ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 85

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. Пущино*)
А.Б.Пирогов, канд. мед. наук, доц. (*г. Благовещенск*)
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (*г. Москва*)
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (*г. Бишкек, Кыргызстан*)
С.В.Супрун, д-р мед. наук (*г. Хабаровск*)
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (*г. Санкт-Петербург*)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (*г. Иркутск*)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (*г. Чунцин, КНР*)
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (*г. Барнаул*)

А д р е с р е д а к ц и и:

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.

Сведения о журнале публикуются в ведущих отечественных (ВИНИТИ РАН, Российская государственная библиотека, Научная электронная библиотека (eLIBRARY.RU) – индексация в РИНЦ (ядро РИНЦ) и Russian Science Citation Index (RSCI), НЭИКОН – платформа Elpub) и международных (Ulrich's Periodicals Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Lens, Research4Life, Mendeley, Index Copernicus и др.) библиометрических базах данных.

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 85

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.Prikhodko, 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

В.П.Колосов, О.П.Курганова, Ю.М.Перельман, Е.В.Полянская, Л.Г.Манаков, П.В.Шибалов, Б.Б.Дараева, А.Н.Гребенюк. Анализ медико-экономической эффективности вакцинопрофилактики респираторных заболеваний среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода с помощью экспертных оценок и методов прогнозного моделирования..... 8

Е.А.Базыкина, О.Е.Троценко, Т.А.Зайцева, Т.Н.Каравянская. Анализ клинического течения COVID-19 среди вакцинированных против SARS-CoV-2 лиц в Хабаровском крае..... 19

Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от наличия обострения или новой коронавирусной инфекции..... 26

Т.И.Виткина, Е.В.Кондратьева. Выделение биомаркеров хронической обструктивной болезни легких с применением ROC-анализа..... 32

Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Котова, Д.А.Гассан, Я.Г.Горчакова, Т.А.Мальцева. Сравнительная характеристика уровней экспрессии TRP каналов на макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких..... 37

А.Б.Пирогов, Д.Е.Наумов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман. Th1, Th2 цитокины в реализации реакции дыхательных путей на острое холодовое воздействие у больных бронхиальной астмой..... 47

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

V.P.Kolosov, O.P.Kurganova, J.M.Perelman, E.V.Polyanskaya, L.G.Manakov, P.V.Shibalov, B.B.Daraeva, A.N.Grebenyuk. Analysis of medical and economic efficiency of vaccine prevention of respiratory diseases among builders of the Amur Gas Processing Plant using expert assessments and methods of predictive modeling

E.A.Bazykina, O.E.Trotsenko, T.A.Zaitseva, T.N.Karavyanskaya. Analysis of COVID-19 clinical course among vaccinated against SARS-CoV-2 people in the Khabarovsk krai

E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina. Comparative analysis of clinical and laboratory features in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the presence of an exacerbation or a novel coronavirus infection

T.I.Vitkina, E.V.Kondratyeva. Detection of chronic obstructive pulmonary disease biomarkers using ROC-analysis

D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Kotova, D.A.Gassan, Y.G.Gorchakova, T.A.Maltseva. Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease

A.B.Pirogov, D.E.Naumov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman. Th1, Th2 cytokines in airway response to acute cold exposure in patients with bronchial asthma

Р.С.Телепнева, Г.П.Евсеева, Е.Б.Наговицына, Е.Н.Супрун, Н.И.Халецкая, С.В.Супрун, О.А.Лебедько. Оценка вовлеченности полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* в патогенез бронхиальной астмы с ожирением у детей..... 56

R.S.Telepneva, G.P.Evseeva, E.B.Nagovitsyna, E.N.Suprun, N.I.Khaletskaya, S.V.Suprun, O.A.Lebedko. Evaluation of the involvement of *PPARG2* gene rs1801282 polymorphism in the pathogenesis of bronchial asthma with obesity in children

Е.А.Игнатьева. Сравнительный анализ результатов компьютерно-томографической денситоволюметрии при стратификации пациентов с лёгочным саркоидозом..... 65

E.A.Ignat'eva. Comparative analysis of the results of computed tomographic densitovolumetry during the stratification of patients with pulmonary sarcoidosis

