу висцерального компартмента и переднюю границу паравертебрального компартмента. Основное содержимое висцерального компартмента делится на две категории: 1) сосудистая категория (сердце, верхняя полая вена, восходящая грудная аорта, дуга аорты и нисходящая грудная аорта, интраперикардальные легочные артерии и грудной проток) и 2) трахея, киль и пищевод, которые имеют общее эмбриологическое происхождение (энтодерма), а также лимфатические узлы. Большинство патологических изменений в висцеральном отделе включают лимфаденопатию (связанную с лимфомой или метастатическим заболеванием), бронхогенные и энтерогенные кисты, поражения трахеи и опухоли пищевода. В этом отделе также могут встречаться поражения сердца, перикарда (например, киста перикарда) и магистральных сосудов (например, аневризма аорты).

Паравертебральный отдел определяется следующими границами: сверху – верхняя грудная апертура; снизу – диафрагма; спереди – задняя стенка висцерального отдела; и заднебоковой – вертикальная линия вдоль заднего края. Поскольку основное содержимое паравертебрального компартмента включает грудной отдел позвоночника и паравертебральные мягкие ткани, большинство аномалий в этой области представляют собой нейрогенные опухоли, возникающие из ганглиев/нейронов задних корешков, прилегающих к межпозвоночным отверстиям. Кроме того, могут встречаться паравертебральные поражения, связанные с инфекцией и травмой.

II. Демонстрация собственных клиникорентгенологических наблюдений

Нами предложен структурированный подход для специалистов-рентгенологов, облегчающий обследование пациентов с медиастинальной патологией. Он фокусируется, в первую очередь, на более распространенных объемных образованиях средостения и на особенностях топографической их визуализации.

Презентация I. На рисунке 5 представлены комбинации рентгеновских и патологоанатомических изображений у пациентов с опухолями переднего средостения (тимомы) – верхний ряд кадров (А, Б, В) и заднего средостения (нейрогенная опухоль) – нижний ряд кадров (Г, Д, Е).

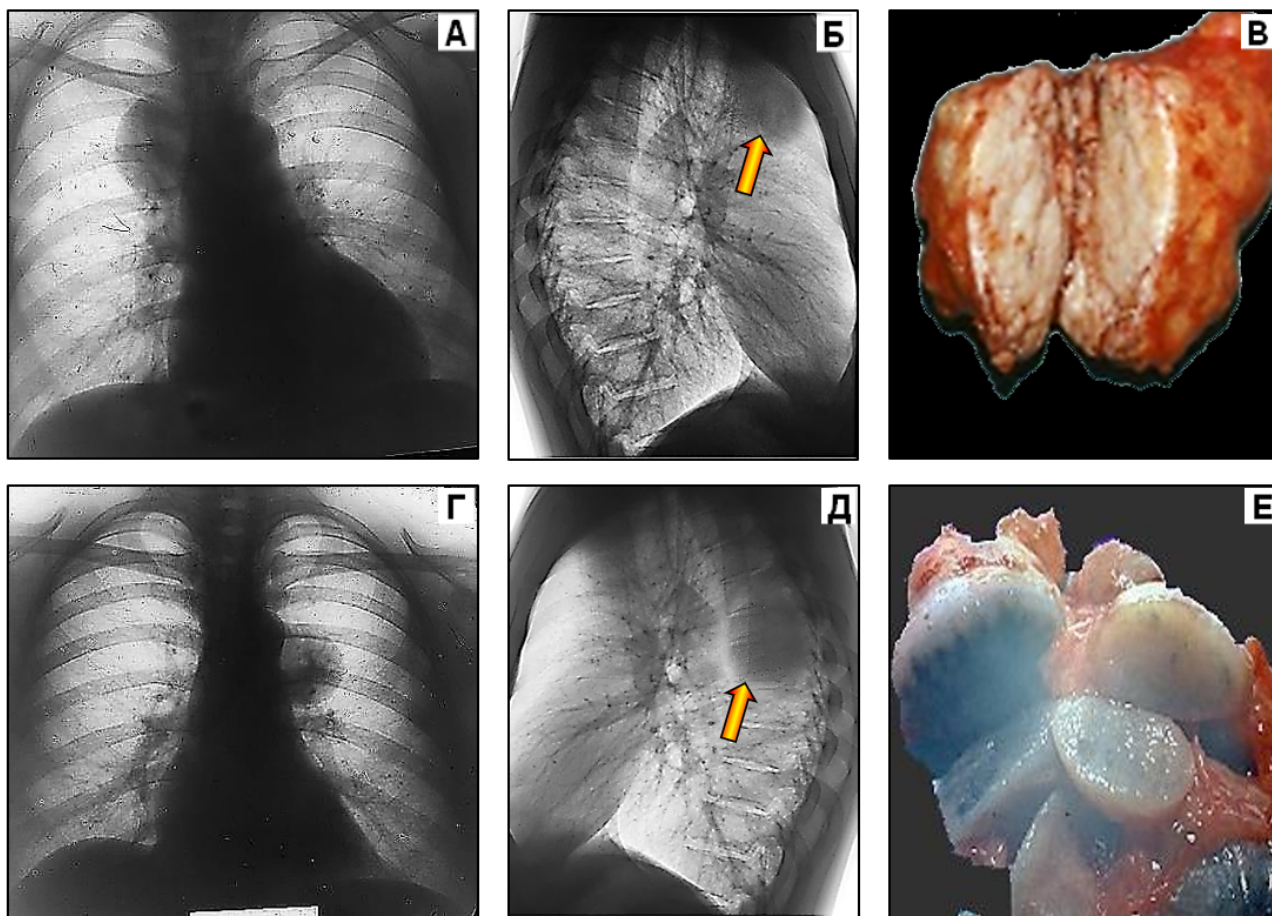


Рис. 5. А, Б, В – опухоль переднего средостения (тимомы) у пациентки 56 лет с нерезко выраженными клиническими признаками миастении (незначительная одышка, кашель, периодически мышечная слабость). Г, Д, Е – опухоль заднего средостения (нейрогенная опухоль) у пациентки 39 лет, выявленная случайно при профилактическом рентгенологическом исследовании. Гистологическое заключение – шваннома.

Целью данной иллюстрации является демонстрация возможности использования в практической работе закономерностей типичных локализаций большинства опухолевых процессов в средостении, которые могут помочь в уточнении характера определяемых на рентгенограммах в прямой проекции изменений. Это позволяет уже на первых этапах рентгенологического, в том числе, скринингового обследования формировать рациональную логику диагностического процесса в целом. Некоторые опухоли, включая тимому и шванному, можно с уверенностью диагностировать на основании только визуализации [9]. Другие образования доступны для диагностики тогда, когда типичные рентгенологические изменения сочетаются с убедительной клинической картиной (алгоритм консенсуса). Существует точка зрения, что использование соответствующего клинко-рентгенологического (консенсусного) дифференциального диагноза для конкретного пациента может быть очень полезным, чтобы избежать ненужных, иногда вводящих в заблуждение, биопсий или дополнительных тестов [5, 10–12].

Презентация II. Предваскулярный отдел средостения – полостная форма тимомы в сочетании с лёгочно-

медиастинальной формой саркоидоза (висцеральный отдел) (рис. 6).

Литературная справка.

Пятьдесят процентов новообразований средостения встречаются в предваскулярном отделе, наиболее распространенными являются тимомы, тератома, зоб щитовидной железы и лимфома. Образования среднего средостения обычно включают врожденные кисты и лимфомы, в то время как образования заднего средостения часто являются нейрогенными опухолями, такими как, например, шванномы [13].

Тимомы – гетерогенная группа новообразований, различных по гистогенезу и степени зрелости, берущих начало из эпителиальной ткани вилочковой железы. На ее долю приходится <1% всех злокачественных новообразований у взрослых. Среди опухолей средостения тимомы составляют от 10 до 20% [13–15]. Клиническая картина тимомы может варьироваться от случайной находки при рентгенографии ОГК или КТ до симптомов, возникающих в результате объемного эффекта в средостении или системного синдрома. У около 30% больных тимомы бессимптомны, диагноз устанавливается случайно; возможно, этот процент будет продолжать увеличиваться из-за расту-

щего и широкого использования КТ, в том числе в условиях скрининга рака легких [16, 17].

До 80% тимом визуализируются на рентгенограмме грудной клетки, хотя и без каких-либо специфических клинических признаков. Обычно они представляют собой овоидную или дольчатую гладкую опухоль средостения с четкими границами, примыкающую одно-сторонне к срединной тени. Редко наблюдается двустороннее выпячивание образования. В боковой проекции такие массы часто хорошо видны, как патологическое затемнение в ретростернальном пространстве [16, 18].

Типичные КТ-признаки тимомы: четко очерченные и существенно отличающиеся по плотности от окружающего медиастинального жира, круглые или дольчатые гомогенные образования, позволяющие с большой вероятностью визуально диагностировать это заболевание. В отличие от других опухолей средостения, тимомы обычно не связаны с метастатической лимфаденопатией или метастазами в легкие. Использование внутривенного контраста не является обязательным для распознавания массы тимуса, но оно может помочь в оценке инвазивности опухоли при предоперационном стадировании и, следовательно, в принятии терапевтических решений [5]. Опухоль обычно располагается вентральнее перикарда, аорты, легочной артерии или верхней полой вены. Вместе с тем, в литературе имеются сведения о тимомах, локализующихся повсюду в переднем средостении – между нижней частью шеи и сердечно-диафрагмальным пространством [16].

В нашем собственном наблюдении (рис. 6) представлена комбинация из 6 изображений при исследовании больного Т., 35 лет с различными реконструкциями постпроцессинга при МСКТ и, для верификации, - снимок послеоперационного макропрепарата (рис. 6Е). Каждый кадр содержит важную информацию, необходимую для уточнения диагноза, дифференциальной диагностики и выработки программы операции.

Клинически жалоб больной не предъявлял. Находился на обследовании и лечении в стационаре ДНЦ ФПД по поводу ХОБЛ. Выполнено МСКТ-исследование. При МПР в коронарной проекции (рис. 6А – трахеобронхиальный срез, режим лёгочного электронного окна) в области левого корня (жёлтая стрелка) выявляется объёмное образование, тесно прилегающее к левому главному бронху. Структура образования неоднородная, в центре визуализируется полость, содержащая жидкость (1,0–4,5 HU). В паренхиме обоих легких определяются сгруппированные мелкие гранулематозные уплотнения (кольцевидные метки).

При аксиальном сканировании после внутривенного контрастного усиления (рис. 6Б) визуализируется округлое кольцевидное образование с толстыми стенками, содержащее жидкостную субстанцию (жёлтая стрелка). Образование тесно прилежит к контрастиро-

ванной левой легочной артерии. Рисунок 6В – МПР в левой боковой проекции. Корректировка расположения полости в опухоли (верхняя половина). В стенке образования визуализируется очаговый кальциноз (овальная метка). По данным Е.М.Магом [15], при КТ-исследовании в тимомах нередко наблюдаются очаговые и ходовые кальцификаты. Рисунок 6Г – объёмный рендеринг в коронарной проекции – округлое образование (жёлтая стрелка) исходящее из левой доли тимуса (белая стрелка). Рисунок 6Д – объёмный рендеринг в левой боковой проекции – синей стрелкой обозначены медиастинальные внутригрудные лимфатические узлы, отчётливо различимые только в этой проекции при прокрутке объёмного изображения на экране монитора. На рисунке 6Е – послеоперационный макропрепарат, обращает на себя внимание полная идентичность анатомических и рентгенологических изменений формы и структуры кистозно-солидного образования в предвисцеральном отделе средостения. Убедительное формирование диагноза возможно на этапе первичного МСКТ исследования, дополненного внутривенным контрастным усилением.

Презентация III (рис. 7). Предваскулярный отдел средостения – первично эктопированная (аберрантная) щитовидная железа (зоб), имитирующая тимому, в сочетании с лёгочно-медиастиальной формой саркоидоза. Учитывая лимфаденопатию, необходимо дифференцировать с наличием рака тимуса (по локализации) с регионарными метастазами.

Литературная справка.

Локальный рост опухоли может вызвать несколько симптомов из-за сдавления и/или инвазии соседних анатомических структур. Однако даже у пациентов с инвазивными поражениями наблюдается тенденция к длительному клиническому течению. Наиболее распространёнными симптомами, хотя и неспецифическими, являются дискомфорт/боль в груди, кашель и одышка. Если тимома имеет более агрессивное течение и аномально растёт, могут присутствовать некоторые необычные проявления, такие как синдром верхней полой вены и паралич диафрагмального нерва. Стридор и дисфагия могут быть поздними признаками, вызванными компрессией трахеи и/или пищевода [8].

Наличие плеврального или перикардального выпота весьма необычно и может свидетельствовать о поздней стадии заболевания. Очень редко, с несколькими случаями, опубликованными в литературе, спонтанный разрыв тимомы является начальным проявлением опухоли [19, 20].

Аберрантный зоб, также известный как эктопический медиастиальный зоб (ЭМЗ), предполагает наличие внутригрудной ткани щитовидной железы, кровоснабжаемая из внутригрудных сосудов и считается доброкачественным образованием. Локализуется ЭМЗ преимущественно (85% случаев) в предваскулярном отделе средостения, в васкулярном и паравертбральном отделах – суммарно в 15% случаев [21].

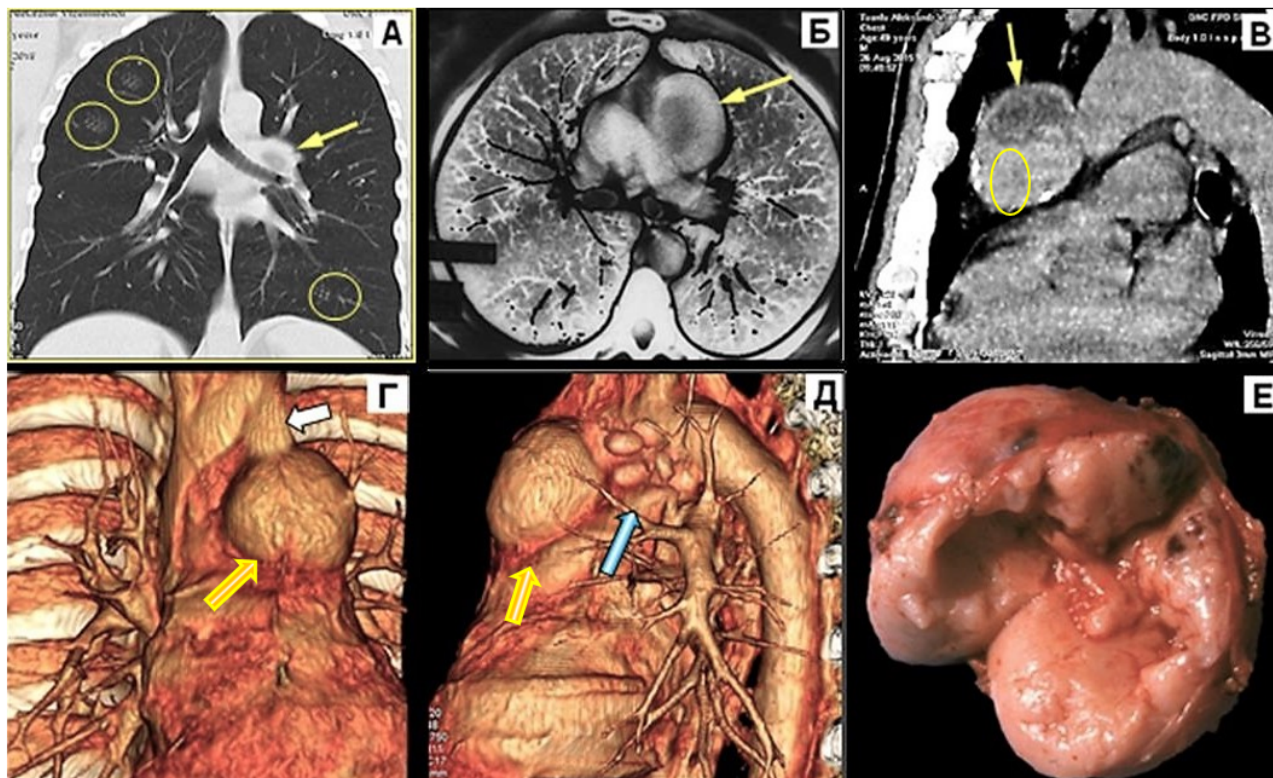


Рис. 6. Больной Т., 35 лет. Кистозно-сольидное образование, исходящее из левой доли тимуса (рис. 6Г, белая стрелка) в сочетании с медиастиальной формой саркоидоза. А – МСКТ, мультипланарное реформирование (МПР) в коронарной проекции, лёгочное окно. Б – МСКТ с внутривенным усилением, аксиальный срез на уровне лёгочного ствола и левой лёгочной артерии. В – МПР в левой боковой проекции, мягкотканное окно. Г – объёмный рендеринг в коронарной проекции. Д – объёмный рендеринг в левой боковой проекции. Е – резецированный послеоперационный макропрепарат.

Заболевание формируется в период эмбрионального развития (между 3-й и 8-й неделями). Эктопия может локализоваться в предваскулярном отделе от корня языка и до диафрагмы. Большинство из них локализуются на языке (90%) и в подъязычной кости (10%). Реже встречаются проявления в пищеводе, трахее, сердце и средостении [22].

ЭМЗ в большинстве случаев является случайной находкой, поскольку на момент постановки диагноза, как правило, симптомы отсутствуют [19]. Простая рентгенограмма грудной клетки остается характерным для начального исследования, при котором можно увидеть расширение тени средостения. КТ, в дополнение к рентгенограмме, может показать отсутствие непрерывности между ЭМЗ и висцеральной обнаруженной железой. Особо подчеркивается, что точный диагноз возможен только при гистопатологическом анализе и зачастую только после извлечения опухоли [19, 23].

Собственное клинико-рентгенологическое наблюдение (рис. 7).

Больная Е., 61 год. Жалоб существенных не предъ-

являла, отмечала слабовыраженную мышечную слабость при физической нагрузке. При проверочной флюорографии в обоих лёгких обнаружены сгруппированные мелкие очаговые уплотнения. С подозрением на туберкулёз лёгких для уточнения диагноза направлена в консультативную поликлинику ДНЦ ФПД. В амбулаторных условиях выполнена МСКТ. На основании проведенных исследований сформировано диагностическое заключение: «Опухоль тимуса в сочетании с лёгочно-медиастиальной формой саркоидоза». На операции опухоль (зоб) исходила из эктопированной щитовидной железы. Выполнено удаление образования. Гистологическое заключение: тиреоидная ткань с зобной пролиферацией. Выводы: до операции точный клинический диагноз установить в данном наблюдении практически невозможно. Есть, правда, при ретроспективном анализе изображений (рис. 7В) некоторые детали (признаки кальцификации), которые могли предположить с малой долей вероятности зоб эктопированной щитовидной железы.

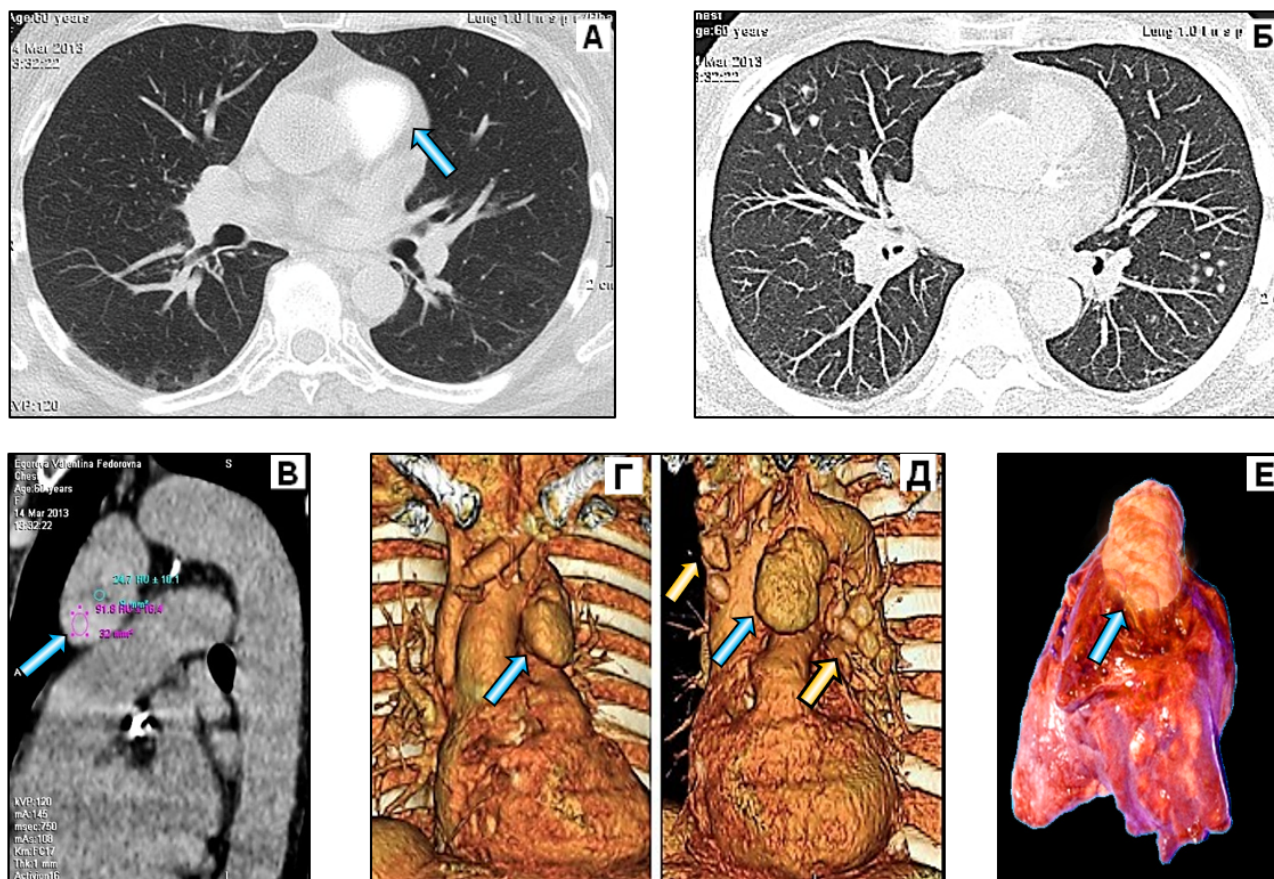


Рис. 7. Больная Е., 61 год. Образование переднего средостения (тимомы?), на фоне медиастинально-лёгочного саркоидоза. А – аксиальный срез, подбифуркационный отдел, мягкотканное окно, определяется более плотное, чем аорта, овальной формы образование (синяя стрелка). Б – аксиальный срез, реконструкция МПР (проекция максимальной интенсивности), в обоих лёгких определяются сгруппированные очаги (отмечены кольцевыми метками). В – МПР в левой боковой проекции, мягкотканное окно. Определяется овальной формы образование (стрелка), неоднородной плотности: 24,7НУ (синее измерение) и 91,8НУ (красное измерение). Более плотные участки, возможно, за счёт кальцификации. Г – объёмный рендеринг в коронарной проекции. Хорошо контурированная опухоль вплотную прилежит к левой стенке восходящей аорты, располагается в аортальном окне. Д – объёмный рендеринг, прицельный (за экраном монитора) кадр с незначительным поворотом по часовой стрелке. Визуализируются не видимые ранее внутригрудные лимфатические узлы (жёлтые стрелки). Е – макропрепарат удалённой опухоли, исходящей из тимуса.

Презентация IV (рис. 8). Верхний этаж предваскулярного отдела средостения. Внутригрудной (ретростернальный) зоб, узловая форма с очагами кальцификации.

Литературная справка.

Ретростернальный зоб (РЗ) может быть определен, как любое увеличение щитовидной железы с наибольшей массой (более 50%), простирающейся в область средостения ниже верхней грудной апертуры [24]. РЗ обычно классифицируют как первичный или вторичный. Первичные (эктопированные) зобы (см. презентация III) действительно загрудинные, составляют 1-2% всех ретростернальных зобов. Эти зобы являются врожденными и не связаны с шейной (типичной) щитовидной железой, так как они происходят отдельно из эмбриональной передней кишки энтодермы [24].

Вторичные или приобретенные РЗ встречаются го-

раздо чаще и возникают из шейной щитовидной железы, распространяясь по мере роста в грудную клетку через верхнюю грудную апертуру. РЗ часто располагается в переднем (предваскулярном) средостении (80-90% всех загрудинных зобов). В заднем (паравертебральном) отделе, кзади от трахеи и очень редко – пищевода, – значительно реже (10-15%). Зоб имеет тенденцию расти медленно в течение многих лет, достигая средостения и принимая в него под действием тяжести [13, 24]. Чаще РЗ бывает узловым, реже диффузным или смешанным, идентичным по микроскопическому строению со структурой шейного зоба. Как правило, медиастинальный зоб имеет округлую, неправильную форму с гладкой или неровной поверхностью, нередко наблюдается очаговый кальциноз. До 37% пациентов с многоузловым зобом имеют его загрудинную (шейно-загрудинную, внутригрудную,

медиастинальную) локализацию [23].

Наиболее информативным методом диагностики внутригрудного зоба является КТ средостения. На томограмме доброкачественный медиастинальный зоб имеет вид образования с ровным и четким контуром, неоднородной структурой вследствие наличия кальцинатов, кровоизлияний, жирового перерождения, образования коллоидных кист [24]. Нередко наблюдается сужение трахеи и ее отклонение в переднезаднем или боковом направлении. Реже отмечается смещение пищевода и безымянных вен. Одно важное предостережение относительно КТ заключается в том, что йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, используемые для визуализации щитовидной железы, могут вызвать явный гипертиреоз у пациентов с субклиническим гипертиреозом и усугубить течение этого заболевания [24].

Симптомы, как правило, связаны со сдавлением образованием соседних структур, и большинство пациентов сообщают о той или иной форме респираторных проявлений, связанных с зобом. Диагностическая оценка обычно включает анализ функции щитовидной железы, рентгенографию грудной клетки и КТ. Следует избегать тонкоигольной аспирационной биопсии в загрудинных областях зоба из-за ограниченной видимости и расположения жизненно важных структур в этой области [13, 24].

Собственное клиническое наблюдение (рис. 8).

Больная Б., 71 год, обратилась с жалобами на боль за грудиной и в области сердца, чувство стеснения в груди, одышку, периодическое головокружение, сердцебиение, сухой непродуктивный кашель, дискомфорт

при глотании. Из анамнеза известно, что жалобы появились около 5 лет назад, в последние 6 мес. отмечалось ухудшение состояния.

По данным МСКТ органов грудной клетки с частичным захватом нижнего отдела шеи, на серии срезов с МПР (рис. 8) определяется объёмное образование (зоб) щитовидной железы, большая часть (~60-70%) которого располагается за грудиной, меньший фрагмент (~30-40%) визуализируется выше верхней грудной апертуры. При МПР в коронарной проекции (лёгочное электронное окно) (рис. 8А) определяется расширение верхнего этажа средостения влево, трахея за счёт объёмного воздействия отклонена и изогнута вправо без изменения её просвета. В лёгочной ткани очаговых и инфильтративных изменений не выявляется. При МПР в коронарной проекции в режиме мягкотканного электронного окна (рис. 8Б) определяется солидное образование неправильной округлой формы, в котором превалируют, наряду с мелкими, 3 более крупных узла. Контур образования волнистые, четкие, что повышает вероятность доброкачественного происхождения опухоли. Размеры образования: ширина – 101 мм, высота – 94 мм. Структура паренхимы образования неоднородная вследствие кистозной дегенерации, жирового перерождения, кровоизлияний и очагового, местами диффузного, отложения извести. При МПР в левой боковой проекции (мягкотканное электронное окно) (рис. 8В) более уверенно локализуется РЗ, прилежащий спереди непосредственно к груди, а сзади – к восходящей аорте. Форма его вытянуто-уплощённая. Шейный фрагмент РЗ обозначен жёлтой фигурной скобкой.

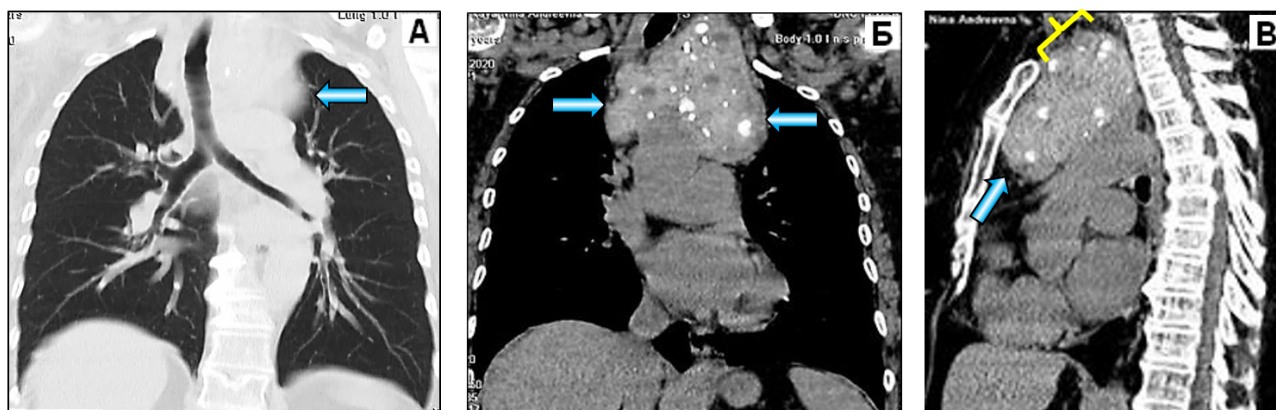


Рис. 8. Узловой шейно-загрудинный зоб с очагами кальциноза. Различные реконструкции МСКТ (узловой зоб обозначен синими стрелками). А – МПР в коронарной проекции, лёгочное электронное окно. Б – МПР в коронарной проекции, мягкотканное электронное окно. В – МПР в левой боковой проекции, мягкотканное электронное окно.

Презентация V (рис. 9). Верхний этаж средостения – рак внутригрудного зоба с прорастанием опухоли в просвет трахеи с практически полным стенозом.

Литературная справка.

Внутригрудной (медиастинальный, ретростернальный) зоб – это образование щитовидной железы, рас-

полагающееся в грудной полости и не достигаемое для пальпации. Загрудинный зоб разделяют на первичный и вторичный. Первичный загрудинный зоб развивается из эктопической тиреоидной ткани в основном при отсутствии связи с нормально расположенной щитовидной железой.

Зоб имеет тенденцию расти медленно и неуклонно в течение многих лет, иногда достигая средостения и распространяясь через вход в грудную клетку в верхний этаж висцерального отдела. В большинстве случаев за груди́нный зоб возникает из шейного отдела щитовидной железы. Частота за груди́нных зобов значительно варьирует, колеблясь от 0,2 до 45% всех тиреоидэктомий, в зависимости от критериев, используемых для определения этого типа зоба [24]. Чаще он бывает узловым, реже диффузным или смешанным, идентичным по микроскопическому строению со структурой шейного зоба. Как правило, медиастинальный зоб имеет округлую, неправильную форму с гладкой или неровной поверхностью. До 37% пациентов с

многоузловым зобом имеют его за груди́нную (шейно-за груди́нную, внутригрудную, медиастинальную) локализацию [23].

Симптомы, как правило, связаны со сдавливающим характером образования на соседних структурах, и большинство пациентов сообщают о той или иной форме респираторных проявлений, связанных с зобом. Диагностическая оценка обычно включает анализ функции щитовидной железы, рентгенографию ОГК и КТ. Следует избегать тонкоигольной аспирационной биопсии в за груди́нных областях зоба из-за ограниченной видимости и расположения жизненно важных структур в этой области [24].

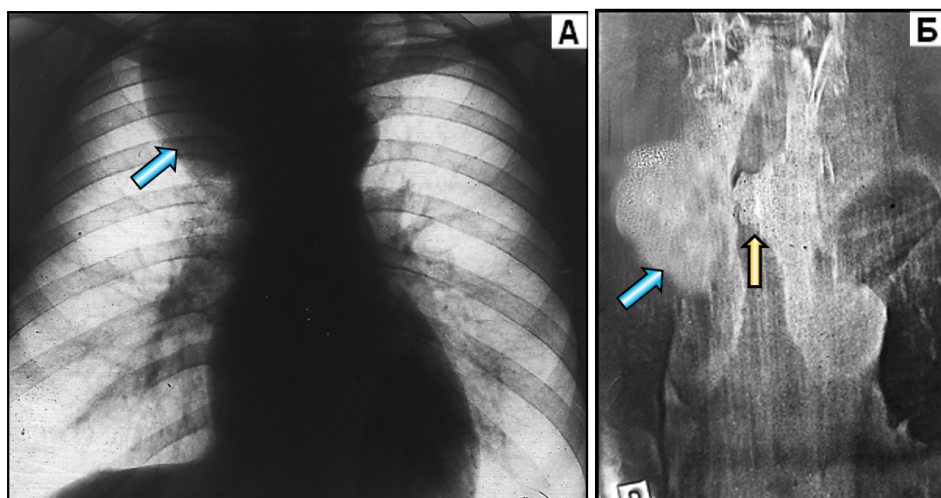


Рис. 9. Больной З., 73 года. Внутригрудной зоб. А – рентгенограмма органов грудной клетки в коронарной проекции. Б – МСКТ, реконструкция МПР в коронарной проекции: масса опухоли обозначена синей стрелкой; фрагмент, перекрывающий просвет трахеи, обозначен жёлтой стрелкой.

Собственное клиническое наблюдение (рис. 9).

Больной З., 73 года. Житель сельской местности. Рентгенологическое исследование ему не проводилось более 10 лет. Предъявляет жалобы на быстро прогрессирующее затруднённое хриплое дыхание (стридор).

На рентгенограмме ОГК в прямой проекции, выполненной по месту жительства (рис. 9А), в верхнем средостении обнаружено образование больших размеров. При МСКТ с реконструкцией МПР в коронарной проекции (рис. 9Б) выявлена больших размеров бугристая опухоль, основной массой располагающаяся в средостении (синяя стрелка), прорастающая в трахею и полностью перекрывающая её просвет (жёлтая стрелка).

Данное наблюдение представлено с целью демонстрации наиболее вероятной (типичной) локализации опухоли верхнего этажа средостения – внутригрудного зоба, а в данном случае – малигнизации внутригрудного зоба с прорастанием в трахею.

Презентация VI (рис. 10-12). Предваскулярный отдел средостения, область кардиодиафрагмального синуса: абдоми́но-медиастинальная липома в правом кардиодиафрагмальном углу (рис. 10); диафрагмальная грыжа Морганьи (рис. 11, 12).

Литературная справка.

Абдоми́но-медиастинальная липома (АМЛ) – это

проникновение в средостение предбрюшинной жировой клетчатки через участок анатомической слабости купола диафрагмы (щель Ларрея). АМЛ чаще всего визуализируются справа в кардиодиафрагмальном углу (рис. 10А). Объясняется это тем, что подобный участок в левом куполе диафрагмы прикрыт сердечной мышцей, компрессирующей слабый анатомический участок переднего ската диафрагмы.

В данной презентации, в качестве собственных наблюдений диагностики и дифференциальной диагностики АЛП, демонстрируются способы возможного применения традиционных рентгенографических методов визуализации данной патологии, которые могут быть использованы уже на первых этапах диагностического процесса в любой поликлинике, оснащённой рентгеновским аппаратом. В нашем наблюдении на рентгенограмме ОГК в коронарной проекции (рис. 10А), в правом кардиодиафрагмальном углу выявляется объемное округлое образование с ровными контурами, однородной структуры, примыкающее к тени диафрагмы и сердца, а в правой боковой проекции (рис. 10Б) – оно широко прилежит к реберно-диафрагмальному синусу. На рентгенограммах АМЛ достаточно сложно дифференцировать с грыжей Морганьи (ГМ), целомическими кистами перикарда и другими кистами средостения.

В эпоху до применения КТ с целью уточняющей диагностики нередко накладывался пневмоперитонеум. При наличии ГМ газ свободно проникал в грыжевой мешок, и сплошное округлое затемнение

трансформировалось в кольцевидное полостное образование (рис. 11). По данным И.Д.Кузнецова, Л.С. Розенштрауха [25], диагностика АМЛ и ГМ существенно упрощается, если накладывается пневмомедиастинум.

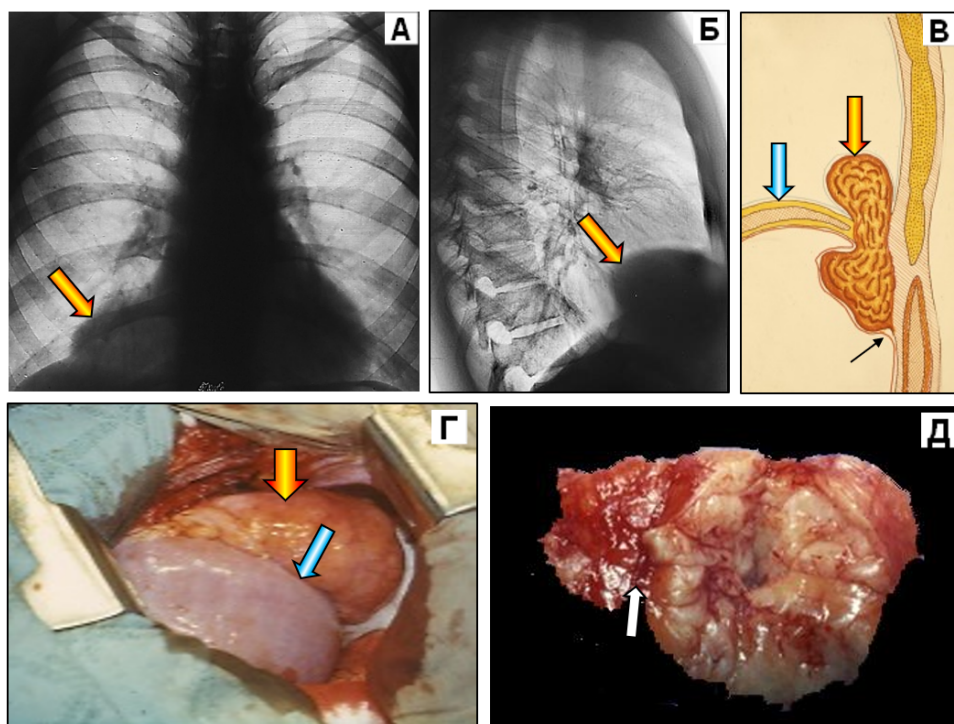


Рис. 10. Больной К., 37 лет. АМЛ справа. А – рентгенограмма ОГК в коронарной проекции. Б – рентгенограмма ОГК в правой боковой проекции. В – схема формирования АМЛ (по А.П. Колесову, А.Л. Избинскому). Жёлтая стрелка – липома, синяя стрелка – купол диафрагмы, чёрная тонкая стрелка – париетальная брюшина. Г – операционное поле (жёлтая стрелка – верхний полюс липомы, синяя стрелка – купол диафрагмы). Д – макропрепарат – резецированная часть грудного (наддиафрагмального) фрагмента АМЛ (белой стрелкой обозначена странгуляционная борозда).

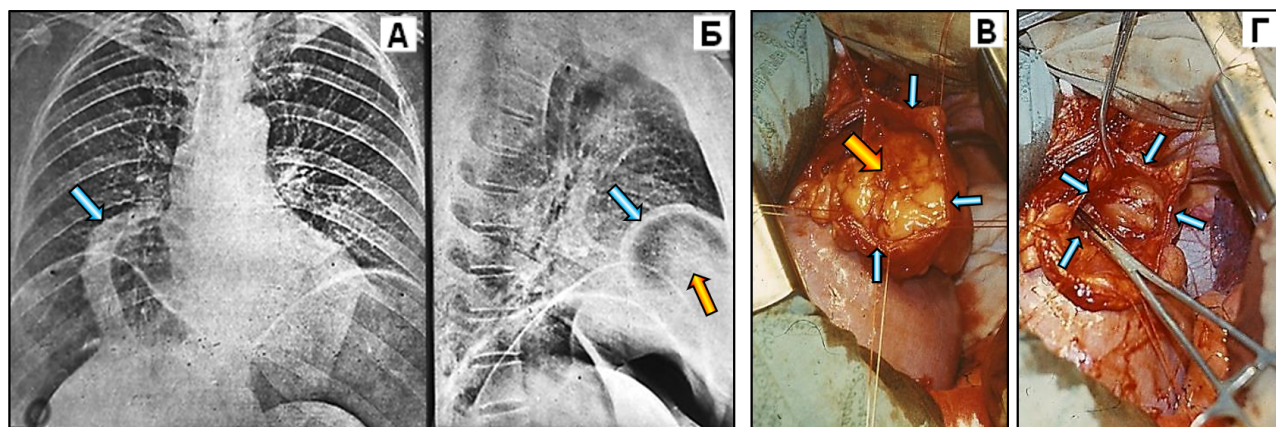


Рис. 11. Больной Ж., 27 лет. Грыжа Морганьи в правом кардиодиафрагмальном углу. А – рентгенограмма ОГК в коронарной проекции в условиях пневмоперитонеума, с газом в грыжевом мешке (стенка грыжевого мешка обозначена синей стрелкой). Б – рентгенограмма ОГК в правой боковой проекции – жировой комок (жёлтая стрелка), более плотный, чем окружающий воздух, смещается при натуживании живота. В – грыжевое содержимое (хорошо смещаемый губками корнцанга сальник, жёлтая стрелка), париетальная брюшина (стенка грыжевого мешка), фиксированная нитками, обозначена синими стрелками. Г – сальник не резецирован, а свободно погружён тампоном в брюшную полость с последующим прошиванием краёв брюшины.

Если имеется возможность проведения КТ-исследования с денситометрией, то плотность образования, выявляемого при КТ, характерна для жировой ткани и составляет от -50 до -150 НУ, в среднем -120 НУ.

В ситуации, когда грыжевым содержимым яв-

ляются петли тонкого кишечника, при наличии в них воздуха они хорошо регистрируются на рентгенограмме без всякого контрастирования (рис. 12А). Для убедительности можно применить пероральный приём бариевой взвеси (рис. 12Б).

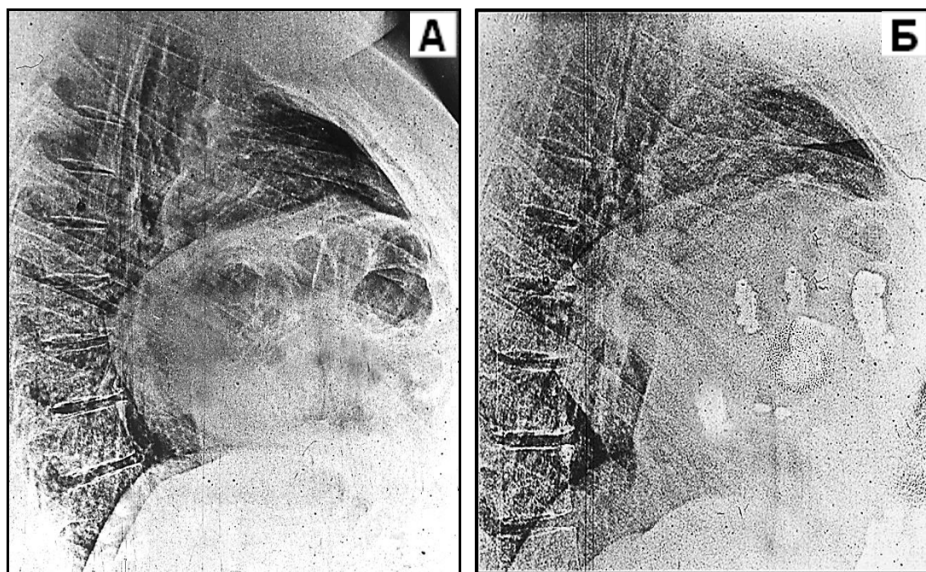


Рис. 12. Больной С., 44 года. Правосторонняя диафрагмальная грыжа Морганьи. Грыжевое содержимое – петли тонкого кишечника.

А – рентгенограмма ОГК в правой боковой проекции – в грыжевом мешке визуализируются заполненные воздухом петли кишечника.

Б – пероральное контрастирование. Следы контраста в петлях кишечника.

Презентация VII (рис. 13). Висцеральный отдел средостения – лимфаденопатия средостения.

Висцеральное (среднее) средостение содержит важные сосудистые и несосудистые структуры, включая сердце, крупные сосуды, лимфатические узлы и части пищевода и трахеи. Лимфаденопатия является наиболее частым процессом в висцеральном отделе средостения и может наблюдаться при самых разнообразных заболеваниях. Менее часто наблюдаемые образования включают дупликативные кисты передней рудиментарной кишки, новообразования и другие поражения, происходящие из трахеи и пищевода, параганглиомы, а также другие мезенхимальные опухоли. При расшифровке причины лимфаденопатии диагностический поиск должен строиться с учетом клинической ситуации (характер лимфаденопатии, наличие других симптомов, анамнестические сведения, характер изменений в периферической крови и др.). Используют несколько методов визуализации, включая рентгенографию ОГК,

КТ, МРТ [26]. Первоначально патологию висцерального отдела средостения можно обнаружить при рентгенографии ОГК. Образования средостения обычно проявляются фокальным или диффузным расширением контура средостения

КТ остается методом уверенного выявления и распознавания бессимптомной патологии, начальных и средней степени выраженности проявлений, обнаружения микро/макроскопического жира, кистозных компонентов, кальцификации, кровоизлияния и гиперваскуляризации. Обычно используется внутривенное йодсодержащее контрастное вещество, поскольку оно позволяет проанализировать сосудистые структуры [26].