Л.Ш.Дудченко, В.И.Мизин, П.Е.Григорьев, Е.А.Соловьева. Применение международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при медицинской реабилитации больных после COVID-19..... 78

L.Sh.Dudchenko, V.I.Mizin, P.E.Grigoriev, E.A.Solovyova. Application of International Classification of Functioning, Disability and Health in medical rehabilitation of patients after COVID-19

Е.Н.Местникова. Особенности психофизиологического статуса и уровня миокардиального стресса у спортсменов-единоборцев с маскированной артериальной гипертензией..... 84

E.N.Mestnikova. Features of psychophysiological status and level of myocardial stress in wrestlers with masked hypertension

Л.Г.Нахамчен, В.П.Колосов, И.Н.Гориков, И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, А.Н.Одиреев, А.В.Бушманов, Т.В.Смирнова, Е.И.Карапетян. Изменение иммунологических показателей и пуповинного кровотока у беременных при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией..... 91

L.G.Nakhamchen, V.P.Kolosov, I.N.Gorikov, I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, A.N.Odireev, A.V.Bushmanov, T.V.Smirnova, E.I.Karapetyan. Changes in immunological parameters and umbilical blood flow in pregnant women during exacerbation of chronic bronchitis associated with cytomegalovirus infection

И.Н.Гориков. Патоморфологическая характеристика котиледонов со слабым контрастированием кровеносного русла в плацентах у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности 100

I.N.Gorikov. Pathomorphological characteristics of cotyledons with weak contrasting of the blood flow in the placenta of women who have undergone exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of pregnancy

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, С.А.Черезов, Т.М.Адливанкина, Р.С.Телепнева, С.В.Супрун, О.А.Лебедько. Клиническое наблюдение пневмомедиастинума при тяжелом течении COVID-19-ассоциированной пневмонии у подростка.. 108

ОБЗОРЫ

О.Ю.Кытикова, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко, Т.П.Новгородцева. Диффузионная способность легких при хронической обструктивной болезни легких: гендерные, возрастные и расовые аспекты..... 116

Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко. Возможности респираторной реабилитации в коррекции дисфункции малых дыхательных путей.... 131

О.В.Жуковская. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе акушерских осложнений при COVID-19 (краткий обзор литературы)..... 143

SELECTED REPORTS

E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, S.A.Cherezov, T.M.Adlivankina, R.S.Telepneva, S.V.Suprun,O.A.Lebedko. Clinical observation of pneumomediastinum in a case of severe COVID-19-associated pneumonia in a teenager

REVIEWS

O.Yu.Kytikova, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko, T.P.Novgorodtseva. Diffusing capacity of lungs in chronic obstructive pulmonary disease: gender, age, and race aspects

N.S.Yubitskaya, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko. Possibilities of respiratory rehabilitation in correction of small airway dysfunction

O.V.Zhukovskaya. Neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of obstetric complications in COVID-19 (brief review)

УДК (616.2-036.11:616.24-002)615.371]:001.8(571.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-8-18

АНАЛИЗ МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ СТРОИТЕЛЕЙ АМУРСКОГО ГАЗОПЕРЕРАБАТЫВАЮЩЕГО ЗАВОДА С ПОМОЩЬЮ ЭКСПЕРТНЫХ ОЦЕНОК И МЕТОДОВ ПРОГНОЗНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В.П.Колосов[1], О.П.Курганова[2], Ю.М.Перельман[1], Е.В.Полянская[1], Л.Г.Манаков[1], П.В.Шибалов[3], Б.Б.Дараева[3], А.Н.Гребенюк[3,4]

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

[2]Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области, 675002, г. Благовещенск, ул. Первомайская, 30

[3]Акционерное общество «Научно-исследовательский проектный институт газопереработки», Проектный офис «Строительство Амурского газоперерабатывающего завода», 676450, Амурская область, г. Свободный, ул. Ленина, 70/2

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Острые респираторные вирусные и пневмококковые инфекции, заболеваемость которыми связана с высокими экономическими затратами, являются одной из важнейших проблем эпидемиологии и пульмонологии. Инструментом управления заболеваемостью ОРВИ и пневмококковыми инфекциями является вакцинопрофилактика. Вопросы медицинской и экономической эффективности вакцинопрофилактики постоянно находятся в поле зрения эпидемиологического надзора, а получаемые при этом оценки – необходимое условие принятия решений о целесообразности вложения средств в ее организацию. **Цель.** Экспертная оценка и прогнозное моделирование потенциальной эффективности затрат на вакцинацию пневмококковой и противогриппозной вакцинами иммунокомпетентных взрослых пациентов с различным уровнем риска острых и хронических респираторных заболеваний среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода (ГПЗ). **Материалы и методы.** Проведен комплекс исследований с использованием методов статистики, эпидемиологического анализа и мониторинга, сравнительного и экономического анализа. Определение экономической рентабельности вакцинопрофилактики осуществлялось на основе методов сопоставления «затрат» и «пользы». Контингент обследованных представлен взрослыми лицами, работающими на строительстве Амурского ГПЗ (г. Свободный Амурской области). Основными факторами риска и критериями включения являлись условия неблагоприятного воздействия на респираторное здоровье человека профессиональных, социальных и биологических факторов. Комплекс профилактических мероприятий осуществлялся с использованием методов и средств специфической профилактики острых и хронических респираторных заболеваний: противогриппозной («Ультрикс Квадри») и пневмококковой («Превенар-13») вакцин. Анализ эффективности проводился для 20-, 40- и 60-летних пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска в соответствии с методами ее медицинской, социальной и экономической оценки. Ретроспективное определение предотвращенных в результате вакцинопрофилактики случаев заболеваний (летальных исходов) и

Контактная информация
Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: kolosov@amur.ru

Correspondence should be addressed to
Victor P. Kolosov, MD, PhD, DSc (Med.), Academician of RAS, Professor, Scientific Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: kolosov@amur.ru

Для цитирования:
Колосов В.П., Курганова О.П., Перельман Ю.М., Полянская Е.В., Манаков Л.Г., Шибалов П.В., Дараева Б.Б., Гребенюк А.Н. Анализ медико-экономической эффективности вакцинопрофилактики респираторных заболеваний среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода с помощью экспертных оценок и методов прогнозного моделирования // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.8–18. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-8-18

For citation:
Kolosov V.P., Kurganova O.P., Perelman J.M., Polyanskaya E.V., Manakov L.G., Shibalov P.V., Daraeva B.B., Grebenyuk A.N. Analysis of medical and economic efficiency of vaccine prevention of respiratory diseases among builders of the Amur Gas Processing Plant using expert assessments and methods of predictive modeling. Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2022; (85):8–18 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-8-18

экономического ущерба осуществлялось на основе разности показателей заболеваемости (смертности) за период, предшествующий вакцинопрофилактике, и за период, следующий за вакцинацией. При построении прогнозной модели оценки эффективности вакцинопрофилактики респираторных инфекций использованы экспертные оценки, нормативно-правовые документы и методика отдельных исследователей. **Результаты.** Прогнозные показатели заболеваемости пневмонией среди строителей Амурского ГПЗ с учетом всех факторов риска могут составить 32,3‰. При этом общий объем предотвращенной прогнозной заболеваемости пневмониями в поствакцинальном периоде только с использованием пневмококковой вакцины может составить 26,5‰, сократив уровень исходной заболеваемости в 5,5 раза. В результате проведенных расчетов и экономической оценки установлено, что совокупные (прямые и косвенные) экономические затраты государства и предприятия (экономический ущерб) при заболеваемости населения трудоспособного возраста (20-60 лет) внебольничной пневмонией на территории данного строительного объекта составляет 112 811 рублей на одного человека в год. Следовательно, предотвращенный экономический ущерб среди сотрудников и строителей Амурского ГПЗ только в результате использования пневмококковой вакцины «Превенар-13» составляет 13 537 411 рублей. Кроме этого, иммунопрофилактика с использованием противогриппозных вакцин позволяет снизить уровень заболеваемости гриппом, ОРВИ, пневмониями и хроническими формами болезней органов дыхания, что соответствует дополнительному предотвращенному экономическому ущербу для предприятия в размере 103 786 764 рубля. Таким образом, прогнозируемый совокупный предотвращенный экономический ущерб для данного предприятия в результате вакцинопрофилактики может составить 117 324 175 рублей. **Заключение.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что реализация Программы профилактики острых респираторных заболеваний с использованием противогриппозной и пневмококковой вакцин среди строителей Амурского ГПЗ имеет высокий уровень медицинской и социально-экономической эффективности, выявленной на основе ее прогнозного моделирования и экспертных оценок.