Саркоидоз является частой причиной двустороннего увеличения внутригрудных лимфатических узлов и должен быть ведущим дифференциальным диагнозом при отсутствии известных злокачественных новообразований (рис. 13).

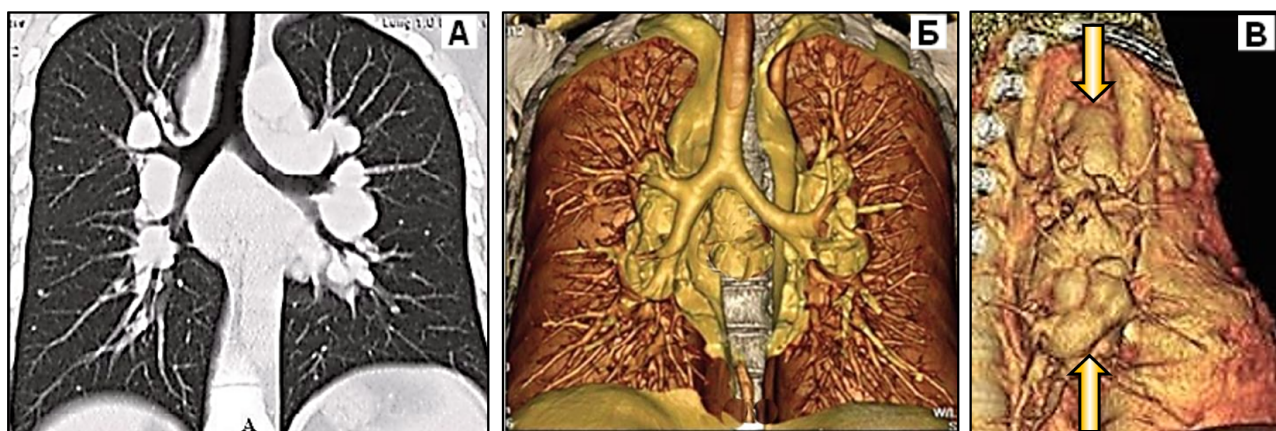


Рис. 13. Больной К., 32 лет. Медиастинальная форма саркоидоза. А – МПР, мягкотканное окно, коронарная проекция. Б – объёмный рендеринг в коронарной проекции. В – объёмный рендеринг в правой боковой проекции.

Заключение

Классическая, ранее предложенная [1] и получившая наибольшее распространение топографическая классификация отделов средостения на основе двух-проекционной рентгенографии ОГК и обновлённая при анализе аксиальных изображений на основе МСКТ (классификация ITMIG) позволяют осуществлять более уверенную диагностику и дифференциальную диагностику опухолевых и кистозных образований средостения. Некоторые образования средостения проявляются характерной рентгеносемиотикой, позволяющей идентифицировать их только с помощью визуализации. В то же время интеграционный подход с использованием клинической и визуализационной

информации позволяет решить проблему успешной диагностики уже на предварительных этапах и наметить дальнейшую стратегию оценки медиастинального поражения и лечения пациентов.

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. Felson B. Fundamentals of chest roentgenology. Philadelphia: Saunders, 1960. 301 p.
2. Лучевая диагностика: Учебник / под ред. Г.Е. Труфанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с. ISBN: 978-5-9704-3960-9
3. Fujimoto K., Hara M., Tomiyama N., Kusumoto M., Sakai F., Fujii Y. Proposal for a new mediastinal compartment classification of transverse plane images according to the Japanese association for research on the thymus (JART) general rules for the study of mediastinal tumors // *Oncol. Rep.* 2014. Vol.31, Iss.2. P.565–572. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2904>.
4. Carter B.W., Marom E.M., Detterbeck F.C. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians // *J. Thorac. Oncol.* 2014. Vol.9, Iss.9 (Suppl.2). P.S102–S109. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000294>
5. Carter B.W., Okumura M., Detterbeck F.C., Marom E.M. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for radiologists // *J. Thorac. Oncol.* 2014. Vol.9, Iss.9 (Suppl.2). P.S110–S118. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000295>
6. Nakazono T., Yamaguchi K., Egashira R., Takase Y., Nojiri J., Mizuguchi M., Irie H. CT-based mediastinal compartment classifications and differential diagnosis of mediastinal tumors // *Jpn. J. Radiol.* 2019. Vol.37, Iss.2. P.117–134. <https://doi.org/10.1007/s11604-018-0777-5>
7. Van Schil P.E., Heyman S. Invited commentary on "ITMIG classification of mediastinal compartments and multidisciplinary approach to mediastinal masses" // *Radiographics.* 2017. Vol.37, Iss.2. P.436–438. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160213>
8. Carter B.W., Benveniste M.F., Madan R., Godoy M.C., de Groot P.M., Truong M.T., Rosado-de-Christenson M.L., Marom E.M. ITMIG Classification of mediastinal compartments and multidisciplinary approach to mediastinal masses // *Radiographics.* 2017. Vol.37, Iss.2. P.413–436. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160095>
9. Mordant P., Le Pimpec-Barthes F., Riquet M. Neurogenic tumors of the mediastinum in adults // *Rev. Pneumol. Clin.* 2010. Vol.66, Iss.1. P.81–94. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2009.12.010>
10. Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Карселадзе А.И., Савелов Н.А., Ахмедов Б.Б. Нейрогенные опухоли средостения // *Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.* 2007. Т.18, №4. С.3–12.
11. Davidescu M., Motaş N., Bluoss C., Motaş C., Rus O., Horvat T. Neurogenic tumors of the posterior mediastinum // *Chirurgia (Bucur).* 2011. Vol.106, Iss.2. P.199–203.
12. Rodriguez E.F., Jones R., Miller D., Rodriguez F.J. Neurogenic tumors of the mediastinum // *Semin. Diagn. Pathol.* 2020. Vol.37, Iss.4. P.179–186. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.04.004>
13. Almeida P.T., Heller D. Anterior mediastinal mass. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. PMID: 31536215; Bookshelf ID: NBK546608
14. Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Малаев С.Г., Карселадзе А.И., Савелов Н.А. Новообразования вилочковой железы (обзор литературы) // *Сибирский онкологический журнал.* 2008. Т.19, №1. С.75–84.
15. Marom E.M. Advances in thymoma imaging // *J. Thorac. Imaging.* 2013. Vol.28, Iss.2. P.69–80. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e31828609a0>
16. Marom E.M. Imaging thymoma // *J. Thorac. Oncol.* 2010. Vol.5, Iss.10 (Suppl. 4). P.S296–S303. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f209ca>
17. Minervini F., Kocher G.J. When to suspect a thymoma: clinical point of view // *J. Thorac. Dis.* 2020. Vol.12, Iss.12. P.7613–7618. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-thym-05>
18. Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Карселадзе А.И., Савелов Н.А., Лактионов К.К., Ахмедов

- Б.Б. Опухоли вилочковой железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2008. Т.19, №1. С.47–58.
19. Feisal T.K., Prepageran N., Shahrizal T., Zulkiflee A.B. Unusual parapharyngeal lesion: aberrant thyroid gland // Singapore Med. J. 2008. Vol.49, №5. P.e137–e138.
20. Sinyagovskiy P., Abdalla M., Raja A., Abdelghani A. Spontaneous rupture of thymoma // Respir. Med. Case Rep. 2018. Vol.26. P.56–58. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.11.008>
21. Foroulis C.N., Rammos K.S., Sileli M.N., Papakonstantinou C. Primary intrathoracic goiter: a rare and potentially serious entity // Thyroid. 2009. Vol.19, Iss.3. P.213–218. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0222>
22. Walz P.C., Iwenofu O.H., Essig G.F. Ectopic mediastinal goiter successfully managed via cervical approach: case report and review of the literature // Head Neck. 2013. Vol.35, Iss.3. P.E94–E97. <https://doi.org/10.1002/hed.21920>
23. Shah B.C., Ravichand C.S., Juluri S., Agarwal A., Pramesh C.S., Mistry R.C. Ectopic thyroid cancer // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2007. Vol.13, Iss.2. P.122–124.
24. Knobel M. An overview of retrosternal goiter // J. Endocrinol. Invest. 2021. Vol.44, Iss.4. P.679–691. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01391-6>
25. Кузнецов И.Д., Розенштраух Л.С. Рентгенодиагностика опухолей средостения. М: Медицина, 1970. 240 с.
26. Bourgouin P.P., Madan R. Imaging of the middle and visceral mediastinum // Radiol. Clin. North Am. 2021. Vol.59, Iss.2. P.193–204. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.11.004>

REFERENCES

1. Felson B. Fundamentals of chest roentgenology. Philadelphia: Saunders; 1960.
2. Trufanov G.E., editor. [Diagnostic Radiology. Textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-3960-9
3. Fujimoto K., Hara M., Tomiyama N., Kusumoto M., Sakai F., Fujii Y. Proposal for a new mediastinal compartment classification of transverse plane images according to the Japanese association for research on the thymus (JART) general rules for the study of mediastinal tumors. *Oncol. Rep.* 2014; 31(2):565–572. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2904>
4. Carter B.W., Marom E.M., Detterbeck F.C. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for clinicians. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9(9 Suppl.2):S102–S109. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000294>
5. Carter B.W., Okumura M., Detterbeck F.C., Marom E.M. Approaching the patient with an anterior mediastinal mass: a guide for radiologists. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9(9 Suppl.2):S110–S118. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000295>
6. Nakazono T., Yamaguchi K., Egashira R., Takase Y., Nojiri J., Mizuguchi M., Irie H. CT-based mediastinal compartment classifications and differential diagnosis of mediastinal tumors. *Jpn. J. Radiol.* 2019; 37(2):117–134. <https://doi.org/10.1007/s11604-018-0777-5>
7. Van Schil P.E., Heyman S. Invited commentary on "ITMIG classification of mediastinal compartments and multidisciplinary approach to mediastinal masses". *Radiographics* 2017; 37(2):436–438. doi: 10.1148/rg.2017160213
8. Carter B.W., Benveniste M.F., Madan R., Godoy M.C., de Groot P.M., Truong M.T., Rosado-de-Christenson M.L., Marom E.M. ITMIG classification of mediastinal compartments and multidisciplinary approach to mediastinal masses. *Radiographics* 2017; 37(2):413–436. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160095>
9. Mordant P., Le Pimpec-Barthes F., Riquet M. Neurogenic tumors of the mediastinum in adults. *Rev. Pneumol. Clin.* 2010; 66(1):81–94. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2009.12.010>
10. Machaladze Z.O., Davydov M.I., Polotsky B.E., Karseladze A.I., Savelov N.A., Akhmedov B.B. [Neurogenic tumors of the mediastinum]. *Vestnik RONTs im. N.N.Blokhina RAMN* 2007; 18(4):3–12 (in Russian).
11. Davidescu M., Motaş N., Bluoss C., Motaş C., Rus O., Horvat T. [Neurogenic tumors of the posterior mediastinum]. *Chirurgia (Bucur)* 2011; 106(2):199–203 (in Romanian). PMID: 21698862
12. Rodriguez E.F., Jones R., Miller D., Rodriguez F.J. Neurogenic tumors of the mediastinum. *Semin. Diagn. Pathol.* 2020; 37(4):179–186. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2020.04.004>
13. Almeida P.T., Heller D. Anterior mediastinal mass. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 31536215; Bookshelf ID: NBK546608
14. Polotsky B.E., Machaladze Z.O., Davydov M.I., Malaev S.G., Karseladze A.I., Savelov N.A. [Thymus gland neoplasms (literature review)]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal* 2008; 19(1):75–84 (in Russian).
15. Marom E.M. Advances in thymoma imaging. *J. Thorac. Imaging* 2013; 28(2):69–80. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e31828609a0>
16. Marom E.M. Imaging thymoma. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5(10 Suppl.4):S296–S303. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f209ca>
17. Minervini F., Kocher G.J. When to suspect a thymoma: clinical point of view. *J. Thorac. Dis.* 2020; 12(12):7613–7618. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-thym-05>
18. Machaladze Z.O., Davydov M.I., Polotsky B.E., Karseladze A.I., Savelov N.A., Laktionov K.K., Akhmedov B.B. [Thymic tumors]. *Vestnik RONTs im. N.N.Blokhina RAMN* 2008; 19(1):47–58 (in Russian).
19. Feisal T.K., Prepageran N., Shahrizal T., Zulkiflee A.B. Unusual parapharyngeal lesion: aberrant thyroid gland.

Singapore Med. J. 2008;49(5):e137–e138. PMID: 18465039

20. Sinyagovskiy P., Abdalla M., Raja A., Abdelghani A. Spontaneous rupture of thymoma. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 26:56–58. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.11.008>

21. Foroulis C.N., Rammos K.S., Sileli M.N., Papakonstantinou C. Primary intrathoracic goiter: a rare and potentially serious entity. *Thyroid* 2009; 19(3):213–218. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0222>

22. Walz P.C., Iwenofu O.H., Essig G.F. Ectopic mediastinal goiter successfully managed via cervical approach: case report and review of the literature. *Head Neck* 2013; 35(3):E94–E97. <https://doi.org/10.1002/hed.21920>

23. Shah B.C., Ravichand C.S., Juluri S., Agarwal A., Pramesh C.S., Mistry R.C. Ectopic thyroid cancer. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 13(2):122–124. PMID: 17505421

24. Knobel M. An overview of retrosternal goiter. *J. Endocrinol. Invest.* 2021; 44(4):679–691. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01391-6>

25. Kuznetsov I.D., Rozenshtaukh L.S. [X-ray diagnostics of mediastinal tumors]. Moscow: Meditsina; 1970 (in Russian).

26. Bourgouin P.P., Madan R. Imaging of the middle and visceral mediastinum. *Radiol. Clin. North Am.* 2021; 59(2):193–204. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.11.004>

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

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

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

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:

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

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

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

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 12.05.2022
Принята к печати 27.05.2022

Received May 12, 2022
Accepted May 27, 2022

УДК 576.311.347:616.21-002

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-116-126

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.В.Кондратьева, Т.И.Виткина

*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. Хронические респираторные заболевания относятся к одним из наиболее распространенных типов неинфекционных заболеваний и являются важной проблемой современности. Индукция процессов окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии, которые лежат в основе патогенеза хронических заболеваний бронхолегочной системы, на клеточно-молекулярном уровне может быть детерминирована нарушением функционирования митохондрий. **Цель.** Настоящий обзор посвящен перспективам оценки функционального состояния митохондрий, как чувствительного показателя течения хронических респираторных заболеваний. **Результаты.** Проанализированы данные отечественных и зарубежных источников о важнейших параметрах функционирования митохондрий в норме и при хронической бронхолегочной патологии. Показано, что митохондрии проявляют высокую чувствительность к изменению как экзо-, так и эндогенного гомеостаза. Функциональные параметры митохондрий, уровень митохондриальных активных форм кислорода, митохондриальный мембранный потенциал и жирнокислотный состав мембран митохондрий могут быть использованы как диагностические и прогностические критерии при хронических респираторных заболеваниях. Данные, представленные в обзоре, свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований функционального состояния митохондрий при хронической бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальная дисфункция, митохондриальный мембранный потенциал, жирные кислоты, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, хронический бронхит.

FUNCTIONAL STATE OF MITOCHONDRIA IN CHRONIC RESPIRATORY DISEASES

E.V.Kondratyeva, T.I.Vitkina

*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. Chronic respiratory diseases are one of the most common types of non-communicable diseases and are an important problem of our time. The induction of oxidative stress, chronic inflammation and hypoxia, which underlie the pathogenesis of chronic diseases of the bronchopulmonary system, can be determined at the cellular and molecular level by impaired mitochondrial functioning. **Aim.** This review is devoted to the prospects for assessing the functional state of mitochondria as a fine indicator of the course of chronic respiratory diseases. **Results.** The data of domestic and foreign sources on the most important parameters of mitochondrial functioning in normal and chronic bronchopulmonary pathology were analyzed. It has been shown that mitochondria are highly sensitive to changes in both exogenous and endogenous homeostasis. Functional parameters of mitochondria, the level of mitochondrial reactive oxygen species, mitochondrial membrane potential, and fatty acid composition of mitochondrial membranes can be used as diagnostic and prognostic criteria for chronic respiratory diseases. The data presented in the review indicate the need for further studies of the functional state of mitochondria in chronic bronchopulmonary pathology.

Контактная информация

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Для цитирования:

Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Функциональное состояние митохондрий при хронических респираторных заболеваниях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.116–126. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-116-126

For citation:

Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. Functional state of mitochondria in chronic respiratory diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):116–126 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-116-126

Key words: mitochondria, mitochondrial dysfunction, mitochondrial membrane potential, fatty acids, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, chronic bronchitis.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения наиболее распространенными хроническими респираторными заболеваниями являются бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания легких и легочная гипертензия [1]. Хронические респираторные заболевания, как правило, имеют продолжительное течение и являются результатом воздействия комбинации генетических, физиологических, экологических и поведенческих факторов [2, 3].

В основе клеточно-молекулярных аспектов патогенеза хронических заболеваний бронхолегочной системы лежат процессы окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии [2, 3]. При обструктивных заболеваниях легких на фоне воспаления происходит образование активных форм кислорода (АФК) и запускается каскад реакций свободно-радикального окисления, в результате которых формируется окислительный стресс [4]. Индукция перечисленных патологических процессов на клеточно-молекулярном уровне может быть детерминирована нарушением функционирования митохондрий. Данные органеллы обеспечивают такие функции клетки как энергообеспечение, апоптоз и играют ключевую роль в важнейших регуляторных физиологических процессах, в том числе, в формировании приспособительных реакций организма [5, 6].

Количество и размер митохондрий в клетках значительно варьирует в зависимости от типа и функции клетки, а также в целом от организма [7, 8]. Существуют данные, что яйцеклетка содержит от 2000 до 20000 митохондрий, клетка печени – около 800 митохондрий, в то время как клетки костей содержат менее 400 митохондрий, а в эритроцитах их нет вообще [9]. При этом фактическое число митохондрий принято считать не самым важным параметром для изучения. Гораздо большее значение может иметь митохондриальный объем в соотношении с объемом клетки и общая площадь поверхности митохондриальных крист на клетку. Количество и морфология крист могут отражать реакцию митохондрий на энергетические потребности клетки. Сильно сложенные пластинчатые кристы с большой площадью поверхности обычно обнаруживаются в мышечных клетках и нейронах, где частота дыхания наибольшая. Поэтому изменения в морфологии митохондрий могут быть связаны с процессами клеточного дыхания [8]. Митохондрии играют важную роль в функционировании бронхолегочной системы. Количество митохондрий и их внутриклеточная организация, как и в других клетках организма, могут различаться в зависимости от энергетической потребности различных типов клеток дыхательных путей [10, 11]. Митохондрии способны регулировать выработку сурфактанта, управлять процессами клеточного старе-

ния, обеспечивать мукоцилиарную функцию и секрецию слизи [10, 11]. Митохондрии также играют решающую роль в легочном иммунометаболизме и ответе иммунных клеток, например, в альвеолярных макрофагах [11, 12]. Нарушение функционирования митохондрий в клетках бронхолегочной системы может иметь серьезные последствия для жизнедеятельности клеток, особенно для клеток с высокими энергетическими потребностями, включая клетки реснитчатого эпителия дыхательных путей и альвеолярные эпителиальные клетки II типа [10, 12].

Митохондрии являются важнейшим источником внутриклеточных АФК, образующихся при синтезе АТФ путем окислительного фосфорилирования. Митохондриальные активные формы кислорода (мтАФК) обеспечивают баланс между процессами системы антиоксидантной защиты [6]. МтАФК принимают участие во многих клеточных процессах, в том числе в клеточном цикле, авто- и митофагии, биогенезе митохондрий, а также в регуляции функционирования различных белков: ATF4, NF- κ B, митоген-активируемых киназ, внеклеточных сигнал-регулируемых киназ, c-Jun N-терминальных киназ, тирозинфосфатазы и др. [13–15]. Кроме регуляторной роли мтАФК выполняют проапоптотические функции, а также участвуют в других, повреждающих клетку, активностях, которые индуцируются нарушением функционирования митохондрий, и могут возникать при различных патологических состояниях [13]. Повышение уровня мтАФК может инициировать процессы, влияющие на функцию и целостность митохондрий [6]. Митохондрии также играют роль в адаптивном иммунном ответе лимфоцитов в паренхиме дыхательных путей и легких, в частности в функционировании иммунных клеток в легких, включая альвеолярные макрофаги, CD4+, CD8+ [16]. Митохондрии регулируют процессинг и презентацию антигена и локализуются в иммунных синапсах во время активации Т-клеток [17]. Митохондриальный метаболизм также поддерживает фенотип Т-клеток [18, 19]. Незаменимыми факторами для активации Т-клеток, их эффекторных функций и дифференциации могут являться мтАФК [13, 20, 21]. Разбалансированный ответ Т-хелперов (Th) 1 и Th 2 типа ассоциирован с хроническими воспалительными заболеваниями легких, такими как бронхиальная астма и хронический не-обструктивный бронхит [22–27].

Состав и форма внутренней и наружной мембран митохондрий существенно различаются. Несмотря на то, что и внутренняя, и наружная мембраны состоят преимущественно из белков и фосфолипидов, могут наблюдаться существенные отличия в составе данных компонентов – особенно в композиции жирных кислот (ЖК) фосфолипидов [9]. ЖК фосфолипидов внутренней мембраны митохондрий ненасыщены. Внутренняя

мембрана митохондрий содержит 19% фосфолипидов в виде кардиолипина, а внешняя мембрана содержит существенно меньше – 4%. Внутренняя мембрана митохондрий содержит очень мало холестерина (5,1 мкг/мг белка), внешняя мембрана содержит большее количество холестерина (30,1 мкг/мг белка), но меньшее, чем в плазматической мембране [9]. ЖК мембран митохондрий являются главным источником АТФ для митохондрий. Изменение жирнокислотного состава митохондриальных мембран может являться тонким критерием оценки изменения проницаемости внутренней мембраны митохондрий. При модификации композиции ЖК происходит реорганизация липидного состава мембран, что может приводить к нарушению функционирования митохондрий и апоптозу клеток. Многочисленные исследования о составе ЖК митохондрий при воздействии на организм внешних и внутренних факторов были проведены во Владивостокском филиале ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ [28–37]. Изучение воздействия микроразмерных токсикантов воздушной среды на состав ЖК митохондрий тромбоцитов показало существенные отличия композиции ЖК у лиц, проживающих в районах с высокой и низкой техногенной нагрузкой [30].