Ключевые слова: заболеваемость населения, болезни органов дыхания, острые респираторные вирусные инфекции, пневмония, вакцинопрофилактика, пневмококковая вакцина «Превенар-13», противогриппозные вакцины, экономический анализ, эффективность иммунопрофилактики, прогнозное моделирование, экспертные оценки.

ANALYSIS OF MEDICAL AND ECONOMIC EFFICIENCY OF VACCINE PREVENTION OF RESPIRATORY DISEASES AMONG BUILDERS OF THE AMUR GAS PROCESSING PLANT USING EXPERT ASSESSMENTS AND METHODS OF PREDICTIVE MODELING

V.P.Kolosov[1], O.P.Kurganova[2], J.M.Perelman[1], E.V.Polyanskaya[1], L.G.Manakov[1], P.V.Shibalov[3], B.B.Daraeva[3], A.N.Grebenyuk[3,4]

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

[2]Amur Oblast Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 30 Pervomayskaya Str., Blagoveshchensk, 675002, Russian Federation

[3]Scientific Research Design Institute of Gas Processing, Project Office "Construction of the Amur Gas Processing Plant", 70/2 Lenina Str., Svobodny, Amur Region, 676450, Russian Federation

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

SUMMARY. Introduction. Acute respiratory viral and pneumococcal infections, the incidence of which is associated with high economic costs, are one of the most important problems in epidemiology and pulmonology. Preventive vaccination is a tool for managing the incidence of acute respiratory viral infection (ARVI) and pneumococcal infections. The issues of medical and economic efficiency of preventive vaccination are constantly in the field of epidemiological surveillance, and the estimates obtained in this case are a necessary condition for making decisions on the viability of investing in its organization. **Aim.** Expert assessment and predictive modeling of the potential cost-effectiveness of vaccination with pneumococcal and influenza vaccines in immunocompetent adult patients with different levels of risk of acute and chronic respiratory diseases among the builders of the Amur Gas Processing Plant (GPP). **Materials and methods.** A complex of studies was carried out using the methods of statistics, epidemiological analysis and monitoring, comparative and economic analysis. Determination of the economic profitability of vaccination was carried out on the basis of methods of comparing "costs" and "benefits". The surveyed cohort is represented by adults working on the construction of the Amur GPP (Svobodny, Amur Region). The main risk factors and inclusion criteria were the conditions of adverse effects of occupational, social and biological factors on human respiratory health. A set of preventive measures was carried out using methods and means of specific prevention of acute and chronic respiratory diseases: anti-influenza (Ultrix Quadri) and pneumococcal (Prevenar-13) vaccines. Efficacy analysis was carried out for 20-, 40- and 60-year-old patients with 1, 2 and 3 risk factors in accordance with the methods of its medical, social and economic evaluation. A retrospective determination of the cases of diseases (deaths) and economic damage prevented as a result of vaccination was carried out on the basis of the difference

in morbidity (mortality) rates for the period preceding vaccination and for the period following vaccination. When constructing a predictive model for evaluating the effectiveness of vaccine prevention of respiratory infections, expert assessments, legal documents and the methodology of individual researchers were used. **Results.** The predicted incidence of pneumonia among the builders of the Amur GPP, taking into account all risk factors, can be 32.3‰. At the same time, the total volume of prevented predictive incidence of pneumonia in the post-vaccination period only with the use of pneumococcal vaccine can be 26.5‰, reducing the initial incidence rate by 5.5 times. As a result of the calculations and economic assessment, it was found that the total (direct and indirect) economic costs of the state and the plant (economic damage) with the incidence of community-acquired pneumonia in the working-age population (20-60 years) on the territory of this construction site is 112,811 rubles. per person per year. Consequently, the prevented economic damage among the employees and builders of the Amur GPP only as a result of the use of the pneumococcal vaccine "Prevenar-13" is 13,537,411 rubles. In addition, immunoprophylaxis with the use of influenza vaccines can reduce the incidence of influenza, ARVI, pneumonia and chronic forms of respiratory diseases, which corresponds to additional prevented economic damage to the plant in the amount of 103,786,764 rubles. Thus, the predicted total prevented economic damage for this plant as a result of vaccination may amount to 117,324,175 rubles. **Conclusion.** The results of the studies indicate that the implementation of the Program for the Prevention of Acute Respiratory Diseases by means of influenza and pneumococcal vaccines among the builders of the Amur GPP has a high level of medical and socio-economic efficiency, identified on the basis of its predictive modeling and expert assessments.

Key words: morbidity of the population, respiratory diseases, acute respiratory viral infections, pneumonia, vaccination, pneumococcal vaccine "Prevenar-13", influenza vaccines, economic analysis, effectiveness of immune-prophylaxis, predictive modeling, expert assessments.

В настоящее время острые респираторные вирусные и пневмококковые инфекции в целом, и пневмонии в частности, являются одной из важнейших проблем эпидемиологии и пульмонологии, определяющих формирование здоровья человека и общества как в России, так и во всем мире. Это обусловлено тем огромным социально-экономическим значением, которое представляют эти заболевания, приводя к значительным экономическим потерям в силу высокой распространенности и внося существенный вклад в уровень неблагоприятных исходов при болезнях органов дыхания [1, 2]. Экономический анализ свидетельствует, что совокупные (прямые и косвенные) экономические затраты государства при заболеваемости населения трудоспособного возраста пневмонией на территории Амурской области составляют 92 696,6 рублей на одного человека в год (в ценах 2015 года) [3]. По данным Минздрава Российской Федерации (2012 г.), экономический ущерб от гриппа и ОРВИ ежегодно составляет около 100 млрд рублей, а общие экономические потери от пневмококковой инфекции на территории Российской Федерации – около 42 млрд рублей [4].

Инструментом управления заболеваемостью ОРВИ и пневмококковыми инфекциями в современных условиях является вакцинопрофилактика. При этом вопросы оценки медицинской и экономической эффективности вакцинопрофилактики постоянно находятся в поле зрения эпидемиологического надзора, а получаемые оценки – необходимое условие принятия решений о целесообразности вложения средств в ее организацию [5]. Экспертным сообществом отмечено, что в России и за рубежом накоплено достаточно данных о клинической эффективности вакцинации детей и взрослых из групп риска и продемонстрирована ее высокая эпидемиологическая и экономическая эффективность [3, 6−11]. С 2000 года профилактика пневмококковой инфекции у детей от 0 до 2 лет успешно применяется в 90 странах мира, а в 37 – вакцинация внесена в национальную программу детской иммунизации [12]. В Российской Федерации вакцинация против пневмококковых инфекций взрослых контингентов населения и пациентов групп риска в настоящее время включается в качестве обязательного мероприятия в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи по многим клиническим специальностям [10].

Одним из главных индикаторов эффективности программ вакцинопрофилактики является уровень заболеваемости привитого контингента в до- и поствакцинальный периоды. Зарубежные и отечественные исследования вакцинальных программ среди работающего населения показали снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ, потерь рабочего времени и экономическую выгоду для работодателя при организации массовых программ вакцинации против гриппа и пневмококковых инфекций [13]. На территории Амурской области за период реализации профилактических программ число зарегистрированных в наблюдаемой популяции заболеваний пневмонией снизилось в поствакцинальном периоде в 2,3 раза [3].

Сравнительная оценка заболеваемости гриппом и ОРВИ среди привитых и непривитых от гриппа с учетом лабораторной верификации диагноза подтвердила высокий уровень эффективности специфической профилактики не только в отношении заболеваемости гриппом, но и ОРВИ [14]. Вакцинация против гриппа снижает частоту заболевания здоровых детей на 84,5%, взрослых людей – на 89%, а летальный исход от любой причины у пожилых лиц – на 67% по сравнению с непривитыми людьми, уменьшает частоту тяжелых обострений и смертность при ХОБЛ примерно на 50,0%, а также риск осложнений у пациентов с другими хро-

ническими заболеваниями. Следовательно, вакцинопрофилактику гриппа можно рассматривать не только как средство борьбы с гриппом и ОРВИ, но и как эффективный инструмент в управлении рисками смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Однако, наибольшая профилактическая эффективность установлена у получивших сочетанную иммунизацию вакцинами против пневмококковой инфекции и гриппа. Доказан однонаправленный положительный защитный эффект при применении вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции и отсутствие суммации побочных эффектов. При этом вакцинация против пневмококковой инфекции может проводиться в течение всего года, а также одновременно с вакцинацией против гриппа [15].