Маркером энергетического состояния клетки может являться митохондриальный мембранный потенциал (ММП). Он представляет собой разность электрохимических потенциалов матрикса митохондрий и внутриклеточной среды [35]. ММП играет важную роль в накоплении энергии во время процессов окислительного фосфорилирования [38]. В физиологических условиях электронная транспортная цепь является основной системой формирования ММП: при переносе электронов от комплекса I к комплексу IV происходит генерация ММП [39]. При нарушении функционирования электронной транспортной цепи поддерживающую функцию генерации ММП выполняет АТФ-синтаза, гидролизует АТФ, которая используется

для зарядки ММП [38]. В свою очередь, ММП формирует трансмембранный потенциал, который используется для образования АТФ. Стабилизация ММП является ключевым фактором, определяющим работу митохондрий, митохондриальную проницаемость, жизнеспособность, транспорт и другие важные клеточные функции [40]. В норме митохондрии сохраняют высокий мембранный потенциал, тогда как нарушение функции митохондрий может вызвать деполяризацию мембран и снижение ММП, что является признаком митохондриальной дисфункции и оказывает значительное влияние на формирование воспалительной реакции и клеточный апоптоз [41]. ММП может служить чувствительным индикатором, как прогрессирования течения заболевания, так и выявления воздействия на организм различных внешних и внутренних факторов [31–36]. Например, при обработке табачным раствором и табачным раствором с РМ 2,5 клетки бронхиального эпителия демонстрируют значительное снижение ММП по сравнению с контролем. При этом клетки бронхиального эпителия, обработанные табачным раствором с РМ 2,5 демонстрируют большую потерю ММП, чем клетки, обработанные обычным табачным раствором, что свидетельствует о большей чувствительности к частицам РМ 2,5 [41]. С другой стороны, исследования показывают, что при капельном внутривенном введении озонированного раствора наблюдается значимое увеличение уровня ММП [34].

Митохондриальная дисфункция быстро прогрессирует и может являться ключевым патологическим признаком, который проявляется на ранних этапах развития хронических заболеваний легких. Известно, что аномальное митохондриальное функционирование, включая метаболическое переключение, изменение митохондриального биогенеза и митофагии, нарушения митохондриальной передачи сигналов играют существенную роль в ряде заболеваний легких [16] (табл., рис.).

Таблица

Изменение функционального состояния митохондрий при хронических респираторных заболеваниях

Патология	Функциональные изменения митохондрий	Источники
Хроническая обструктивная болезнь легких	<ul style="list-style-type: none"> • Морфологические изменения: потеря крист, набухание, фрагментация • мтАФК: повышение уровня • ММП: снижение уровня • Жирнокислотный состав мембран митохондрий (мЖК): нарушение баланса в полиненасыщенных ЖК (ПНЖК): повышение уровня ПНЖК n-6, снижение ПНЖК n-3 	[6, 11, 31, 36, 46, 49, 50]
Бронхиальная астма	<ul style="list-style-type: none"> • Морфологические изменения: потеря крист, набухание • мтАФК: повышение уровня • ММП: снижение уровня • мЖК: снижение доли насыщенных ЖК, полиеновых ЖК, увеличение доли моноеновых ЖК 	[11, 30, 33, 54, 55, 56, 58]
Хронический необструктивный бронхит	<ul style="list-style-type: none"> • мЖК: значительное повышение содержания олеиновой кислоты, увеличение доли всех моноеновых кислот, снижение доли ПНЖК (арахидоновой, эйкозапентаеновой) 	[28, 29]

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день – полностью неизлечимая, прогрессирующая, часто диагностируемая на поздних стадиях, жизнеугрожающая патология. Одним из основных факторов риска развития ХОБЛ является курение [3, 42]. Функциональное состояние митохондрий может служить чувствительным показателем для диагностики и прогноза прогрессирования заболевания [35]. Показано, что митохондриальная дисфункция запускает множественные клеточные процессы, которые играют центральную роль в патогенезе ХОБЛ [10, 16]. Кроме того установлено, что митохондриальная дисфункция является ключевым механизмом, лежащим в основе патогенеза некоторых заболеваний легких, связанных с курением, включая ХОБЛ [10, 16, 43]. Морфологические изменения митохондрий эпителиальных клеток дыхательных путей у лиц с ХОБЛ и в эксперименте на лабораторных животных были описаны при воздействии табачного дыма [43–47]. В клетках альвеолярного эпителия II типа у больных ХОБЛ наблюдаются аномалии морфологии митохондрий, включая потерю крист, набухание и фрагментацию [11, 44, 45, 48]. *In vitro* длительное воздействие экстракта сигаретного дыма на культивируемые эпителиальные клетки дыхательных путей человека приводит к сходным митохондриальным изменениям [11, 44, 45]. В митохондриях, выделенных из биоптатов бронхов лиц с ХОБЛ, наблюдается повышенный уровень мтАФК по сравнению со здоровыми никогда не курившими лицами и бывшими курильщиками [6]. Клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей пациентов с ХОБЛ имеют сниженный уровень ММП, АТФ и повы-

шенный уровень мтАФК по сравнению со здоровыми людьми [49]. Неспособность удалять мтАФК приводит к митохондриальной дисфункции. Показано, что в эпителиальных клетках дыхательных путей, подвергшихся воздействию табачного дыма, наблюдалось снижение уровня АТФ и ММП [47]. Кроме того, воздействие табачного дыма приводит к фрагментации митохондрий, ветвлению и уменьшению крист, повышению уровней IL-1 β , IL-6 и CXCL8, которые связаны с признаками старения [44, 45]. Снижение ММП наблюдается в митохондриях, выделенных из биоптатов бронхов больных ХОБЛ, по сравнению со здоровыми никогда не курившими лицами и бывшими курильщиками [6]. При обработке эпителиальных клеток 10% концентратом сигаретного экстракта уровень ММП и АТФ значительно снижается, тогда как продукция мтАФК и апоптоз повышаются [50]. Установлена зависимость между степенью тяжести ХОБЛ и уровнем ММП: чем выше тяжесть заболевания, тем ниже уровень ММП, что свидетельствует о наличии связи между развитием клеточной гипоксии у лиц с ХОБЛ и митохондриальной дисфункцией [36]. Жирнокислотный состав мембран митохондрий клеток периферической крови может позволить оценить основные признаки митохондриальной дисфункции у лиц с ХОБЛ. При ХОБЛ наблюдается дефицит насыщенных ЖК, что свидетельствует об энергетическом дисбалансе клетки и может приводить к развитию митохондриальной дисфункции. При этом происходит нарушение баланса и в ПНЖК: повышение уровня ПНЖК n-6 и снижение ПНЖК n-3 (табл.) [33].

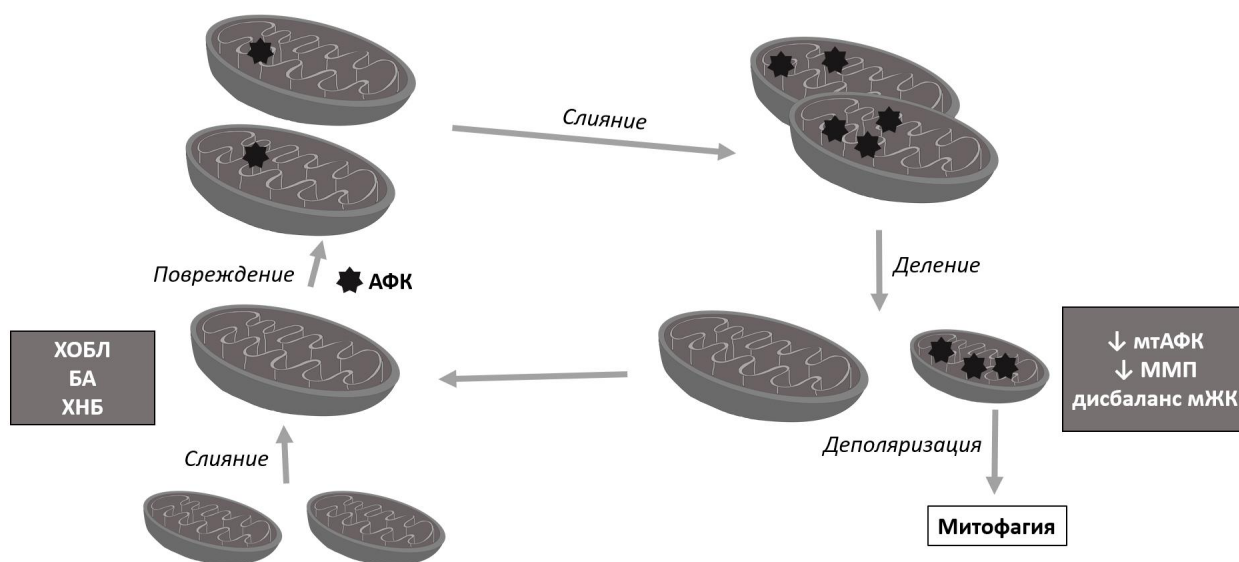


Рис. Митохондриальная дисфункция при хронических респираторных заболеваниях.

Наравне с ХОБЛ бронхиальная астма (БА) остается актуальной проблемой пульмонологии [2, 51], однако многие патогенетические вопросы, в частности функционирование митохондрий при данной патологии, остаются нерешенными [30]. В экспериментальных моделях БА наблюдались морфологические изменения митохондрий, такие как потеря крист и набухание [11, 52, 53]. Показано, что изменения митохондриальной структуры при БА могут быть ассоциированы с IL-4-зависимым путем, что указывает на потенциальное участие Т-лимфоцитов, активированных тучных клеток и базофилов в изменениях митохондриальной морфологии при этой патологии [11, 53]. Однако задействованный молекулярный механизм остается неясным. ММП и мтАФК участвуют в процессах межклеточного транспорта в дыхательных путях лиц с БА [54]. Продукция мтАФК повышается в венозной крови лиц с тяжелой астмой по сравнению с контрольной группой [55]. В эксперименте на животных установлено, что соотношение количества митохондрий и уровня ММП значительно ниже у группы с моделью астмы по сравнению с контрольной группой [56]. Кроме того, было показано, что фибробласты лиц с тяжелой астмой имеют сниженный уровень ММП [57]. При контролируемой БА происходит снижение ММП клеток крови, что свидетельствует о нарушении энергетического баланса и снижении дыхательной активности клеток, что может приводить к развитию гипоксии и апоптозу клеток. Механизм снижения ММП у лиц с БА может быть связан с нарушением структуры митохондриальных мембран и изменением качественного и количественного состава ЖК: происходит снижение доли насыщенных ЖК, полиеновых ЖК и увеличение доли моноеновых ЖК. Вследствие нарушения соотношения ЖК наблюдается нарушение проницаемости мембран митохондрий и развитие митохондриальной дисфункции (табл.) [30, 33].

Хронический необструктивный бронхит (ХНБ) – заболевание, сопровождающееся хронической бронхиальной гиперсекрецией, которая клинически обычно проявляется как продуктивный кашель [58]. В митохондриях клеток периферической крови лиц с ХНБ

происходят существенные изменения в жирнокислотном составе мембран: значительное повышение содержания олеиновой кислоты, увеличение доли всех моноеновых кислот, снижение доли ПНЖК (арахиновой, эйкозапентаеновой) по сравнению со здоровыми лицами. Нарушение липидного состава мембран митохондрий при ХНБ свидетельствует о формировании митохондриальной дисфункции как фактора развития патологических состояний, таких как клеточная гипоксия, окислительный стресс. Данные изменения могут являться следствием активации компенсаторных реакций организма или развития патологического процесса (табл.) [28, 29].

Таким образом, в соответствии с результатами актуальных исследований по проблематике митохондриальной дисфункции, функциональное состояние митохондрий определяется рядом параметров, в том числе уровнем мтАФК, уровнем ММП, жирнокислотным составом мембран митохондрий. В рамках настоящего обзора рассмотрена возможность использования данных показателей в качестве диагностических и прогностических критериев при хронических респираторных заболеваниях. Несмотря на то, что в основе хронических респираторных заболеваний лежат процессы окислительного стресса, хронического воспаления и гипоксии, механизмы их формирования имеют существенные отличия и требуют дальнейшего изучения. Комплексная оценка параметров митохондрий при ХОБЛ, БА, ХНБ могут служить тонкими критериями для выявления характера течения этих хронических респираторных заболеваний.

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. WHO. Chronic respiratory diseases (asthma, COPD). 15 July 2019. <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/chronic-respiratory-diseases>
2. Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. <http://www.ginasthma.org>
3. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021. <http://www.goldcopd.org>
4. Прозоровская Ю.И., Костюшок Н.Я., Голубцова Г.А., Павлюченко И.И., Гусарук Л.Р. Особенности метаболических сдвигов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких различного фенотипа // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. №8-2(110). С.123–129. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.060>
5. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics // Oxid. Med. Cell. Longev. 2021. Vol.2021. Article number: 5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>
6. Haji G., Wiegman C.H., Michaeloudes C., Patel M.S., Curtis K., Bhavsar P., Polkey M.I., Adcock I.M., Chung K.F.

Mitochondrial dysfunction in airways and quadriceps muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2020. Vol.21, Iss.1. Article number: 262. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01527-5>

7. Mitochondrial Medicine. Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy / ed. by A.Gvozdičková. Springer, 2008. 446 p. ISBN: 978-1-4020-6714-3

8. Scheffler I.E. Mitochondria. 2nd ed. NY: A John Wiley & Sons Inc., 2008. 480 p. ISBN: 978-0-470-04073-7

9. Mitochondria in Health and Disease. 1st ed. / ed. by C.D.Berdanier. Boca Raton: Taylor and Francis CRC Press, 2005. 640 p. ISBN: 0-8247-5442-5

10. Aghapour M., Remels A.H.V., Pouwels S.D., Bruder D., Hiemstra P.S., Cloonan S.M., Heijink I.H. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020. Vol.318, Iss.1. P.149–164. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00329.2019>

11. Caldeira D.A.F., Weiss D.J., Rocco P.R.M., Silva P.L., Cruz F.F. Mitochondria in Focus: From Function to Therapeutic Strategies in Chronic Lung Diseases // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number: 782074. doi: 10.3389/fimmu.2021.782074

12. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P., Trian T., Barnes P.J. Mitochondrial Dysfunction in Lung Ageing and Disease // *Eur. Respir. Rev.* 2020. Vol.29, Iss.157. Article number: 200165. <https://doi.org/10.1183/16000617.0165-2020>

13. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старкова Н.Н., Старков А.А. От метаболизма к иммунитету: АФК и другие сигналы // *Биохимия.* 2020. Т.85. №12. С.1939–1960. <https://doi.org/10.31857/S0320972520120167>

14. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release // *Physiol. Rev.* 2014. Vol.94, Iss.3. P.909–950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>

15. Dard L., Blanchard W., Hubert C., Lacombe D., Rossignol R. Mitochondrial functions and rare diseases // *Mol. Aspects Med.* 2020. Vol.71. Article number: 100842. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.100842>

16. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease // *J. Clin. Invest.* 2016. Vol.126, Iss.3. P.809–820. <https://doi.org/10.1172/JCI81113>

17. Sena L.A., Li S., Jairaman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildeman D.A., Wang C.R., Schumacker P.T., Licht J.D., Perlman H., Bryce P.J., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling // *Immunity.* 2013. Vol.38, Iss.2. P.225–236. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.020>

18. Okoye I., Wang L., Pallmer K., Richter K., Ichimura T., Haas R., Crouse J., Choi O., Heathcote D., Lovo E., Mauro C., Abdi R., Oxenius A., Rutschmann S., Ashton-Rickardt P.G. The protein LEM promotes CD8⁺ T cell immunity through effects on mitochondrial respiration // *Science.* 2015. Vol.348, Iss.6238. P.995–1001. <https://doi.org/10.1126/science.aaa7516>

19. Berod L., Friedrich C., Nandan A., Freitag J., Hagemann S., Harmrolfs K., Sandouk A., Hesse C., Castro C.N., Bähre H., Tschirner S.K., Gorinski N., Gohmert M., Mayer C.T., Huehn J., Ponimaskin E., Abraham W.R., Müller R., Lochner M., Sparwasser T. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells // *Nat. Med.* 2014. Vol.20, Iss.11. P.1327–1333. <https://doi.org/10.1038/nm.3704>

20. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity // *Immunity.* 2015. Vol.42, Iss.3. P.406–417. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>

21. Gill T., Levine A.D. Mitochondria-derived hydrogen peroxide selectively enhances T cell receptor-initiated signal transduction // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol.288, Iss.36. P.26246–26255. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.476895>

22. Chodaczek G., Bacsi A., Dharajiya N., Sur S., Hazra T.K., Boldogh I. Ragweed pollen-mediated IgE-independent release of biogenic amines from mast cells via induction of mitochondrial dysfunction // *Mol. Immunol.* 2009. Vol.46, Iss.13. P.2505–2514. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.05.023>

23. Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Кнышова В.В., Юренко А.В., Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Особенности иммунного ответа при фенотипах хронической обструктивной болезни // *Медицинская иммунология.* 2022. Т.24, №1. С.109–120. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOI-2321>

24. Sidletskaya K.A., Vitkina T.I., Denisenko Y.K., Mineeva E.E. Role of Toll-Like Receptor 2 in Regulation of T-Helper Immune Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Can. Respir. J.* 2021. Vol.2021. Article number: 5596095. <https://doi.org/10.1155/2021/5596095>

25. Vitkina T., Sidletskaya K., Denisenko Y. Expression of CD282+/CD284+ on blood granulocytes and its relationship to cytokine status in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J. Supplement.* 2021. Vol.58, Iss.S65. PA3423.

26. Калинина Е.П., Виткина Т.И., Кнышова В.В., Федосеева Е.А., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Клинико-иммунологическое сопоставление при Th-зависимых механизмах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинская иммунология.* 2018. Т.20, №6. С.855–864. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-855-864>

27. Kalinina E., Denisenko Y., Vitkina T., Lobanova E., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Gvozdenko T., Knyshova V., Nazarenko A. The Mechanisms of the Regulation of Immune Response in Patients with Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma // *Can. Respir. J.* 2016. Vol. 2016. Article number: 4503267.

<https://doi.org/10.1155/2016/4503267>

28. Денисенко Ю.К., Виткина Т.И., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Назаренко А.В. Модификация состава жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов у больных хроническим необструктивным бронхитом // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №2(56). С. 59-61. URL: <http://yadi.sk/d/OzhZjB18SaPYj>
29. Денисенко Ю.К., Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Борщев П.В. Спектр жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов больных хроническим необструктивным бронхитом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып.50. С.34–38.
30. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Бочарова Н.В. Состав жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронических заболеваниях органов дыхания // Клиническая медицина. 2018. Т.96, №4. С.343–347. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>
31. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Жукова Н.В. К вопросу о митохондриальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.60. С.28–33. <https://doi.org/10.12737/20048>
32. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Жукова Н.В., Гвозденко Т.А., Кнышова В.В. Ответная реакция митохондрий тромбоцитов и лейкоцитов здоровых людей на воздействие микрочастиц атмосферного воздуха // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019. Т.105, №1. С.111–120. <https://doi.org/10.1134/S0869813919010023>
33. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Антонюк М.В., Кнышова В.В., Минеева Е.Е. Морфофункциональное состояние митохондрий клеток крови при бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2015. Т.93, №10. С.47–51.
34. Кондратьева Е.В., Лобанова Е.Г. Влияние озона на мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов // Медицинский альманах. 2013. №3(27). С.58–59. EDN: RHDCZZ
35. Лобанова Е.Г., Кондратьева Е.В. Определение мембранного потенциала митохондрий в лейкоцитарной взвеси методом флуоресцентной спектроскопии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т.157, №2. С.258–261.
36. Лобанова Е.Г., Кондратьева Е.В., Минеева Е.Е., Караман Ю.К. Мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. №6. С.13–16.
37. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport resident // Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. Vol. 2015. Article number: 412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>
38. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Pevzner I.B., Jankauskas S.S., Babenko V.A., Zorov S.D., Balakireva A.V., Juhaszova M., Sollott S.J., Zorov D.B. Mitochondrial membrane potential // Anal. Biochem. 2018. Vol.552. P.50–59. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.07.009>
39. Teodoro J., Palmeira C.M., Rolo A.P. Mitochondrial Membrane Potential ($\Delta\Psi$) Fluctuations Associated with the Metabolic States of Mitochondria // Methods Mol. Biol. 2018. Vol.1782. Article number: 109–119. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-382-0_6
40. Bagkos G., Koufopoulos K., Piperi C. A new model for mitochondrial membrane potential production and storage // Med. Hypotheses. 2014. Vol.83, Iss.2. P.175–181. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.05.001>
41. Zhou T., Hu Y., Wang Y., Sun C., Zhong Y., Liao J., Wang G. Fine particulate matter (PM_{2.5}) aggravates apoptosis of cigarette-inflamed bronchial epithelium in vivo and vitro // Environ. Pollut. 2019. Vol.248. P.1–9. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.11.054>
42. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 94 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2
43. Tulen C.B.M., Snow S.J., Leermakers P.A., Kodavanti U.P., van Schooten F.J., Opperhuizen A., Remels A.H.V. Acrolein inhalation acutely affects the regulation of mitochondrial metabolism in rat lung // Toxicology. 2022. Vol.469. Article number: 153129. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153129>
44. Hara H., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Takasaka N., Yoshii Y., Wakui H., Kojima J., Shimizu K., Numata T., Kawaiishi M., Kamiya N., Odaka M., Morikawa T., Kaneko Y., Nakayama K., Kuwano K. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2013. Vol.305, Iss.10. P.L737–746. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00146.2013>
45. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M., Kol A., de Bruin H.G., Jafari S., Dijk F., Kalicharan D., Kelders M., Gosker H.R., Ten Hacken N.H., van der Want J.J., van Oosterhout A.J., Heijink I.H. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells // Respir. Res. 2013. Vol.14, Iss.1. Article number: 97. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-97>
46. Ahmad T., Sundar I.K., Lerner C.A., Gerloff J., Tormos A.M., Yao H., Rahman I. Impaired mitophagy leads to cig-

arete smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease // *FASEB J.* 2015. Vol.29, Iss.7. P.2912–2929. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268276>

47. Mao J., Li Y., Li S., Li J., Tian Y., Feng S., Liu X., Bian Q., Li J., Hu Y., Zhang L., Ji H. Bufei Jianpi Granules Reduce Quadriceps Muscular Cell Apoptosis by Improving Mitochondrial Function in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2019. Vol.2019. Article number: 1216305. <https://doi.org/10.1155/2019/1216305>

48. Kosmider B., Lin C.R., Karim L., Tomar D., Vlasenko L., Marchetti N., Bolla S., Madesh M., Criner G.J., Bahmed K. Mitochondrial dysfunction in human primary alveolar type II cells in emphysema // *EBioMedicine.* 2019. Vol.46. P.305–316. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.063>

49. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. COPD MAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol.136, Iss.3. P.769–780. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>

50. Wu K., Luan G., Xu Y., Shen S., Qian S., Zhu Z., Zhang X., Yin S., Ye J. Cigarette smoke extract increases mitochondrial membrane permeability through activation of adenine nucleotide translocator (ANT) in lung epithelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020. Vol. 525, Iss.3. P.733–739. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.160>

51. Бронхиальная астма. Федеральные клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 114 с. URL: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf

52. Li M., Shang Y-X. Ultrastructural Changes in Rat Airway Epithelium in Asthmatic Airway Remodeling // *Pathol. Res. Pract.* 2014. Vol.210, Iss.12. P.1038–1042. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.03.010>

53. Mabalirajan U., Dinda A.K., Kumar S., Roshan R., Gupta P., Sharma S.K., Ghosh B. Mitochondrial structural changes and dysfunction are associated with experimental allergic asthma // *J. Immunol.* 2008. Vol.181, Iss.5. P.3540–3548. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3540>

54. Hough K.P., Trevor J.L., Strenkowski J.G., Wang Y., Chacko B.K., Tousif S., Chanda D., Steele C., Antony V.B., Dokland T., Ouyang X., Zhang J., Duncan S.R., Thannickal V.J., Darley-Usmar V.M., Deshane J.S. Exosomal transfer of mitochondria from airway myeloid-derived regulatory cells to T cells // *Redox Biol.* 2018. Vol.18. P.54–64. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.06.009>

55. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial Function in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Is Enhanced, Together with Increased Reactive Oxygen Species, in Severe Asthmatic Patients in Exacerbation // *J. Clin. Med.* 2019. Vol.8, Iss.10. Article number: 1613. <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>

56. Liu H., Tao S., Ma H., Jin J., Jing J., Yao L., Ma X., Li F. Functional changes of airway epithelial cells and mitochondria in rat models of asthenic lung and phlegm blocking combined with cough variant asthma // *Exp. Ther. Med.* 2018. Vol.16, Iss.6. P.5021–5024. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6863>

57. Ramakrishnan R.K., Bajbouj K., Hachim M.Y., Mogas A.K., Mahboub B., Olivenstein R., Hamoudi R., Halwani R., Hamid Q. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients // *PLoS One.* 2020. Vol.15, Iss.11. Article number: e0242695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242695>

58. Хронический бронхит. Клинические рекомендации (утв. Минздравом России). М., 2021. 42 с. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_393821/

REFERENCES

1. WHO. Chronic respiratory diseases (asthma, COPD). 15 July 2019. Available at: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/chronic-respiratory-diseases>

2. Global initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. Available at: <http://www.ginasthma.org>

3. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021. Available at: <http://www.goldcopd.org>

4. Prozorovskaya Yu.I., Kostyushok N.Ya., Golubtsova G.A., Pavlyuchenko I.I., Gusaruk L.R. [Aspects of metabolic shifts in patients with chronic obstructive pulmonary disease of various phenotypes]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal* 2021; (8-2):123–129 (in Russian). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.110.8.060>

5. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021; 2021: 5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>

6. Haji G., Wiegman C.H., Michaeloudes C., Patel M.S., Curtis K., Bhavsar P., Polkey M.I., Adcock I.M., Chung K.F. Mitochondrial dysfunction in airways and quadriceps muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2020; 21(1):262. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01527-5>
7. Gvozdjaková A., editor. Mitochondrial Medicine. Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy. Springer; 2008. ISBN: 978-1-4020-6714-3
8. Scheffler I.E. Mitochondria. 2nd ed. NY: A John Wiley & Sons Inc.; 2008. ISBN: 978-0-470-04073-7
9. Berdanier C.D., editor. Mitochondria in Health and Disease. 1st ed. Boca Raton: Taylor and Francis CRC Press; 2005. ISBN: 0-8247-5442-5
10. Aghapour M., Remels A.H.V., Pouwels S.D., Bruder D., Hiemstra P.S., Cloonan S.M., Heijink I.H. Mitochondria: at the crossroads of regulating lung epithelial cell function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 318(1):L149–L164. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00329.2019>
11. Caldeira D.A.F., Weiss D.J., Rocco P.R.M., Silva P.L., Cruz F.F. Mitochondria in Focus: From Function to Therapeutic Strategies in Chronic Lung Diseases. *Front. Immunol.* 2021; 12: 782074. doi: 10.3389/fimmu.2021.782074
12. Cloonan S.M., Kim K., Esteves P., Trian T., Barnes P.J. Mitochondrial Dysfunction in Lung Ageing and Disease. *Eur. Respir. Rev.* 2020; 29(157): 200165 <https://doi.org/10.1183/16000617.0165-2020>
13. Andreyev A.Y., Kushnareva Y.E., Starkova N.N., Starkov A.A. Metabolic ROS signaling: to immunity and beyond. *Biochemistry (Mosc.)*. 2020; 85(12):1650–1667 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0006297920120160>
14. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS induced ROS release. *Physiol. Rev.* 2014; 94(3):909–950. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2013>
15. Dard L., Blanchard W., Hubert C., Lacombe D., Rossignol R. Mitochondrial functions and rare diseases. *Mol. Aspects Med.* 2020; 71:100842. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.100842>
16. Cloonan S.M., Choi A.M. Mitochondria in lung disease. *J. Clin. Invest.* 2016; 126(3):809–820. <https://doi.org/10.1172/JCI81113>
17. Sena L.A., Li S., Jairaman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildeman D.A., Wang C.R., Schumacker P.T., Licht J.D., Perlman H., Bryce P.J., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity* 2013; 38(2):225–236. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.020>
18. Okoye I., Wang L., Pallmer K., Richter K., Ichimura T., Haas R., Crouse J., Choi O., Heathcote D., Lovo E., Mauro C., Abdi R., Oxenius A., Rutschmann S., Ashton-Rickardt P.G. The protein LEM promotes CD8⁺ T cell immunity through effects on mitochondrial respiration. *Science* 2015; 348(6238):995–1001. <https://doi.org/10.1126/science.aaa7516>
19. Berod L., Friedrich C., Nandan A., Freitag J., Hagemann S., Harmrolfs K., Sandouk A., Hesse C., Castro C.N., Bähre H., Tschirner S.K., Gorinski N., Gohmert M., Mayer C.T., Huehn J., Ponimaskin E., Abraham W.R., Müller R., Lochner M., Sparwasser T. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells. *Nat. Med.* 2014; 20(11):1327–1333. <https://doi.org/10.1038/nm.3704>
20. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity* 2015; 42(3):406–417. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>
21. Gill T., Levine A.D. Mitochondria-derived hydrogen peroxide selectively enhances T cell receptor-initiated signal transduction. *J. Biol. Chem.* 2013; 288(36):26246–26255. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.476895>
22. Chodaczek G., Bacsí A., Dharajiya N., Sur S., Hazra T.K., Boldogh I. Ragweed pollen-mediated IgE-independent release of biogenic amines from mast cells via induction of mitochondrial dysfunction. *Mol. Immunol.* 2009; 46(13):2505–2514. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.05.023>
23. Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Knysheva V.V., Urenko A.V., Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. [Features of immune response in different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease]. *Medical Immunology (Russia)* 2022; 24(1):109–120 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-FOI-2321>
24. Sidletskaya K.A., Vitkina T.I., Denisenko Y.K., Mineeva E.E. Role of Toll-Like Receptor 2 in Regulation of T-Helper Immune Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Can. Respir. J.* 2021; 2021:5596095. <https://doi.org/10.1155/2021/5596095>
25. Vitkina T., Sidletskaya K., Denisenko Y. Expression of CD282+/CD284+ on blood granulocytes and its relationship to cytokine status in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2021; 58(S65):PA3423.
26. Kalinina E.P., Vitkina T.I., Knysheva V.V., Fedoseeva E.A., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. [Clinical and immunological comparisons in Th-dependent immune response mechanisms among patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Medical Immunology (Russia)* 2018; 20(6):855–864 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-855-864>
27. Kalinina E., Denisenko Y., Vitkina T., Lobanova E., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Gvozdenko T., Knysheva V., Nazarenko A. The Mechanisms of the Regulation of Immune Response in Patients with Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma. *Can. Respir. J.* 2016; 2016:4503267. <https://doi.org/10.1155/2016/4503267>
28. Denisenko Y.K., Vitkina T.I., Kondratyeva E.V., Zhukova N.V., Nazarenko A.V. [Modification of the composition

of fatty acids in membranes of mitochondria of platelets in patients with chronic non-obstructive bronchitis]. *Health. Medical Ecology. Science* 2014; 2(56):59–61 (in Russian). Available at: <http://yadi.sk/d/OzhZjBl8SaPYj>

29. Denisenko Yu.K., Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Kondrat'eva E.V., Zhukova N.V., Borshchev P.V. [Fatty acid spectrum of mitochondrial thrombocytes membranes in patients with chronic non-obstructive bronchitis]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; (50):34–38 (in Russian).

30. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Bocharova N.V. [The fatty acid composition of the mitochondrial membranes of platelets in chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaja meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)* 2018; 96(4):343–347 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-4-343-347>

31. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Zhukova N.V. [Mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (60):28–33 (in Russian).

32. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Zhukova N.V., Gvozdenko T.A., Knyshova V.V. [The response of platelet and leukocyte mitochondria of healthy residents on the impact of atmospheric microparticles]. *Russian Journal of Physiology* 2019; 105(1):111–120 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0869813919010023>

33. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Kondrat'eva E.V., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Knyshova V.V., Mineeva E.E. [Morpho-functional characteristics of blood cell mitochondria in bronchial asthma]. *Klin. Med. (Mosk)* 2015; 93(10):47–51 (in Russian). PMID: 26964466

34. Kondratieva E.V., Lobanova E.G. [The influence of ozone on the membrane potential of mitochondria of thrombocytes]. *Medical Almanac* 2013; (3):58–59 (in Russian).

35. Lobanova E.G., Kondrat'eva E.V. Measurement of mitochondrial membrane potential in leukocyte suspension by fluorescent spectroscopy. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 157(2):288–290. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2547-4>

36. Lobanova E.G., Kondratiyeva E.V., Mineeva E.E., Karaman Yu.K. [The membrane potential of mitochondria of thrombocytes in patients with chronic obstructive disease of lungs]. *Klin. Lab. Diagn.* 2014; (6):13–16 (in Russian). PMID: 25335394

37. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of atmospheric microparticles on the development of oxidative stress in healthy city/industrial seaport resident. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:412173. doi 10.1155/2015/412173

38. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Pevzner I.B., Jankauskas S.S., Babenko V.A., Zorov S.D., Balakireva A.V., Juhaszova M., Sollott S.J., Zorov D.B. Mitochondrial membrane potential. *Anal. Biochem.* 2018; 552:50–59. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.07.009>

39. Teodoro J., Palmeira C.M., Rolo A.P. Mitochondrial Membrane Potential ($\Delta\Psi$) Fluctuations Associated with the Metabolic States of Mitochondria. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1782:109–119. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-382-0_6

40. Bagkos G., Koufopoulos K., Piperi C. A new model for mitochondrial membrane potential production and storage. *Med. Hypotheses* 2014; 83(2):175–181. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.05.001>

41. Zhou T., Hu Y., Wang Y., Sun C., Zhong Y., Liao J., Wang G. Fine particulate matter (PM_{2.5}) aggravates apoptosis of cigarette-inflamed bronchial epithelium in vivo and vitro. *Environ. Pollut.* 2019; 248:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.11.054>

42. [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/603_2

43. Tulen C.B.M., Snow S.J., Leermakers P.A., Kodavanti U.P., van Schooten F.J., Opperhuizen A., Remels A.H.V. Acrolein inhalation acutely affects the regulation of mitochondrial metabolism in rat lung. *Toxicology* 2022; 469:153129. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153129>

44. Hara H., Araya J., Ito S., Kobayashi K., Takasaka N., Yoshii Y., Wakui H., Kojima J., Shimizu K., Numata T., Kawaishi M., Kamiya N., Odaka M., Morikawa T., Kaneko Y., Nakayama K., Kuwano K. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2013; 305(10):L737–746. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00146.2013>

45. Hoffmann R.F., Zarrintan S., Brandenburg S.M., Kol A., de Bruin H.G., Jafari S., Dijk F., Kalicharan D., Kelders M., Gosker H.R., Ten Hacken N.H., van der Want J.J., van Oosterhout A.J., Heijink I.H. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells. *Respir. Res.* 2013; 14(1):97. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-97>

46. Ahmad T., Sundar I.K., Lerner C.A., Gerloff J., Tormos A.M., Yao H., Rahman I. Impaired mitophagy leads to cigarette smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease. *FASEB J.* 2015; 29(7):2912–2929. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268276>

47. Mao J., Li Y., Li S., Li J., Tian Y., Feng S., Liu X., Bian Q., Li J., Hu Y., Zhang L., Ji H. Bufei Jianpi Granules Reduce Quadriceps Muscular Cell Apoptosis by Improving Mitochondrial Function in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2019; 2019:1216305. <https://doi.org/10.1155/2019/1216305>

48. Kosmider B., Lin C.R., Karim L., Tomar D., Vlasenko L., Marchetti N., Bolla S., Madesh M., Criner G.J., Bahmed K. Mitochondrial dysfunction in human primary alveolar type II cells in emphysema. *EBioMedicine* 2019; 46:305–316. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.063>

49. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. COPD MAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(3):769–780. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>

50. Wu K., Luan G., Xu Y., Shen S., Qian S., Zhu Z., Zhang X., Yin S., Ye J. Cigarette smoke extract increases mitochondrial membrane permeability through activation of adenine nucleotide translocator (ANT) in lung epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 525(3):32143825. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.160>

51. [Bronchial asthma. Clinical recommendations]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf

52. Li M., Shang Y.-X. Ultrastructural Changes in Rat Airway Epithelium in Asthmatic Airway Remodeling. *Pathol. Res. Pract.* 2014; 210(12):1038–1042. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.03.010>

53. Mabalirajan U., Dinda A.K., Kumar S., Roshan R., Gupta P., Sharma S.K., Ghosh B. Mitochondrial structural changes and dysfunction are associated with experimental allergic asthma. *J. Immunol.* 2008; 181(5):3540–3548. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.5.3540>

54. Hough K.P., Trevor J.L., Strenkowski J.G., Wang Y., Chacko B.K., Tousif S., Chanda D., Steele C., Antony V.B., Dokland T., Ouyang X., Zhang J., Duncan S.R., Thannickal V.J., Darley-Usmar V.M., Deshane J.S. Exosomal transfer of mitochondria from airway myeloid-derived regulatory cells to T cells. *Redox Biol.* 2018; 18:54–64. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.06.009>

55. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial Function in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) Is Enhanced, Together with Increased Reactive Oxygen Species, in Severe Asthmatic Patients in Exacerbation. *J. Clin. Med.* 2019; 8(10):1613. <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>

56. Liu H., Tao S., Ma H., Jin J., Jing J., Yao L., Ma X., Li F. Functional changes of airway epithelial cells and mitochondria in rat models of asthenic lung and phlegm blocking combined with cough variant asthma. *Exp. Ther. Med.* 2018; 16(6):5021–5024. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6863>

57. Ramakrishnan R.K., Bajbouj K., Hachim M.Y., Mogas A.K., Mahboub B., Olivenstein R., Hamoudi R., Halwani R., Hamid Q. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients. *PLoS One* 2020; 15(11):e0242695. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242695>

58. [Chronic bronchitis. Clinical recommendations]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_393821/

Информация об авторах:

Author information:

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

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

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

Поступила 15.04.2022
Принята к печати 28.04.2021

Received April 15, 2022
Accepted April 28, 2022

УДК 616.1-008"COVID-19"(048.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-127-136

ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ COVID-19 (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.С.Шульга

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смерти, как в России, так и в большинстве других стран, а проблема сердечно-сосудистых нарушений у больных COVID-19 является в настоящее время чрезвычайно актуальной. **Цель.** Обобщить литературные данные о закономерностях развития сердечно-сосудистых нарушений у больных COVID-19. **Результаты.** В статье представлен обзор литературы базы данных PubMed и Google Scholar о закономерностях развития сердечно-сосудистых нарушений у больных COVID-19. Показана патогенетическая связь вирусного шипового S-белка с ангиотензинпревращающим ферментом 2 в механизмах регуляции сердечно-сосудистой и иммунной системы. Определена роль провоспалительных цитокинов в формировании воспаления и фиброза при сердечно-сосудистой патологии. Продемонстрированы изменения сердечно-сосудистой системы на фоне COVID-19. Описаны основные принципы взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с эндотелиоцитами и кардиомиоцитами, механизмы воспалительных реакций, лежащие в основе развития сердечно-сосудистой патологии при COVID-19. **Заключение.** Анализ современных данных, касающийся повреждения сердечно-сосудистой системы при COVID-19, позволил сделать заключение о том, что, несмотря на значительные достижения в данной области исследований, многие аспекты до конца неясны и требуют дальнейшего изучения. Практическая значимость данного обзора определяется в идентификации потенциальных терапевтических мишеней для профилактики осложнений при COVID-19, а также расширении возможностей диагностирования SARS-CoV-2. Возможно, решающее значение для уменьшения осложнений, а также связанной с ней смертностью, имеет разработка эффективного метода для модуляции иммунного ответа.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, сердечно-сосудистая система, ангиотензинпревращающий фермент, трансформирующий фактор роста.

PATTERNS OF DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISORDERS IN PATIENTS WITH COVID-19 (BRIEF REVIEW)

A.S.Shulga

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

SUMMARY. Introduction. Cardiovascular diseases remain the leading cause of death, both in Russia and in most other countries, and the problem of cardiovascular disorders in patients with COVID-19 is currently extremely important. **Aim.** To summarize the literature data on patterns of development of cardiovascular disorders in patients with COVID-19. **Results.** The article presents a literature review of the PubMed and Google Scholar databases on the patterns of development of cardiovascular disorders in patients with COVID-19. The pathogenetic relationship of the viral spike S-protein with angiotensin-converting enzyme 2 in the mechanisms of regulation of the cardiovascular and immune systems was shown. The role of pro-inflammatory cytokines in the formation of inflammation and fibrosis in cardiovascular pathology has been determined. The changes in the cardiovascular system against the background of COVID-19 were demonstrated. The basic principles of the interaction of the SARS-CoV-2 virus with endotheliocytes and cardiomyocytes, the mechanisms

Контактная информация

Андрей Сергеевич Шульга, аспирант, кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: mig2994@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Andrey S. Shulga, Postgraduate Student, Department of Hospital Surgery with a Pediatric Surgery Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: mig2994@mail.ru

Для цитирования:

Шульга А.С. Закономерности развития сердечно-сосудистых нарушений у больных COVID-19 (краткий обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.127–136. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-127-136

For citation:

Shulga A.S. Patterns of development of cardiovascular disorders in patients with COVID-19 (brief review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):127–136 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-127-136

of inflammatory reactions that underlie the development of cardiovascular pathology in COVID-19 are described. **Conclusion.** An analysis of current data regarding damage to the cardiovascular system in COVID-19 led to the conclusion that, despite considerable achievements in this field of research, many aspects are not fully understood and require further study. The practical significance of this review is determined in the identification of potential therapeutic targets for the prevention of complications in COVID-19, as well as in expanding the possibilities of diagnosing SARS-CoV-2. Probably the crucial importance to reduce complications, as well as associated mortality, is the development of an effective method for modulating the immune response.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, cardiovascular system, angiotensin-converting enzyme, transforming growth factor.

Коронавирусная инфекция (COVID-19), которую вызывает вирус SARS-CoV-2, впервые была описана в Китае, г. Ухань в декабре 2019 года [1, 2]. Распространившись по всему миру, COVID-19 стал главной проблемой современного здравоохранения. Продолжающаяся вспышка коронавирусной инфекции была классифицирована как угроза международного значения, в результате которой пострадало более 400 млн человек и погибло более 5,5 млн человек во всем мире [3].

Инфекция поражает дыхательную систему, проявляясь от легких гриппоподобных симптомов до тяжелой пневмонии и может привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), сепсису и полиорганной недостаточности [4]. Также были описаны внереспираторные проявления. Около 20% случаев инфекция COVID-19 может быть причиной поражения сердечно-сосудистой системы [5–7].

M.Nishiga et al. описали клинические случаи, когда респираторные симптомы не являлись ведущими, тогда как кардиологические симптомы преобладали у больных с COVID-19 [8]. По данным регистра АКТИВ у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, в структуре причин летального исхода в постгоспитальном периоде также преобладали сердечно-сосудистые причины (31,8%): острый коронарный синдром, инсульт или острая сердечная недостаточность [9].

Если говорить о поражении сердечно-сосудистой системы, то оно включает в себя дестабилизацию уже имеющейся патологии на фоне коронавирусной инфекции, либо развитие новых COVID-ассоциированных осложнений: кардиомиопатии, перикардита, тромбозов, сердечная недостаточность, аритмии, а также острое повреждение миокарда [4]. Наличие у больных исходно существующей, либо впервые развившейся сердечно-сосудистой патологии предрасполагает к более тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу [10]. Поэтому важно понимать механизмы и закономерности повреждения сердечно-сосудистой системы, вызванной SARS-CoV-2. В связи с этим была проанализирована мировая литература и обобщены данные о сердечно-сосудистой и иммунной патологии у больных COVID-19. Распространенность SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые осложнения, которые могут увеличивать тяжесть новой коронавирусной инфекции, высокая смертность от данной патологии определяет

актуальность данного исследования.

Анализ литературы показывает, что механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы различны. Они включают прямое повреждение сердца SARS-CoV-2, а также повреждение, наблюдаемое в результате индуцированного цитокинового шторма, состояний гиперкоагуляции и гипоксии, о которых все чаще сообщается у людей с COVID-19, особенно в тяжелых случаях [11].

Вирусы используют широкий спектр белков, углеводов, липидов для связывания с клетками-хозяевами и проникновения в них для распространения вируса [12]. Известно, что SARS-CoV-2 (этиологический агент COVID-19) может инфицировать альвеолоциты, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки и перитциты через связь вирусного шипового S-белка с ангиотензинпревращающим ферментом (Angiotensin-Converting Enzyme 2 – ACE2), который играет решающую роль в регуляции сердечно-сосудистой и иммунной систем [13]. Известно, что ни один из других семейств вирусов не использует эту связь для проникновения в клетки хозяина [12].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что когда вирус SARS-CoV-2 связывается с ACE2 в миокарде и эндотелиальных клетках, он вызывает снижение активности ACE2, уменьшая превращение ангиотензина II в ангиотензин 1-7, тем самым способствуя развитию вазоконстрикции, фиброза, провоспалительным эффектам и снижению активности фермента коллагеназы в сердце. Данные изменения могут впоследствии привести к неблагоприятному ремоделированию ткани миокарда [14].