Следовательно, современные пневмококковые вакцины имеют ряд доказанных преимуществ и оказывают не только клинико-эпидемиологический эффект, но и являются экономически высокоэффективным вмешательством и могут быть рекомендованы больным из групп риска с целью профилактики респираторной инфекции, в том числе пневмоний, а также обострений хронических заболеваний органов дыхания.

Цель настоящего исследования – провести прогнозный анализ медико-экономической эффективности вакцинопрофилактики респираторных инфекций среди строителей Амурского газоперерабатывающего завода (ГПЗ) (г. Свободный Амурской области) с оценкой потенциальной эффективности затрат на вакцинацию пневмококковой и противогриппозной вакцинами иммунокомпетентных взрослых пациентов с различным уровнем риска респираторной инфекции.

Материалы и методы исследования

Вакцинопрофилактика, как противоэпидемическое (профилактическое) мероприятие, характеризуется рядом признаков, совокупность которых определяет ее социальное и экономическое содержание. Общая процедура оценки экономических параметров вакцинопрофилактики состоит из следующих последовательных этапов расчета экономических показателей: расчет затрат, расчет «ущерба», предотвращенного в результате вакцинопрофилактики, и определение ее экономической рентабельности.

«Затраты» (Р) являются основным компонентом в системе методов оценки экономических параметров вакцинопрофилактики, которые определяются по формуле [5]: $P = B + (C + D)$, где В – стоимость препарата; (С + D) – затраты на организацию вакцинации.

Ретроспективное определение абсолютного числа предотвращенных в результате вакцинопрофилактики случаев заболеваний (летальных исходов) осуществляется на основе разности показателей заболеваемости (смертности) за период, предшествующий вакцинопрофилактике, и за период, следующий за вакцинацией, в течение которого средний показатель ($K_{ср}$) рассматривается как типичный для данной инфекции, контингента, территории и времени [5]: $K_{ср} = (k_1 + k_2 + ... + k_n) / S$.

Предотвращенные затраты представляют собой экономический ущерб, связанный с распространением среди населения случаев заболеваний, которые были предотвращены в результате вакцинопрофилактики. Предотвращенные затраты определяются как произведение «стоимости» одного случая заболевания на число предотвращенных случаев [5].

Определение экономической рентабельности вакцинопрофилактики осуществляется на основе методов: сопоставление «затрат» и «пользы» и сопоставление «затрат» и «выгод». При этом возможная экономическая ситуация моделируется для нескольких стратегий. Наиболее распространенной является сравнение двух стратегий: «без вакцинации» и «с вакцинацией». Вариант «с вакцинацией» реализуется по разработанной тактической схеме в зависимости: от процента охвата прививками; от эффективности вакцинации (показатель защищенности); от стоимости препарата; от уровня заболеваемости перед началом вакцинопрофилактики. Величины этих показателей определяют итоговые размеры «затрат» на сравниваемые стратегии, которые и сопоставляются [5].

Контингент обследуемых лиц, включенных в программу организации мониторинга, клинико-эпидемиологической и социально-экономической оценки эффективности профилактики острых и хронических респираторных заболеваний, с использованием методов и средств специфической профилактики, представлен взрослыми контингентами населения, работающего на строительстве и эксплуатации Амурского ГПЗ. По результатам проведенного учета работающего на предприятии населения оформлены списки подлежащих вакцинации с учетом возраста, пола, характера профессиональной деятельности и других факторов. В структуре работающего на предприятии контингента почти равные доли были представлены возрастными группами 21-30 лет (39,4%) и 31-40 лет (35,6%) и только 5,8% – старше 50 лет.