Отмечено, что ACE2 экспрессируется в атеросклеротически пораженных сосудах животных и человека [15–17]. Влияние ACE2 на атеросклероз было описано в различных экспериментальных моделях на животных [18]. Сверхэкспрессия ACE2 стабилизировала атеросклеротические бляшки посредством ингибирования воспаления и продукции матриксных металлопротеиназ [19]. Напротив, мутации с потерей функции в ACE2 способствовали увеличению бляшек с повышенной экспрессией воспалительных молекул адгезии и цитокинов [8, 20–22]. Тем самым можно предположить, что у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, будут повышенные риски атерогенеза.

Повреждение миокарда возникает в результате его ишемии или неишемических процессов, например,

миокардита [23] и определяется как повышение уровня в крови сердечных биомаркеров (в большинстве случаев тропонина I или T) выше 99-го перцентиля верхнего референсного значения, независимо от новых отклонений по данным электрокардиографии и эхокардиографии [14]. В ретроспективном исследовании ученых из Китая было продемонстрировано повышение уровня тропонина у 27,8% пациентов с данной патологией [24].

Патофизиологические механизмы повреждения миокарда разнообразны и могут включать как лизис клеток, связанный с прямой вирусной токсичностью, так и воспалительные явления, связанные с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [25].

G.Y.Oudit et al. [26] предполагают, что взаимодействие SARS-CoV-2 и ACE2 может способствовать опосредованному воспалению и повреждению миокарда. Авторы сообщают, что при аутопсии была обнаружена вирусная РНК, что свидетельствовало о прямой инвазии вируса в миоциты. Аналогичные данные продемонстрировали D.Lindner et al. [27], которые указали, что более в 60% случаев в тканях сердца умерших обнаруживается РНК вируса SARS-CoV-2, при этом уровень «кардиальной» нагрузки на момент смерти являлся кардиологически значимым

По данным нескольких когортных исследований среди госпитализированных пациентов в Китае повреждение миокарда происходило в 7-20% случаев, что в свою очередь ухудшало дальнейший прогноз и являлось предиктором неблагоприятного исхода [6, 28, 29]. Снижение активности ACE2 ведет к уменьшению концентрации ангиотензина 1-7, способствуя увеличению продукции TNF α [30, 31], что в последующем приводит к повреждению миокарда [24].

X.Zhao et al. [32] обнаружили, что вирус SARS-CoV-2 активирует передачу TGF- β через сигнальные SMAD пути, вызывая фиброз в легочной ткани. Так же это распространенный путь развития интерстициального фиброза в миокарде, что потенциально может быть одним из факторов повреждения миокарда.

Коллектив авторов из Нью-Йорка, исследовавший 2736 госпитализированных пациентов с COVID-19, пришел к выводу, что даже небольшое повышение концентрации маркеров повреждения миокарда, таких как тропонин, связано с более высокой смертностью. Данная группа пациентов имеет более высокий риск возникновения аритмий, развития ОРДС [33]. Помимо этого, имеются данные исследований 341 пациента, согласно которому уровень тропонина был значительно выше у больных тяжелой формой коронавирусной инфекции, по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания [14].

По данным проспективного обсервационного когортного исследования, включавшего 100 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, было продемонстрировано наличие поражения сердца у 70% и продолжающееся воспаление миокарда у 60% участ-

ников исследования по данным МРТ [34].

Существуют данные, указывающие на то, что развитие жизнеугрожающих аритмий сердца (тахикардия или брадикардия с развитием асистолии) могут возникать у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [35]. Патофизиология аритмий включает: прямое повреждение кардиомиоцитов, вследствие чего повреждается плазматическая мембрана и нарушается электрическая проводимость; инфекцию перикарда, которая вызывает массивный отек; микрососудистую ишемию из-за возможной инфекции перикарда; миокардиальный фиброз или рубцы, реципрокные аритмии [36]. В исследовании G.Peretto et al. [37] сообщается, что у 78,8% пациентов с миокардитом обнаруживались различные формы желудочковых аритмий.

Исследования, проведенные в Китае, показали, что у 11,8% умерших от COVID-19 больных выявлялись нарушения ритма сердца без каких-либо существовавших ранее сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [38].

Развитие перикардита с достоверной точностью у больных с инфекцией SARS-CoV-2 неизвестно, но риск поражения перикарда выше у пациентов с клиническим подозрением на COVID19, чем в общей популяции [39]. По данным зарубежных исследований, поражение перикарда и перикардит в посмертных исследованиях был выявлен в 20% случаев [40, 41]. Поражение перикарда может происходить как изолированно, без вовлечения миокарда, так и вызывая миоперикардит. По данным многочисленных исследований установлено, что возникновение выпота в полости перикарда развивается в результате повреждения миокарда и (или) перикарда, что может приводить к тампонаде сердца. Описано множество клинических случаев выявления острого перикардита, когда потребовалось выполнение дренирование полости перикарда. В ряде случаев в перикардиальной жидкости удалось идентифицировать РНК SARS-CoV-2, но также описаны случаи, когда в перикардиальной жидкости вирус отсутствовал [42–44]. Также имеются сведения о клиническом случае возникновения констриктивного перикардита у пациента с COVID19 [45].

При выполнении компьютерной томографии органов грудной полости пациентам с SARS-CoV-2, выпот в полости перикарда обнаруживался в 5% случаев. Больные COVID-19 и перикардитом имели типичные изменения ЭКГ, связанные с воспалением перикарда. Большинство из них имели увеличенный силуэт сердца на рентгенограмме, а по данным эхокардиографии был подтвержден выпот в полость перикарда [46].

COVID-19 – заболевание респираторного эпителия, при этом и эндотелиальные клетки играют важную роль в поражении других органов, включая сердце и, в частности, перикард [47]. Точный патофизиологический механизм поражения перикарда при коронавирусу-

ной инфекции до конца не ясен. Системная воспалительная реакция с повреждением эндотелия может играть существенную роль в этом механизме.

По данным зарубежных исследователей неконтролируемая инфекция SARS-CoV-2 может вызывать «цитокиновый шторм» посредством действия провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как TNF α , IL-1 β и IL-6, продуцируемых иммунной системой в избытке, что, в конечном итоге, приводит к повреждению органов не только дыхательной системы [8]. Аналогичные результаты были получены С. Huang et al [28], которые показали, что гиперовоспалительный синдром, развивающийся при COVID-19, характеризуется повышенным содержанием интерлейкинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7), INF γ и TNF α . Другие авторы так же отмечают повышенный уровень интерлейкинов (IL-6) в периферической крови, который коррелировал с высокой смертностью, что также свидетельствует о гиперовоспалении [48]. Необходимо отметить исследование G. Lopalco et al. [49], в котором авторы указывают на избыточный синтез IL-1 и TNF α в периферической крови пациентов с COVID-19 и делают заключение об негативном влиянии провоспалительных цитокинов на перикард.

Патофизиологические механизмы, ведущие к фиброгенезу, для каждой патологии уникальны, но некоторые ключевые механизмы и пути являются общими [50]. Начальный воспалительный ответ характеризуется высвобождением провоспалительных цитокинов, главным образом, TNF α , который является плейотропным цитокином, играющим центральную роль в активации и рекрутировании иммунных клеток и регуляции продукции провоспалительных цитокинов. Далее лейкоциты начинают высвобождать профибро-

тические цитокины, такие как IL-13 и TGF- β . Последний является главным медиатором фиброзного ответа и действует через SMAD сигнальные пути, чтобы координировать накопление внеклеточного матрикса за счет увеличения синтеза и снижения деградации его компонентов [51]. Возможно, что и при коронавирусной инфекции фиброзирующие механизмы будут следовать таким же механизмам.

Таким образом, анализ современных данных, касающийся повреждения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции, позволил сделать заключение о том, что, несмотря на значительные достижения в данной области исследований, многие аспекты до конца не ясны и требуют дальнейшего изучения. Практическая значимость данного обзора определяется в идентификации потенциальных терапевтических мишеней для профилактики осложнений при COVID-19, а также расширении возможностей диагностирования SARS-CoV-2. Возможно, решающее значение для уменьшения осложнений, а также связанной с ней смертностью, имеет разработка эффективного метода для модуляции иммунного ответа.

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. Zhu N., Zhang D, Wang W., Li X., Yang B., Jingdong Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W.A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol.382, Iss.8. P.727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Zhou P., Yang X.L, Wang X.G., Hu B., Zhang L. Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang CL, Chen HD., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S, Zhao K., Chen Q.J., Deng F, Liu L, Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // Nature. 2020. Vol.579, Iss.7798. P.270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2951-z>
3. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int>
4. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai J, Brown T.S., Nigoghossian C.D., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J, Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol.75, Iss.18. P.2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
5. Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V., Abbott J.D., Messerli F.H., Bhatt D.L. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review // Prog. Cardiovasc. Dis. 2020. Vol.63, Iss.5. P.682–689. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.05.013>
6. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020. Vol.323, Iss.11. P.1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
7. Deng Q., Hu B., Zhang Y., Wang H., Zhou X., Hu W. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China // Int. J. Cardiol. 2020. Vol.311, P.116–121.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>

8. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu D.C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives // *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. Vol.17, Iss.9. P.543–558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>

9. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г. Г., Бабин А. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Балыкова Л. А., Благоданова А. С., Болдина М. В., Вайсберг А. Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // *Российский кардиологический журнал.* 2021. Т.26, №10. 4708. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>

10. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao O., Huang H., Yang B., Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol.5, Iss.7. P.802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

11. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol.27, Iss.9. P.1250–1261. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.015>

12. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., Cameron S.J., Chan T., Harding C.V, Kwon D.H., Singh T., Tilton J.C., Tsai E.J., Tucker N.R., Barnard J., Loscalzo J. COVID-19 and Cardiovascular Disease // *Circ. Res.* 2021. Vol.128, Iss.8. P.1214–1236. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>

13. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* 2020. Vol.18, Iss.2. P.271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

14. Arévalos V., Ortega-Paz L., Rodríguez-Arias J.J., López M.C, Castrillo-Golvano L., Salazar-Rodríguez A., Sabaté-Tormos M., Spione F., Sabaté M., Brugaletta S. Acute and Chronic Effects of COVID-19 on the Cardiovascular System // *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021. Vol.8, Iss.10. Article number: 128. <https://doi.org/10.3390/jcdd8100128>

15. Zulli A., Rai S., Buxton B.F., Burrell L.M., Hare D.L. Co-localization of angiotensin-converting enzyme 2-, oc-tomer-4- and CD34-positive cells in rabbit atherosclerotic plaques // *Exp. Physiol.* 2008. Vol.93, Iss.5. P.564–569. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040204>

16. Purushothaman K.R. Expression of angiotensin-converting enzyme 2 and its end product angiotensin 1–7 is increased in diabetic atheroma: implications for inflammation and neovascularization // *Cardiovasc. Pathol.* 2013. Vol.22, Iss.1. P.42–48. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.05.004>

17. Sluimer J.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and activity in human carotid atherosclerotic lesions // *J. Pathol.* 2008. Vol.215, Iss.3. P.273–279. <https://doi.org/10.1002/path.2357>

18. Jiang F., Yang J., Zhang Y., Dong M., Wang S., Zhang O., Liu F.F., Zhang K., Zhang C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1–7: novel therapeutic targets // *Nat. Rev. Cardiol.* 2014. Vol.11, Iss.7. P.413–426. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.59>

19. Dong D., Zhang C., Feng J.B., Zhao Y.X., Li S.Y., Yang Y.P., Dong Q.L., Deng B.P., Zhu L., Yu Q.T, Liu C.X., Liu B., Pan C.M., Song H.D., Zhang M.X., Zhang Y. Overexpression of ACE2 enhances plaque stability in a rabbit model of atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol.28, Iss.7. P.1270–1276. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.164715>

20. Thomas M.C. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse // *Circ. Res.* 2010. Vol.107, Iss.7. P.888–897. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.219279>

21. Thatcher S.E. Angiotensin-converting enzyme 2 deficiency in whole body or bone marrow-derived cells increases atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. Vol.31, Iss.4. P.758–765. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.221614>

22. Sahara M. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation // *Cardiovasc. Res.* 2014. Vol.101, Iss.2. P.236–246. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt245>

23. Adu-Amankwaah J., Mprah R., Adekunle A.O, Noah M.N., Adzika G.K., Machuki J.O., Sun H. The cardiovascular aspect of COVID-19 // *Ann. Med.* 2021. Vol.53, Iss.1. P.227–236. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1861644>

24. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol.5, Iss.7. Article number: 811. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>

25. Fard D., Huguet R., Koutsoukis A., Deguillard C., Tuffreau A.S., Deux J.F., Lim P., Teiger E. SARS-COV-2 myocarditis. An update // *Ann. Cardiol. Angeiol.* 2020. Vol.69, Iss.6. P.349–354. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.10.001>

26. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger J.M., Butany J. SARS-coronavirus modulation

of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // *Eur. J. Clin. Investig.* 2009. Vol.39, Iss.7. P.618–625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>

27. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchof P., Escher F., Schultheiss H.P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol.5, Iss.11. P.1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>

28. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., 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 // *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)

29. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol.395, Iss.10229. P.1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

30. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S.E., Oliveira-dos-Santos A.J., da Costa J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C.M., Manoukian A.S., Chappell M.C., Backx P.H., Yagil Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function // *Nature.* 2002. Vol. 417, Iss.6891. P.822–828. <https://doi.org/10.1038/nature00786>

31. Oudit G.Y., Kassiri Z., Patel M.P., Chappell M., Butany J., Backx P.H., Tsushima R.G., Scholey J.W., Khokha R., Penninger J.M. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice // *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol.75, Iss.1. P. 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.007>

32. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor- β signaling // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol.283, Iss.6. P.3272–3280. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708033200>

33. Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L., Russak A.J., Paranjpe I., Richter F., Zhao S., Somani S., Van Vleck T., Vaid A, Chaudhry F., Freitas J., Fayad Z.A., Pinney S.P., Levin M., Charney A., Bagiella E., Narula J., Glicksberg B.S., Nadkarni G., Mancini D.M., Fuster V. Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol.76, Iss.5. P.533–546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>

34. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nage E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol.5, Iss.11. P.1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>

35. Rojulpote C., Gonuguntla K., Patil S., Bhattaru A., Bravo P. COVID-19 and the heart // *Colomb. Med.* 2020. Vol.51, Iss.2. P.1–5. <https://doi.org/10.25100/cm.v51i2.4320>

36. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T., C. Anwar A. Chahal. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm.* 2020. Vol.17, Iss.9. P.1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>

37. Peretto G., Sala S., Rizzo S., Palmisano A., Esposito A., Cobelli F.D., Campochiaro C., Luca G.D., Foppoli L., Dagna L., Thiene G., Basso C., Bella P.D. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol.75, Iss.9. P.1046–1057. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.036>

38. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. Vol.17, Iss.5. P.259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>

39. Miró Ò., Llorens P., Jiménez S., Piñera P., Burillo-Putze G., Martín A., Martín-Sánchez F.J., González del Castillo J. Frequency of five unusual presentations in patients with COVID-19: results of the UMC-19-S1 // *Epidemiol. Infect.* 2020. Vol.148, Iss.e189. P.1–4. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001910>

40. Basso C., Leone O., Rizzo S., de Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C, Bois M.C., Lin P.T., Maleszewski J.J., Stone J.R. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study // *Eur. Heart. J.* 2020. Vol.41, Iss.39. P.3827–3835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>

41. Hanley B., Naresh K.N., Roufosse C., Nicholson A.G., Weir J., Cooke G.D, Thursz M., Manousou P., Corbett R., Goldin R., Al-Sarraj S., Abdolrasouli A., Swann O.C., Baillon L., Penn R., Barclay W.S., Viola P., Osborn M. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study // *Lancet Microbe.* 2020. Vol.1, Iss.6. P.e245–e253. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30115-4)

42. Amoozgar B., Kaushal V., Mubashar U., Sen S., Yousaf S., Yotsuya M. Symptomatic pericardial effusion in the setting of asymptomatic COVID-19 infection: a case report // *Medicine.* 2020. Vol.99, Iss.37. P.e22093. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022093>

43. Ortiz-Martínez Y., Cabeza-Ruiz L.D., Vásquez-Lozano S.H., Villamil-Gómez W.E., Rodríguez-Morales A.J. Pericarditis in a young internal medicine resident with COVID-19 in Colombia // *Travel Med. Infect. Dis.* 2020. Vol.37. Article number: 101863. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101863>
44. Asif T., Kassab K., Iskander F., Alyousef T. Acute pericarditis and cardiac tamponade in a patient with COVID-19: a therapeutic challenge // *Eur. J. Case Reports Intern. Med.* 2020. Vol.7, Iss.6. Article number: 001701 https://doi.org/10.12890/2020_001701
45. Beckerman J.K., Alarfaj M., Tracy C.M., Faiwiszewski A.D., Choi A.D. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated constrictive pericarditis // *BMJ Case Rep.* 2021. Vol.14, Iss.5. P.e242018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242018>
46. Bao C., Liu X., Zhang H., Li Y., Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Radiol.* 2020. Vol.17, Iss.6. P.701–709. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>
47. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // *Eur. Heart J.* 2020. Vol.41, Iss.32. P.3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
48. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med.* 2020. Vol.46, Iss.5. P.846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
49. Lopalco G., Rigante D., Cantarini L., Imazio M., Lopalco A., Emmi G., Venerito V., Fornaro M., Frediani B., Nivuori M., Brucato A., Iannone F. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: Enlightening the pathogenesis for a more rational treatment // *Trends Cardiovasc Med.* 2020. Vol.31, Iss.5. P.265–274. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.04.006>
50. Leask A., Abraham D.J. TGF-beta signaling and the fibrotic response // *FASEB J.* 2004. Vol.18, Iss.7. P.816–827. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1273rev>
51. Ramasamy V., Mayosi B.M., Sturrock E.D., Ntsekhe M. Established and novel pathophysiological mechanisms of pericardial injury and constrictive pericarditis // *World J. Cardiol.* 2018. Vol.10, Iss.9. P.87–96. <https://doi.org/10.4330/wjcv.v10.i9.87>

REFERENCES

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Jingdong Song J., Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(8):727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang CL, Chen HD., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang RD., Liu MQ., Chen Y., Shen X.R., Wang X., Zheng X.S, Zhao K., Chen Q.J., Deng F, Liu L, Yan B., Zhan F.X., Wang Y.Y., Xiao G.F., Shi Z.L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798):270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2951-z>
3. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>
4. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai J, Brown T.S., Nigoghossian C.D., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J, Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
5. Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V., Abbott J.D., Messerli F.H., Bhatt D.L. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020; 63(5):682–689. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.05.013>
6. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus – infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
7. Deng Q., Hu B., Zhang Y., Wang H., Zhou X., Hu W. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int. J. Cardiol.* 2020; 311:116–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>
8. Nishiga M., Wang D.W., Han Y., Lewis D.B., Wu D.C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17(9):543–558. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
9. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonomova V.V., Grigorieva N.U. et al. [Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(10):4708 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>

10. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao O., Huang H., Yang B., Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
11. Ramadan M.S., Bertolino L., Zampino R., Durante-Mangoni E. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(9):1250–1261. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.015>
12. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., Cameron S.J., Chan T., Harding C.V., Kwon D.H., Singh T., Tilton J.C., Tsai E.J., Tucker N.R., Barnard J., Loscalzo J. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circ. Res.* 2021; 128(8):1214–1236. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>
13. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 18(2):271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
14. Arévalos V., Ortega-Paz L., Rodríguez-Arias J.J., López M.C., Castrillo-Golvano L., Salazar-Rodríguez A., Sabaté-Tormos M., Spione F., Sabaté M., Brugaletta S. Acute and Chronic Effects of COVID-19 on the Cardiovascular System. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021; 8(10):128. doi: 10.3390/jcdd8100128
15. Zulli A., Rai S., Buxton B.F., Burrell L.M., Hare D.L. Co-localization of angiotensin-converting enzyme 2-, oc-tomer-4- and CD34-positive cells in rabbit atherosclerotic plaques. *Exp. Physiol.* 2008; 93(5):564–569. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.040204>
16. Purushothaman K.R. Expression of angiotensin-converting enzyme 2 and its end product angiotensin 1–7 is in-creased in diabetic atheroma: implications for inflammation and neovascularization. *Cardiovasc. Pathol.* 2013; 22(1):42–48. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2012.05.004>
17. Sluimer J.C. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and activity in human carotid atherosclerotic lesions. *J. Pathol.* 2008; 215(3):273–279. <https://doi.org/10.1002/path.2357>
18. Jiang F., Yang J., Zhang Y., Dong M., Wang S., Zhang O., Liu F.F., Zhang K., Zhang C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1–7: novel therapeutic targets. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11(7):413–426. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.59>
19. Dong D., Zhang C., Feng J.B., Zhao Y.X., Li S.Y., Yang Y.P., Dong Q.L., Deng B.P., Zhu L., Yu Q.T., Liu C.X., Liu B., Pan C.M., Song H.D., Zhang M.X., Zhang Y. Overexpression of ACE2 enhances plaque stability in a rabbit model of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28(7):1270–1276. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.164715>
20. Thomas M.C. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ. Res.* 2010; 107(7):888–897. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.219279>
21. Thatcher S.E. Angiotensin-converting enzyme 2 deficiency in whole body or bone marrow-derived cells increases atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31(4):758–765. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.221614>
22. Sahara M. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation. *Cardiovasc. Res.* 2014; 101(2):236–246. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt245>
23. Adu-Amankwaah J., Mprah R., Adekunle A.O., Noah M.N., Adzika G.K., Machuki J.O., Sun H. The cardiovascular aspect of COVID-19. *Ann. Med.* 2021; 53(1):227–236. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1861644>
24. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):811. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
25. Fard D., Huguet R., Koutsoukis A., Deguillard C., Tuffreau A.S., Deux J.F., Lim P., Teiger E. SARS-COV-2 myo-carditis. An update. *Ann. Cardiol. Angeiol.* 2020; 69(6):349–354. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.10.001>
26. Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C., Liu P.P., Poutanen S.M., Penninger J.M., Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Investig.* 2009; 39(7):618–625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
27. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Con-firmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11):281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
28. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., 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. *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)
29. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
30. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y., Yagil C., Kozieradzki I., Scanga S.E., Oliveira-dos-Santos A.J., da Costa