Основными факторами риска и, следовательно, критериями включения в программу мониторинга, предопределившими отбор сотрудников и строителей Амурского ГПЗ на вакцинацию против пневмококковой инфекции, были условия неблагоприятного воздействия на респираторное здоровье человека профессиональных, социальных и биологических факторов:

• вахтовый метод организации трудовой деятельности (миграция из регионов дальнего и ближнего зарубежья, а также южных регионов Российской Федерации);

• наличие у работающих профессиональных факторов риска острых и хронических респираторных заболеваний в соответствии с перечнем специальностей и вредных профессиональных факторов, в том числе, профессиональные аэрозоли, работа на открытом воз-

духе и др.;

• частые респираторные инфекции и обострения хронических заболеваний бронхолегочной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма, ХОБЛ);

• сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, первичные иммунодефициты);

• курение табака.

На основании данных методических подходов и критериев отбора сформирован контингент лиц, подлежащих иммунопрофилактике пневмококковых инфекций с использованием пневмококковой вакцины, среди строителей и сотрудников Амурского ГПЗ в количестве 1889 человек, программа которой реализована в 2020 году. При этом комплекс профилактических мероприятий с использованием методов и средств специфической профилактики острых и хронических респираторных заболеваний (иммунопрофилактика) с использованием противогриппозных вакцин проводился всему составу работающих на предприятии, а с использованием пневмококковых вакцин – ограниченному контингенту работающих на предприятии с учетом критериев отбора.

Специфическую профилактику острых респираторных инфекций проводили с использованием пневмококковой («Превенар-13», вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная, суспензия для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза в преднаполненном шприце) и противогриппозных («Ультрикс Квадри», вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная расщепленная, раствор для внутримышечного введения, 0,5 мл/доза, в преднаполненном шприце) вакцин в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [16]. Анализ эффективности проведен для 20-, 40- и 60-летних пациентов с 1, 2 и 3 факторами риска в соответствии с методами их медицинской, социальной и экономической оценки [5, 15].

При моделировании эпидемиологических процессов заболеваемость внебольничными пневмониями и летальность при пневмококковых инфекциях в базовом варианте рассчитывались на основе данных официальной статистики по Российской Федерации. При этом заболеваемость пневмококковыми инфекциями в каждой из групп рассчитывалась с учетом соотношения заболеваемости в различных возрастных группах с разным уровнем риска, выявленного в зарубежных исследованиях [17], а анализ фоновой заболеваемости болезнями органов дыхания населения, проживающего в городском округе г. Свободного, проведен на основе данных МИАЦ Амурской области.

В основе построения прогнозной модели оценки эффективности вакцинопрофилактики респираторных инфекций среди строителей и работников Амурского ГПЗ использованы экспертные оценки, нормативно-правовые документы и методика отдельных исследователей, в частности, А.В.Рудаковой и соавт. [18, 19].

Затраты на терапию респираторных инфекций рассчитывались на основе тарифов ОМС по Амурской области на 2020 год, а затраты на вакцинацию рассчитывались на основе цены пневмококковой вакцины в рамках федеральных и региональных программ. Расчет непрямых затрат, обусловленных временной нетрудоспособностью, осуществлялся на основе данных по средней заработной плате в Российской Федерации в 2020 году и объема социальных выплат нетрудоспособному населению (www.gks.ru).

Результаты исследования и их обсуждение

Наряду с известными факторами риска формирования патологических состояний дыхательной системы, для территории Дальневосточного региона России наиболее значимыми являются *медико-демографические и природно-климатические факторы*, имеющие специфические особенности. Результаты эпидемиологического анализа свидетельствуют о более высоких (по сравнению с другими регионами) уровнях распространенности пневмонии в Дальневосточном федеральном округе, отличающемся особыми климатическими условиями, низкой плотностью размещения населения, высоким уровнем миграционной активности, недостаточным уровнем доступности первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи [1]. В частности, особенностью климата Дальневосточного региона является *экстремальность проявления климатических факторов среды*, оказывающих неблагоприятное воздействие на функции дыхания.

В этой связи, миграция в новые климатогеографические среды повышает риск возникновения болезней органов дыхания (в зонах нового экономического освоения показатели заболеваемости значительно выше, что обусловлено характером и степенью миграционных процессов и связанных с ними механизмов адаптации организма к новым условиям обитания и трудовой деятельности). При этом компенсаторно-приспособительные реакции протекают у различных популяционных групп неодинаково: заболеваемость мигрантов возрастает по мере увеличения географической контрастности регионов (в 2-3 раза превышая средний уровень заболеваемости местных жителей) [20].