- J., Zhang L., Pei Y., Scholey J., Ferrario C.M., Manoukian A.S., Chappell M.C., Backx P.H., Yagil Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002; 417(6891):822–828. <https://doi.org/10.1038/nature00786>
31. Oudit G.Y., Kassiri Z., Patel M.P., Chappell M., Butany J., Backx P.H., Tsushima R.G., Scholey J.W., Khokha R., Penninger J.M. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75(1): 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.007>
32. Zhao X., Nicholls J.M., Chen Y.G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor- β signaling. *J. Biol. Chem.* 2008. 283(6):3272–3280. <https://doi.org/10.1074/jbc.M708033200>
33. Lala A., Johnson K.W., Januzzi J.L., Russak A.J., Paranjpe I., Richter F., Zhao S., Somani S., Van Vleck T., Vaid A., Chaudhry F., Freitas J., Fayad Z.A., Pinney S.P., Levin M., Charney A., Bagiella E., Narula J., Glicksberg B.S., Nadkarni G., Mancini D.M., Fuster V. Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(5):533–546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
34. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F., Vasa-Nicotera M., Zeiher A.M., Vehreschild M., Nage E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (11):1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
35. Rojulpote C., Gonuguntla K., Patil S., Bhattaru A., Bravo P. COVID-19 and the heart. *Colomb. Med.* 2020; 51(2):1–5. <https://doi.org/10.25100/cm.v51i2.4320>
36. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T., C. Anwar A. Chahal. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020; 17(9):1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
37. Peretto G., Sala S., Rizzo S., Palmisano A., Esposito A., Cobelli F.D., Campochiaro C., Luca G.D., Foppoli L., Dagna L., Thiene G., Basso C., Bella P.D. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(9):1046–1057. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.01.036>
38. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. 17(5):259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
39. Miró Ò., Llorens P., Jiménez S., Piñera P., Burillo-Putze G., Martín A., Martín-Sánchez F.J., González del Castillo J. Frequency of five unusual presentations in patients with COVID-19: results of the UMC-19-S1. *Epidemiol. Infect.* 2020; 148(e189):1–4. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001910>
40. Basso C., Leone O., Rizzo S., de Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C., Bois M.C., Lin P.T., Maleszewski J.J., Stone J.R. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur. Heart. J.* 2020; 41(39):3827–3835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>
41. Hanley B., Naresh K.N., Roufosse C., Nicholson A.G., Weir J., Cooke G.D., Thursz M., Manousou P., Corbett R., Goldin R., Al-Sarraj S., Abdolrasouli A., Swann O.C., Baillon L., Penn R., Barclay W.S., Viola P., Osborn M. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe* 2020. 1(6):e245–e253. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30115-4)
42. Amoozgar B., Kaushal V., Mubashar U., Sen S., Yousaf S., Yotsuya M. Symptomatic pericardial effusion in the setting of asymptomatic COVID-19 infection: a case report. *Medicine.* 2020; 99(37):22093. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022093>
43. Ortiz-Martínez Y., Cabeza-Ruiz L.D., Vásquez-Lozano S.H., Villamil-Gómez W.E., Rodríguez-Morales A.J. Pericarditis in a young internal medicine resident with COVID-19 in Colombia. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 37:101863. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101863>
44. Asif T., Kassab K., Iskander F., Alyousef T. Acute pericarditis and cardiac tamponade in a patient with COVID-19: a therapeutic challenge. *Eur. J. Case Reports Intern.* 2020;79(6):0017017. https://doi.org/10.12890/2020_001701
45. Beckerman J.K., Alarfaj M., Tracy C.M., Faiwieszewski A.D., Choi A.D. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated constrictive pericarditis. *BMJ Case Rep.* 2021; 14(5):e242018. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242018>
46. Bao C., Liu X., Zhang H., Li Y., Liu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Radiol.* 2020; 17(6):701–709. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.03.006>
47. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.* 2020; 41(32):3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
48. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
49. Lopalco G., Rigante D., Cantarini L., Imazio M., Lopalco A., Emmi G., Venerito V., Fornaro M., Frediani B., Nivuori M., Brucato A., Iannone F. The autoinflammatory side of recurrent pericarditis: Enlightening the pathogenesis for a

more rational treatment. *Trends Cardiovasc. Med.* 2020. 31(5):265–274. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.04.006>

50. Leask A., Abraham D.J. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004; 18(7):816–827. <https://doi.org/10.1096/fj.03-1273rev>

51. Ramasamy V., Mayosi B.M., Sturrock E.D., Ntsekhe M. Established and novel pathophysiological mechanisms of pericardial injury and constrictive pericarditis. *World J. Cardiol.* 2018; 10(9):87–96. <https://doi.org/10.4330/wjc.v10.i9.87>

Информация об авторах:

Author information:

Андрей Сергеевич Шульга, аспирант, кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mig2994@mail.ru

Andrey S. Shulga, Postgraduate Student, Department of Hospital Surgery with a Pediatric Surgery Course, Amur State Medical Academy; e-mail: mig2994@mail.ru

Поступила 12.05.2022

Received May 12, 2022

Принята к печати 02.06.2022

Accepted June 02, 2022

УДК 616.24-008.64-07:612.216.2]"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-137-143

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦИИ МЕЛКИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И РАВНОМЕРНОСТИ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЁГКИХ: ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

О.И.Савушкина^{1,2}, А.В.Черняк¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105229, г. Москва, пл. Госпитальная, 3

РЕЗЮМЕ. В настоящей лекции рассмотрены методы и подходы к диагностике дисфункции мелких дыхательных путей, такие как метод вымывания азота при множественном дыхании, импульсная осциллометрия, а также расчет индекса неэффективности легочной вентиляции (индекс РСФ – poorly communicating fraction) как отношение общей емкости легких к альвеолярному объему. Выявление патологии мелких дыхательных путей с помощью перечисленных выше диагностических инструментов позволяет устанавливать функциональные нарушения системы дыхания на ранних стадиях бронхолегочных заболеваний, когда результаты традиционных легочных функциональных тестов сохраняются в пределах нормальных значений. Так, хорошо стандартизованным и наиболее доступным методом выявления патологии периферических отделов дыхательных путей является бодиплетизмография, с помощью которой диагностируется наличие «воздушных ловушек». Однако на ранних стадиях бронхолегочной патологии возможности данного метода ограничены. В лекции сделан акцент, прежде всего на результаты наших собственных исследований, выполненных пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию, осложненную вирусным поражением легких. Всем пациентам, включенным в этот анализ, были проведены спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, импульсная осциллометрия, вымывание азота при множественном дыхании, а также был рассчитан индекс неэффективности легочной вентиляции. Описание индекса РСФ, метод его расчета, диапазон нормальных значений, а также возможности применения в клинической практике в отечественной литературе приводятся впервые. Изложенные в лекции подходы к оценке дисфункции мелких дыхательных путей в настоящее время широко не используются, однако мы надеемся, что знания, которые пока применяются в научных лабораториях, будут постепенно внедряться в рутинную клиническую практику.

Ключевые слова: дисфункция мелких дыхательных путей, индекс РСФ, новая коронавирусная инфекция.

METHODS FOR DIAGNOSING DYSFUNCTION OF SMALL AIRWAYS AND UNIFORMITY OF LUNG VENTILATION: THEIR USE AFTER A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

O.I.Savushkina^{1,2}, A.V.Cherniak¹

¹Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation

²Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defence, 3 Gospital'naya Sq., Moscow, 105094, Russian Federation

Контактная информация

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115682, г. Москва, Россия, г. Москва, Ореховый бульвар, 28. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Ol'ga I. Savushkina, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency, 28 Orekhovuy Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Для цитирования:

Савушкина О.И., Черняк А.В. Методы диагностики дисфункции мелких дыхательных путей и равномерности вентиляции лёгких: их применение после перенесенной новой коронавирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.137–143. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-137-143

For citation:

Savushkina O.I., Cherniak A.V. Methods for diagnosing dysfunction of small airways and uniformity of lung ventilation: their use after a novel coronavirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):137–143 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-137-143

SUMMARY. In this lecture, we discussed methods and approaches to the diagnosis of small airways dysfunction, such as multiple breath nitrogen washout test, impulse oscillometry, as well as the calculation of poorly communicating fraction (PCF) as the ratio of total lung capacity to alveolar volume. The detection of the small airways dysfunction with the help of the diagnostic tools listed above makes it possible to establish functional disorders of the respiratory system in the early stages of bronchopulmonary diseases, when the results of traditional pulmonary functional tests remain within normal values. Thus, a well-standardized and the most accessible method for detecting the peripheral airways dysfunction is body plethysmography, which is used to diagnose the presence of “air trappings”. However, in the early stages of bronchopulmonary diseases, the possibilities of this method are limited. The lecture focuses primarily on the results of our own researches which were performed on patients who have suffered from a novel coronavirus infection complicated by viral pneumonia. Spirometry, body plethysmography, diffusion test, impulse oscillometry, multiple breath nitrogen washout test were conducted, and PCF index was calculated in all patients included in this analysis. The description of the PCF index, the method of its calculation, the range of normal values, as well as the possibilities of application in clinical practice are given for the first time in the Russian literature. The approaches to assessing the dysfunction of the small airways described in the lecture are not widely used at present, however, we hope that the knowledge that is currently being applied in scientific laboratories will gradually be introduced into routine clinical practice.

Key words: small airways dysfunction, PCF index, novel coronavirus infection.

Дисфункция мелких (периферических) дыхательных путей (МДП) является общепризнанной патологией. Согласно классификации E.R.Weibel [1] к МДП относятся дыхательные пути (ДП) диаметром менее 2 мм и называют их «тихой зоной», так как в настоящее время прямых тестов, позволяющих измерить проходимость МДП, не существует. Самый распространенный метод функционального исследования респираторной системы, такой как спирометрия, не позволяет выявлять вовлеченность МДП в патологический процесс и оценивать последствия их дисфункции (неравномерность вентиляции, наличие «воздушных ловушек»). Бодиплетизмография более чувствительна в отношении выявления «воздушных ловушек», гиперинфляции легких и оценки бронхиального сопротивления. Однако на ранних стадиях заболевания МДП возможности бодиплетизмографии также ограничены [2].

Вместе с тем были предложены методы и подходы, с помощью которых можно оценить функцию МДП. К ним относятся:

- Метод вымывания азота при множественном дыхании (ВАМД)
- Импульсная осциллометрия (ИОС)
- Бодиплетизмография и измерение диффузионной способности лёгких.

Метод вымывания азота при множественном дыхании

Этот метод хорошо себя зарекомендовал в педиатрической практике у больных муковисцидозом, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) как инструмент, позволяющий выявлять нарушение бронхиальной проходимости, а именно МДП, на ранней стадии, когда показатели традиционных функциональных методов исследования респираторной системы сохраняются в пределах нормальных значений [3].

Патофизиологическое обоснование метода ВАМД основано на том, что архитектура ДП у здорового че-

ловека обеспечивает адекватную вентиляцию, а именно оптимальное распределение и смешивание вдыхаемого газа с газом, остающимся в легких. Равномерное распределение вентилируемого объема воздуха в ДП позволяет минимизировать работу дыхания при максимально эффективном процессе газообмена между легкими и окружающей средой. Важную роль в этом процессе играют МДП. Наиболее информативным в отношении выявления ранних функциональных нарушений системы дыхания, обусловленных структурной аномалией МДП, является метод ВАМД [4].

Суть метода заключается в том, что пациент в течение нескольких минут дышит чистым кислородом, который вымывает азот, содержащийся в альвеолах. Зная объем выдыхаемого воздуха, начальную концентрацию азота в легких и конечную концентрацию азота, равную 1/40 его начальной концентрации, можно рассчитать функциональную остаточную емкость легких (ФОЕ) и индекс легочного клиренса (LCI), который характеризует, во сколько раз объем, пропускаемый через легкие для очистки их от азота, превосходит ФОЕ [5]. Чем более выражена неравномерность легочной вентиляции, тем выше значение LCI, тем более выражена дисфункция МДП (ДМДП) [6]. Кроме того, оценивали такие показатели ВАМД как отношение моментов (MR_0 , MR_1 , MR_2 -moment ratios). Эти показатели характеризуют степень изгиба кривой вымывания азота, а именно: чем более выражен изгиб, тем большее количество азота выводится на поздней стадии его вымывания [7].

Особый интерес представляет показатель MR_2 . Некоторые исследователи полагают, что именно этот параметр может быть наиболее чувствительным маркером дисфункции МДП по сравнению с остальными показателями метода ВАМД [8].

Верхняя граница нормы (ВГН) для параметра LCI рассчитывается по формуле [4]:

$$ВГН (LCI) = 0,0223 \times A + 5,82,$$

где А – возраст (годы).

Иной подход был предложен А.В.Черняк и соавт. [9]. При обследовании 32 здоровых добровольцев в возрасте от 22 до 40 лет для параметров LCI, MR_1 и MR_2 были рассчитаны 90% доверительные интервалы (ДИ), равные: 5,94-8,39, 1,61-2,29 и 4,07-10,38, соответственно.

Оба приведенных выше подхода мы использовали для оценки неравномерности легочной вентиляции у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ). Так, нами были обследованы 26 пациентов, из них 96% мужчин, медиана возраста пациентов составила 46 лет, 42% из них были экс-курильщиками, 8% – курили. Ни один пациент не имел в анамнезе хронические заболевания легких. Всем пациентам были выполнены легочные функциональные тесты (ЛФТ), такие как спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, ИОС, исследование неравномерности легочной вентиляции методом ВАМД в среднем на 63-й день от начала заболевания НКИ, которая у всех обследованных пациентов протекала с вирусным поражением легких. Максимальное поражение легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в острый период заболевания составило 50%, на момент проведения ЛФТ – 12%. Результаты исследования показали, что увеличение LCI ($LCI > VGN$, где VGN была рассчитана по указанной выше формуле, было выявлено в 85% случаев, тогда как нарушение диффузионной способности легких – у 31%, обструкция ДП – у 15%, рестрикция – у 11,5% пациентов.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что наиболее частым функциональным нарушением респираторной системы в ранний период выздоровления после перенесенного COVID-19 является ДМДП [10].

Увеличив выборку до 35 человек мы проанализировали параметры ВАМД, такие как LCI, MR_1 и MR_2 , приняв за VGN значение 8,39, 2,29 и 10,38, соответственно [9]. В данное исследование было включено 97% мужчин, медиана возраста которых составила 44 года, 43% были экс-курильщиками, 6% – курили. Ни один пациент не имел в анамнезе хронические заболевания легких. Всем пациентам были выполнены спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, ИОС, исследование неравномерности легочной вентиляции методом ВАМД в среднем на 77 день от начала заболевания НКИ, которая у всех обследованных пациентов протекала с вирусным поражением легких. Так же как и в предыдущем исследовании, максимальное поражение легких по данным КТ ОГК в острый период заболевания составило 50%, на момент проведения ЛФТ – 12%. Отклонение от нормы параметра LCI ($LCI > 8,39$) было выявлено в 40% случаев, нарушение диффузионной способности легких – у 23%, обструкция ДП – у 11,4%, рестрикция – у 8,6% пациентов [11], тогда как увеличение MR_1 ($MR_1 > 2,29$) – в 49%, MR_2 ($MR_2 > 10,38$) – в 49% случаев [данные не

опубликованы].

Следовательно, в ранний период реконвалесценции после перенесенного COVID-19, осложненного вирусным поражением легких, ДМДП может встречаться даже чаще, чем вентиляционные и газообменные нарушения, несмотря на разные подходы к определению VGN показателя LCI. Таким образом, ДМДП после перенесенной НКИ требует дальнейшего углубленного изучения.

Импульсная осциллометрия

Дисфункция МДП приводит к сужению их просвета, вплоть до полного закрытия, следствием чего является задержка воздуха в альвеолах («воздушная ловушка») и неравномерное распределение вентиляции. Поэтому тесты, которые позволяют оценить эти изменения, могут быть полезными в клинической практике для диагностики, количественной оценки ДМДП и назначения таргетной терапии. Критерием ИОС, который предлагается использовать в качестве маркера ДМДП, является патологическая абсолютная частотная зависимость резистанса (Rrs) на частоте осцилляций 5 и 20 Гц, а именно $Rrs5-Rrs20 > 0,07$ кПа·с/л [12]. Кроме того, о состоянии периферических отделов легких позволяет судить параметр AX – площадь реактанса, величина которого не должна превышать 0,33 кПа/л [13].

Суть данного метода, получаемые с его помощью параметры, а также подходы к интерпретации результатов исследования подробно изложены в отечественном руководстве под ред. О.И.Савушкиной и А.В.Черняка [14].

При анализе результатов ИОС у 35 пациентов, перенесших НКИ [11], отклонения AX и ($R5-R20$) были выявлены в 20 и 14,3% случаев, соответственно. Кроме того, между этими параметрами и индексами ВАМД были установлены прямые умеренные корреляционные зависимости, а именно: для $Rrs5-Rrs20$ и LCI ($r=0,41$; $p=0,014$), для AX и LCI ($r=0,45$; $p=0,006$) [11]. Также были выявлены статистически значимые корреляции между AX и MR_1 ($r=0,39$; $p=0,020$), AX и MR_2 ($r=0,39$; $p=0,021$). Таким образом, ИОМ может применяться как дополнение к традиционным ЛФТ при обследовании пациентов, перенесших НКИ, с целью обоснования проведения медицинской реабилитации при наличии жалоб на одышку, плохую переносимость физических нагрузок и сохранении параметров традиционных ЛФТ в пределах вариантов нормы.

Бодиплетизмография и измерение диффузионной способности лёгких

С помощью бодиплетизмографии можно оценить степень выраженности «воздушной ловушки» (увеличение остаточного объема лёгких и его доли в структуре общей емкости лёгких). При измерении диффузионной способности лёгких с помощью диффузионного теста также можно оценить эти пара-

метры. Сравнение лёгочных объёмов, одновременно измеренных с помощью этих двух методов, позволяет оценить эффективность вентиляции лёгких. Индекс неэффективности легочной вентиляции (Poorly Communicating Fraction – PCF) рассчитывается по формуле:

$$PCF (\%) = (1 - VA/OEL),$$

где VA – альвеолярный объем, значение которого рассчитывается при исследовании диффузионной способности легких методом однократного вдоха монооксида углерода с задержкой дыхания; OEL – общая емкость легких, получаемая методом бодиплетизмографии.

Обследовав 67 здоровых пациентов, A.Neder et al. [15] рассчитали нормальный диапазон значений для индекса PCF, который составил 10±3% (5-15%), а также установили 3 степени увеличения индекса PCF (легкая ≤23%, умеренная 24-33%, выраженная ≥24%).

R.Pisi et al. [16] считают, что PCF является равнозначным параметром для оценки неравномерности легочной вентиляции, который может быть получен с помощью традиционных ЛФТ.

Впервые индекс PCF стали применять у больных ХОБЛ в качестве маркера ухудшения физической активности. Так, A.Neder et al. [15] показали, что у больных ХОБЛ 1-4 стадии по GOLD индекс PCF является более чувствительным предиктором значительного снижения толерантности к физическим нагрузкам, чем традиционные функциональные индексы, включая

ОФВ₁, что особенно актуально на ранней стадии ХОБЛ. Кроме того, авторы пришли к выводу, что индекс PCF дает дополнительную информацию к той, которую получают с помощью стандартных ЛФТ, а именно позволяет количественно определять негативное влияние неравномерности легочной вентиляции на переносимость физических нагрузок больных ХОБЛ. Принимая во внимание, что индекс PCF является ранним маркером заболевания ДП, авторы проанализировали параметры нагрузочного тестирования в группе больных ХОБЛ 1-2 стадии по GOLD. Так, пациенты из данной группы, у которых индекс PCF не превышал 17%, показали нормальное соотношение V'E/V'CO₂ (<34), тогда как у пациентов с выраженной вентиляционной недостаточностью на фоне нагрузки (V'E/V'CO₂ >40) индекс PCF был более 17%.

Таким образом, количественная оценка индекса PCF позволяет оценить толерантность к физическим нагрузкам без проведения трудоемкого и дорогостоящего спироэргометрического исследования, что также может быть полезным при обследовании и оценке функционального состояния пациентов, перенесших НКИ.

По мере того, как индекс PCF все более широко применяется в клинической практике, были определены его значения при различных заболеваниях легких (табл.).

Таблица

Значения PCF при некоторых заболеваниях легких

Диагноз	n	PCF, среднее±SD, %	Ссылка на литературу
Постковидный синдром	35	11,85±4,5	Савушкина О.И., Черняк А.В. [данные не опубликованы]
Бронхиальная астма	35	11±7	[16]
ХОБЛ (GOLD 1-4)	45	29±13	[16]
ХОБЛ	276		[15]
GOLD 1	78	17±8	
GOLD 2	95	27±10	
GOLD 3	75	37±10	
GOLD 4	28	56±11	

Примечание: SD – стандартное отклонение.

Из таблицы видно, что у больных, перенесших НКИ с вирусным поражением легких, и у больных бронхиальной астмой значения индекса PCF очень близки и незначительно превышают ВГН, тогда как у больных ХОБЛ значение этого параметра значительно выше, причем, чем более тяжелая стадия заболевания по GOLD, тем более выражена неэффективность легочной вентиляции. Кроме того, R.Pisi et al. [16] показали, что тяжесть одышки по шкале mMRC у больных ХОБЛ, у которых PCF превышал 30%, достигала 2 и более.

При анализе корреляционной зависимости индексов LCI и PCF у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ R.Pisi et al. [16] выявили умеренные прямые корреляционные связи $r=0,397$, $p=0,018$ и $r=0,477$, $p=0,001$, соответственно. В то же время у больных, перенесших НКИ, при анализе показателей 35 пациентов [11] между индексом PCF и другими показателями ДМДП статистически значимых корреляционных связей выявлено не было [данные не опубликованы].

В заключение необходимо отметить, что установление патологии МДП является важной задачей, так

как позволяет выявлять функциональные нарушения на самых ранних стадиях заболеваний бронхолегочной системы, а также диагностировать осложнения НКИ в постковидный период заболевания.

Метод ИОС, который используется преимущественно в педиатрической практике, не требует тесной кооперации пациента с персоналом и выполняется при спокойном дыхании. Метод хорошо себя зарекомендовал для выявления ХОБЛ и бронхиальной астмы на ранней стадии заболевания [12, 17, 18]. Однако его диагностическую ценность у больных, перенесших НКИ, нужно изучить более тщательно.

Исследование неэффективности легочной вентиляции путем расчета показателя РСФ является наиболее информативным у больных ХОБЛ и, прежде всего, с точки зрения диагностики снижения толерантности к физическим нагрузкам, что позволяет избегать проведения более трудоемких и дорогостоящих ЛФТ. Эффективность этого подхода с целью выявления ДМДП у пациентов, перенесших НКИ, на наш взгляд, не убедительна.

По нашему мнению, метод ВАМД является самым

патофизиологически обоснованным для диагностики ДМДП, хотя и наименее доступным в клинической практике. Его целесообразно применять с целью выявления и наблюдения в динамике остаточных проявлений НКИ, прежде всего структурных изменений дистальных отделов ДП, а также в тех случаях, когда на фоне жалоб на одышку при незначительных физических нагрузках показатели традиционных ЛФТ в постковидном периоде сохраняются в пределах нормальных значений.

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. Weibel E.R. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs // Lab. Invest. 1963. Vol.12. P.131–155.
2. McNulty W., Usmani O.S. Techniques of assessing small airways dysfunction // Eur. Clin. Respir. J. 2014. Vol.1. Article number: 25898. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v1.25898>
3. Usemann J., Yammine S., Singer F., Latzin P. Inert gas washout: background and application in various lung diseases // Swiss. Med. Wkly. 2017. Vol.147. Article number: w14483. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2017.14483>
4. Verbanck S., Thompson B.R., Schuermans D., Kalsi H., Biddiscombe M., Stuart-Andrews C., Hanon S., Van Muylem A., Paiva M., Vincken W., Usmani O. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung // Thorax. 2012. Vol.67, Iss.9. P.789–795. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201484>
5. Robinson P.D., Latzin Ph., Verbanck S., Hall G.L., Horsley A., Gappa M., Thamrin C., Arets H.G.M., Aurora P., Fuchs S.I., King G.G., Lum S., Macleod K., Paiva M., Pillow J.J., Ranganathan S., Ratjen F., Singer F., Sonnappa S., Stocks J., Subbarao P., Thompson B.R., Gustafsson P.M. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single breath tests // Eur. Respir. J. 2013. Vol.41, Iss.3. P.507–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069712>
6. Мустафина М.Х., Черняк А.В. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания // Практическая пульмонология. 2014. №1. С.39–44.
7. Robinson P.D., Goldman M.D., Gustafsson P.M. Inert Gas Washout: Theoretical Background and Clinical Utility in Respiratory Disease // Respiration. 2009. Vol.78, Iss.3. P.339–355. <https://doi.org/10.1159/000225373>
8. Wielpütz M.O., Weinheimer O., Eichinger M., Wiebel M., Biederer J., Kauczor H.U., Heußel C.P., Mall M.A., Puderbach M. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography // PLoS One. 2013. Vol.8, №8. Article number: e73142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073142>
9. Черняк А.В., Неклюдова Г.В., Красовский С.А., Михайличенко К.Ю., Науменко Ж.К., Поливанов Г.Э. Метод вымывания азота при множественном дыхании и структурные изменения бронхолегочной системы у взрослых больных муковисцидозом // Пульмонология. 2020. Т.30, №2. С.193–203. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203>
10. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Zaitsev A.F., Kryukov E.V. Ventilation heterogeneity after COVID-19 // Eur. Respir. J. 2021. Vol.58, Supl.65. OA2681. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.OA2681>
11. Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19 // Пульмонология. 2021. Т.31, №1. С.30–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36>
12. Galant S.P., Komarow H.D., Shin H.-W., Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2017. Vol.118, Iss.6. P.664–671. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>

13. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system // *Breathe*. 2015. Vol.11, №1. P.57–65. <https://doi.org/10.1183/20734735.020514>
14. Каменева М.Ю., Савушкина О.И., Черняк А.В. Импульсная осциллометрия // Легочные функциональные тесты: от теории к практике: руководство для врачей / под ред. Савушкиной О.И., Черняка А.В. М.: Фирма Стром, 2017. С.121–148.
15. Neder A., O'Donnell C.D.J., Cory J., Langer D., Ciavaglia C.E., Ling Y., Webb K.A., O'Donnell D.E. Ventilation Distribution Heterogeneity at Rest as a Marker of Exercise Impairment in Mild-to-Advanced COPD // *COPD*. 2015. Vol.12, P.249–256. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.948997>
16. Pisi R., Aiello M., Luigino C., Frizzelli A., Alfieri V., Bertorelli G., Pisi G., Chetta A. Ventilation Heterogeneity in Asthma and COPD: The Value of the Poorly Communicating Fraction as the Ratio of Total Lung Capacity to Alveolar Volume // *Respiration*. 2021. Vol.100, Iss.5. P.404–410. <https://doi.org/10.1159/000513954>
17. Frantz S., Nihlén U., Dencker M., Engström G., Löfdahl C.G., Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD // *Respir. Med.* 2012. Vol.106, Iss.8. P.1116–1123. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.04.010>
18. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике дисфункции мелких дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // *Медицинский альянс*. 2020. Т.8, №2. С.72–78. <https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-2-72-78>

REFERENCES

1. Weibel E.R. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. *Lab. Invest.* 1963; 12:131–155.
2. McNulty W., Usmani O.S. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur. Clin. Respir. J.* 2014; 1:25898. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v1.25898>
3. Usemann J., Yammine S., Singer F., Latzin P. Inert gas washout: background and application in various lung diseases. *Swiss. Med. Wkly* 2017; 147:w14483. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14483>
4. Verbanck S., Thompson B.R., Schuermans D., Kalsi H., Biddiscombe M., Stuart-Andrews C., Hanon S., Van Muylem A., Paiva M., Vincken W., Usmani O. Ventilation heterogeneity in the acinar and conductive zones of the normal ageing lung. *Thorax* 2012; 67(9):789–795. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201484>
5. Robinson P.D., Latzin Ph., Verbanck S., Hall G.L., Horsley A., Gappa M., Thamrin C., Arets H.G.M., Aurora P., Fuchs S.I., King G.G., Lum S., Macleod K., Paiva M., Pillow J.J., Ranganathan S., Ratjen F., Singer F., Sonnappa S., Stocks J., Subbarao P., Thompson B.R., Gustafsson P.M. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41(3):507–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069712>
6. Mustafina M.H., Chernyak A.V. [Methods of washing out inert gases: significance in the diagnosis of respiratory diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2014; (1):39–44 (in Russian).
7. Robinson P.D., Goldman M.D., Gustafsson P.M. Inert Gas Washout: Theoretical Background and Clinical Utility in Respiratory Disease. *Respiration* 2009; 78(3):339–355. <https://doi.org/10.1159/000225373>
8. Wielpütz M.O., Weinheimer O., Eichinger M., Wiebel M., Biederer J., Kauczor H.U., Heußel C.P., Mall M.A., Puderbach M. Pulmonary emphysema in cystic fibrosis detected by densitometry on chest multidetector computed tomography. *PLoS One* 2013; 8(8):e73142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073142>
9. Chernyak A.V., Neklyudova G.V., Krasovskiy S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Naumenko Z.K., Polivanov G.E. [Nitrogen leaching in multiple breathing and structural changes in the bronchopulmonary system in adult patients with cystic fibrosis]. *Pulmonologiya* 2020; 30(2):193–203 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-193-203>
10. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Zaitsev A.F., Kryukov E.V. Ventilation heterogeneity after COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 58(Suppl.65):OA2681 <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.OA2681>
11. Kryukov E.V., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.C. [Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test]. *Pulmonologiya* 2021; 31(1):30–36 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36>
12. Galant S.P., Komarow H.D., Shin H.-W., Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(6):664–671. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>
13. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* 2015; 11(1):57–65. <https://doi.org/10.1183/20734735.020514>
14. Kameneva M.Yu., Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Impulse oscillometry. In: Savushkina O.I., Chernyak A.V., editors. Pulmonary functional tests: from theory to practice. A guide for doctors]. Moscow: Firm Strom; 2017:121–148 (in Russian).
15. Neder A., O'Donnell C.D.J., Cory J., Langer D., Ciavaglia C.E., Ling Y., Webb K.A., O'Donnell D.E. Ventilation Distribution Heterogeneity at Rest as a Marker of Exercise Impairment in Mild-to-Advanced COPD. *COPD* 2015;

12(3):249–256. <https://doi.org/10.3109/15412555.2014.948997>

16. Pisi R., Aiello M., Luigino C., Frizzelli A., Alfieri V., Bertorelli G., Pisi G., Chetta A. Ventilation Heterogeneity in Asthma and COPD: The Value of the Poorly Communicating Fraction as the Ratio of Total Lung Capacity to Alveolar Volume. *Respiration* 2021; 100(5):404–410. <https://doi.org/10.1159/000513954>

17. Frantz S., Nihlén U., Dencker M., Engström G., Löfdahl C.G., Wollmer P. Impulse oscillometry may be of value in detecting early manifestations of COPD. *Respir. Med.* 2012; 106(8):1116–1123. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.04.010>

18. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V. [Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of small airway dysfunction in patients with bronchial asthma]. *Medical Alliance* 2020; 8(2):72–78. <https://doi.org/10.36422/23076348-2020-8-2-72-78> (in Russian).

Информация об авторах:

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; зав. отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Александр Владимирович Черняк, канд. мед. наук, зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Author information:

Ol'ga I. Savushkina, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute; Head of the Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Acad. N.N.Burdenko Main Military Clinical Hospital of Russian Federation Ministry of Defence; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>

Alexander V. Cherniak, MD, PhD (Med.), Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute of Federal Medical and Biological Agency; e-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>

Поступила 14.05.2022
Принята к печати 25.05.2022

Received May 14, 2022
Accepted May 25, 2022



ГРИГОРЕНКО

АЛЕКСЕЙ

АЛЕКСАНДРОВИЧ

**(к 75-летию со дня
рождения)**

27 апреля 2022 года исполнилось 75 лет доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному врачу Российской Федерации, члену Международной академии патологии, председателю Амурского отделения Российского общества онкопатологов Алексею Александровичу Григоренко.

Алексей Александрович родился в поселке Уруша Сковородинского района Амурской области в семье офицера пограничных войск. В 1965 году окончил среднюю школу в городе Белогорске Амурской области, в 1971 году Благовещенский государственный медицинский институт (БГМИ).

После первичной специализации в патологоанатомическом отделении Амурской областной больницы был направлен на работу в Белогорскую городскую больницу. С 1971 по 1975 годы начинается первый период трудовой деятельности Алексея Александровича в городе Белогорске Амурской области – это были первые шаги в становлении врача-патологоанатома. При поддержке администрации городской больницы Алексей Александрович создал патологоанатомическое отделение с патогистологической лабораторией, которое выполняло функции межрайонного патологоанатомического отделения. В это время он совмещал работу в нескольких лечебных учреждениях: железнодорожная больница, военный госпиталь и Серышевская центральная районная больница.

В 1975 году Алексей Александрович на конкурсной основе поступает в аспирантуру по патологической анатомии на педиатрический факультет Саратовского государственного медицинского института. Следующий период с 1975 по 1979 годы прошел в городе Са-

ратове. Период аспирантуры – это настоящая школа, которая позволила стать опытным врачом патологоанатомом, научным работником и педагогом. Полученные знания в дальнейшем были использованы Алексеем Александровичем в работе на кафедре патологической анатомии Благовещенского государственного медицинского института (с 1995 г. Амурской государственной медицинской академии, АГМА) в создании интернатуры, ординатуры, аспирантуры, подготовке научно-педагогических и врачебных кадров для Амурской области.

Руководителем аспирантуры Алексея Александровича был известный ученый, опытный педагог, проректор по научной работе, заведующий кафедрой патологической анатомии педиатрического факультета, профессор Сергей Алексеевич Степанов. Человек с высоким интеллектом, огромными организаторскими способностями и высоким творческим потенциалом. Профессором С.А.Степановым была предложена тема научно-исследовательской работы «Морфологические и гистохимические изменения эндокринных желез при сепсисе у детей». Течение сепсиса определяет не только микробный фактор, но и своеобразная иммунологическая защита детского организма. Эндокринная система участвует в поддержании гомеостаза, придает большое значение в патогенезе сепсиса, но сведения, отражающие морфологические изменения эндокринных желез при сепсисе у детей, в то время были единичными и посвящены изучению отдельных желез без взаимосвязи друг с другом, не давали полного представления об участии органов внутренней секреции в развитии септического процесса, не отражали зависи-

мость морфологических изменений эндокринных желез от формы, длительности течения сепсиса, гормональной терапии.

Было осуществлено комплексное изучение морфофункционального состояния эндокринных желез у детей, погибших от сепсиса, с учетом этиологии, формы и длительности заболевания, гормонального лечения, что позволило выявить патологические и компенсаторные реакции эндокринной системы на септический процесс. Теоретическое значение работы определялось тем, что она значительно расширила сведения о влиянии септического процесса на эндокринный аппарат, и тех структурных изменениях, которые при этом происходят. Результаты работы были доложены на X Пленуме правления Всесоюзного научного общества патологоанатомов в городе Калинин (ныне Тверь).

С 1979 года начинается основной – третий период в трудовой жизни, который неразрывно связан с кафедрой патологической анатомии БГМИ (АГМА) и лечебно-профилактическими учреждениями Амурской области. В 1981 году в городе Новосибирске Алексей Александрович защищает кандидатскую диссертацию. В 1990 году он был избран на должность заведующего кафедрой патологической анатомии БГМИ (АГМА), которую возглавлял до 2015 года. Одновременно Алексей Александрович занимается врачебной, диагностической и экспертной работой в патологоанатомическом отделении Амурской областной клинической больницы и в патологическом отделении Амурского онкологического диспансера, которое было организовано им в 1991 году.

В 1983 году Алексей Александрович с соавторами издает монографию «Морфология сепсиса у детей». В монографии были освещены актуальные проблемы детской патологии – морфология, патогенез сепсиса в постнатальном периоде, в ней обобщены современные аспекты классификации, патоморфоза, сепсиса, патоморфологические изменения паренхиматозных органов, эндокринной и иммунной системы. Монография отмечена бронзовой медалью ВДНХ СССР.

Дальнейшее научное изыскание привело к сотрудничеству с замечательным клиницистом и ученым, заведующим кафедрой госпитальной терапии БГМИ (АГМА) профессором Юрием Сергеевичем Ландышевым. Итогом совместного многолетнего поиска стала разработка клинко-морфологического направления в пульмонологии. На огромном клинческом, патологоанатомическом и экспериментальном материале проведено изучение структурных изменений в бронхах различного калибра и эндокринной системы, в зависимости от длительности заболевания, степени тяжести бронхиальной астмы, астматического статуса, особенностей гормонального лечения. В 1990 году в г. Киеве на I Всесоюзном конгрессе по болезням органов дыхания заведующий кафедрой госпитальной терапии Ю.С.Ландышев и заведующий кафедрой патологиче-

ской анатомии БГМИ А.А.Григоренко выступают с докладом «Клинко-морфологическая характеристика астматического состояния и тактика интенсивной терапии».

В 1994 году Алексей Александрович защищает докторскую диссертацию на тему: «Морфофункциональное состояние бронхов и коры надпочечников при бронхиальной астме с применением глюкокортикоидной терапии» (научные консультанты – профессора С.А. Степанов и Ю.С. Ландышев):

- на клинко-анатомическом и экспериментальном материале дано морфологическое обоснование бронхиальной астмы, как хронического персистирующего воспалительного процесса в дыхательных путях, имеющего катаральный характер, который поддерживался на фоне макрофагального дефицита, постоянным присутствием в бронхиальном содержимом клеток эфферторов (эозинофилов, тучных клеток, лимфоцитов, макрофагов) и клеток эпителия в развитии воспаления. При длительном прогрессирующем течении бронхиальной астмы выявлялась трансформация патологического процесса в частично склерозирующее воспаление;

- разработан морфологический подход к количественной оценке структурных изменений бронхов и коры надпочечников у больных, умерших от бронхиальной астмы и дана морфофункциональная оценка надпочечниковой недостаточности при бронхиальной астме и ее роли в развитии гиперреактивности бронхов;

- доказана коррелятивная зависимость между морфофункциональным состоянием бронхов, коры надпочечников и методами глюкокортикоидной терапии у больных, умерших от бронхиальной астмы;

- создано оригинальное устройство для моделирования устойчивого бронхоспазма с одновременной регистрацией легочной вентиляции у лабораторных животных.

Положительные результаты эксперимента позволили внедрить в практическое здравоохранение для лечения бронхиальной астмы липосомальную форму гидрокортизона, способ лечения бронхиальной астмы, который повысил эффективность профилактики обострения и снизил число осложнений при бронхиальной астме.

По результатам клинко-морфологического исследования, совместно с профессором Ю.С.Ландышевым, были изданы методические рекомендации для практического здравоохранения: «Современные методы глюкокортикоидной терапии в комплексном лечении бронхиальной астмы».

В 1995 году А.А.Григоренко присваивают звание профессора. Алексей Александрович является руководителем и консультантом 14 кандидатских и 5 докторских диссертаций. Результаты научных исследований изложены в 15 монографиях, 370 научных работах и 12 изобретениях.

А.А.Григоренко подготовлено более 40 патолого-анатомов, из них 1 доктор и 9 кандидатов медицинских наук, которые работают на кафедре патанатомии и в различных ЛПУ Амурской области и России. В течение 25 лет выполнял обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии АГМА.

Алексей Александрович имеет прямое отношение к наращиванию научного потенциала для образовательных учреждений Российской Федерации. В течение 20 лет являлся членом диссертационных советов по защите кандидатских и докторских диссертаций Амурской государственной медицинской академии и Владивостокского государственного медицинского университета.

А.А.Григоренко – врач высшей категории, длительное время возглавлял патологоанатомическую службу Амурской области (1990–2014 гг), патологоанатомическое отделение Амурской областной клинической больницы (2000–2014 гг), патологоанатомическое отделение Амурского областного онкологического диспансера (с 1991 г. и по настоящее время).

Алексей Александрович был экспертом министерства здравоохранения Амурской области по специальности «патологическая анатомия». В течение многих лет на нем лежала ответственность за качество экспертной работы, подготовки врачей прозектур Амурской области.

В диссертационных исследованиях учеников Алексея Александровича проведено изучение структурно-функциональных разработок основных звеньев патогенеза бронхиальной астмы, более глубокого исследования взаимосвязи органов и систем, участвующих в патологическом процессе, на экспериментальной модели с формированием устойчивого бронхоспазма с различной длительностью установлены закономерности структурных изменений в бронхах, надпочечниках, щитовидной, поджелудочной железах.

Помимо научного руководства по диссертационным работам по специальности «патологическая анатомия» является консультантом и руководителем докторских и кандидатских диссертаций по клиническим дисциплинам, работа которых имела морфологический раздел.

Коллеги и ученики Алексея Александровича поздравляют его с юбилеем и желают крепкого здоровья, счастья, благополучия и дальнейших творческих успехов.

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.



ОДИРЕЕВ

АНДРЕЙ

НИКОЛАЕВИЧ

**(к 60-летию со дня
рождения)**

4 июня 2022 года исполнилось 60 лет Андрею Николаевичу Одирееву, доктору медицинских наук, главному научному сотруднику, заведующему лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

Андрей Николаевич родился в городе Благовещенске. После завершения обучения в средней школе №4 поступил на лечебный факультет Благовещенского государственного медицинского института, который окончил в 1985 году. Далее биография А.Н.Одиреева неразрывно связана с работой в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». После завершения в 1987 году обучения в клинической ординатуре Института физиологии и патологии дыхания СО АМН СССР (ныне ДНЦ ФПД) по специальности «внутренние болезни» сначала работал врачом-эндоскопистом, а затем в течение более чем 20 лет заведующим эндоскопическим отделением.

Большой практический опыт работы Андрея Николаевича основан на проведении десятков тысяч эндоскопических исследований пациентам с различной патологией бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Он в совершенстве владеет обширным спектром диагностических и лечебных эндоскопических манипуляций. Опыт А.Н.Одиреева востребован не только в клинике ДНЦ ФПД. В своё время он участвовал в работе выездных врачебных бригад с целью раннего выявления различных патологий у сельских тружеников Амурской области Тамбовского, Ивановского районов, у рабочих горнодобывающей промыш-

ленности города Райчихинска и Октябрьского района Амурской области, у жителей Севера Амурской области и Дальнего Востока (Чукотский национальный автономный округ).

На протяжении многих лет Андрей Николаевич совмещал практическую деятельность и работу научного сотрудника. Начиная с 2008 года – старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких, с 2011 по 2014 гг. – ведущий научный сотрудник, с 2014 года – главный научный сотрудник. С 2016 года – заведующий лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких.

А.Н.Одиреев – один из ведущих специалистов в области изучения важнейшего механизма защиты респираторной системы – мукоцилиарного клиренса. К числу его основных научных достижений следует отнести результаты научно-исследовательской работы, направленной на диагностику и коррекцию нарушений мукоцилиарной системы у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Им разработаны, освоены и внедрены в клиническую практику новые эффективные способы диагностики мукоцилиарной недостаточности и прогнозирования клинического течения болезней органов дыхания с использованием современных эндоскопических и морфофункциональных методов исследования мукоцилиарной системы.

В 2004 году Андрей Николаевич защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии», в 2010 году – докторскую диссертацию «Роль мукоцилиарной недостаточности в

контроле течения бронхиальной астмы». Им подробно изучены морфофункциональные механизмы формирования мукоцилиарной недостаточности как одного из ключевых звеньев патогенеза обструктивных нарушений. Данные исследования позволили раскрыть роль мукоцилиарной системы в качестве одного из ключевых факторов, определяющих достижение контроля бронхиальной астмы. А.Н.Одиреевым убедительно доказано прогностическое значение мукоцилиарной недостаточности в формировании фармакотерапевтически неконтролируемого течения астмы, научно обоснована и разработана совокупность критериев и способов диагностики мукоцилиарной недостаточности, прогнозирования контроля бронхиальной астмы.

А.Н.Одиреев является автором 130 научных работ, в том числе монографии, двух пособий для врачей, руководства для научных работников и врачей-пульмонологов. Имеет два патента Российской Федерации на изобретение. Результаты его исследований неоднократно представлялись на международных, российских и региональных научно-практических конференциях, съездах и симпозиумах.

Андрей Николаевич – член Российского респираторного общества, Европейского респираторного общества. Член объединённого совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 999.199.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России.

А.Н.Одиреев является ответственным секретарем редакционной коллегии журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания». Во многом благодаря высокому профессионализму Андрея Николаевича журнал имеет одну из лидирующих позиций в Российском индексе научного цитирования, занимая 4 место в рейтинге Science Index за 2020 год по тематике «Медицина и здравоохранение».

Заслуги А.Н.Одиреева перед отечественной медицинской наукой и здравоохранением отмечены Министерством науки и высшего образования РФ, Министерством здравоохранения РФ, Российской академией медицинских наук. В 2004 году за добросовестный труд в деле охраны здоровья населения Амурской области отмечен Почетной грамотой Департамента здравоохранения администрации Амурской области. В 2006 году за заслуги в лечебной и научной деятельности награждён Почетной грамотой Президиума Сибирского отделения РАМН. В 2010 году за заслуги в области здравоохранения и многолетний добросовестный труд награждён Почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития РФ. В 2021 году Министерство науки и высшего образования РФ оценило участие А.Н.Одиреева в развитии научной сферы медалью «За вклад в реализацию государственной политики в области научно-технологического развития». В 2022 году высокие научные результаты в области фундаментальных и прикладных исследований отмечены Почетной грамотой Дальневосточного отделения РАН.

Андрею Николаевичу присущи самые лучшие черты врача, учёного и организатора, преданность выбранной профессии, умение последовательно и четко решать самые сложные задачи, работоспособность и ответственность за результаты своего дела.

Администрация и коллектив Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», друзья и коллеги поздравляют Андрея Николаевича с юбилейным днём рождения и желают ему крепкого здоровья, благополучия, творческих успехов и достижений!

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.