Острые и хронические заболевания органов дыхания принадлежат к тем формам патологии, которые наиболее зависимы от рода профессиональной деятельности. Несмотря на совершенствование технологического процесса и оборудования, в процессе профессиональной деятельности человека на многие его органы и системы оказывают неблагоприятное действие различные *производственные факторы*. Среди неблагоприятных производственных факторов наиболее распространенными являются пыль, загазован-

ность производственных помещений, промышленные аэрозоли, сквозняки, перепады температуры и многие другие, являющиеся факторами риска заболеваний органов дыхания. При этом возможно комбинированное влияние двух и более факторов из одной или разных групп профессиональных факторов. Установлено, что уровень распространенности болезней органов дыхания у работающих на промышленных предприятиях значительно выше, чем в целом в популяции [20].

Одним из наиболее агрессивных экзогенных факторов риска заболеваний органов дыхания является *курение*, создающее условия для возникновения болезни. Курение оказывает значительно более вредное влияние на органы дыхания, чем работа в условиях повышенной запыленности и загазованности. Более того, взаимодействие между табачным дымом и поступающими в организм в связи с профессиональной деятельностью веществами может производить комбинированный эффект и значительно усугубляет кумулятивный эффект других факторов риска заболеваний бронхолегочной системы и повреждающее действие экстремальных факторов окружающей среды. По данным ВОЗ, риск заболеваемости респираторными болезнями у курящих в 10 раз выше. Результаты наших эпидемиологических исследований свидетельствуют, что уровень «пораженности» хроническим бронхитом среди курящих возрастает в 3,5 раза. При этом курение обусловливает 82% случаев смертности от хронических болезней легких [20].

Возрастно-половая структура населения также может определять особенности эпидемиологической картины. В частности, как в целом по классу болезней органов дыхания, так и по отдельным нозологическим формам заболеваний, смертность населения от этих причин значительно больше среди мужчин по сравнению с женщинами (с увеличением возраста эта разница становится более выраженной).

Таким образом, заболевания органов дыхания имеют социально обусловленный характер, имеющий в условиях внешней среды Дальневосточного региона специфические эпидемиологические особенности.

На основе данных критериев дана характеристика состава работающих на строительстве Амурского ГПЗ с учетом факторов риска возникновения острых и хронических заболеваний органов дыхания. В том числе установлено, что большинство работающих (98,5%) на предприятии используют вахтовый метод организации трудовой деятельности, имеют неблагоприятные условия труда (работа на открытом воздухе и профессиональные вредности – 95,5%), а 35,6% являются постоянными курильщиками (табл. 1).

Таблица 1

Распределение факторов риска (ФР) пневмококковых инфекций среди строителей Амурского ГПЗ

Возрастные категории	1 ФР (миграция населения)	2 ФР (профессиональные факторы)	3 ФР (постоянное курение)
20-60 лет	98,5%	95,5%	35,6%

С учетом того, что базовый средний показатель многолетней заболеваемости пневмонией в данной местности составляет 6,5‰, то при влиянии одного фактора риска, охватывающего 98,5% всего контингента сотрудников (вахтовый метод работы: миграция из более благоприятных природно-климатических условий в экстремальные условия внешней среды) увеличивается до 7,3‰ для лиц возрастной группы 20-60 лет, а при воздействии второго фактора риска (профессиональные факторы и вредные условия производственной среды), охватывающего 95,5% работающего контингента населения, заболеваемость увеличивается до 13,9‰. Для лиц с тремя факторами риска (постоянное курение), охватывающего 35,6% работающего населения, уровень прогнозной заболеваемости для данной возрастной категории может составить 18,7‰. В целом прогнозные показатели заболеваемости пневмонией среди строителей Амурского ГПЗ с учетом всех факторов риска могут составить 32,3‰. При этом общий объем предотвращенной прогнозной заболеваемости пневмониями в поствакцинальном периоде только с использованием пневмококковой вакцины может составить 26,5‰, сократив уровень исходной заболеваемости в 5,5 раза (табл. 2, рис.).

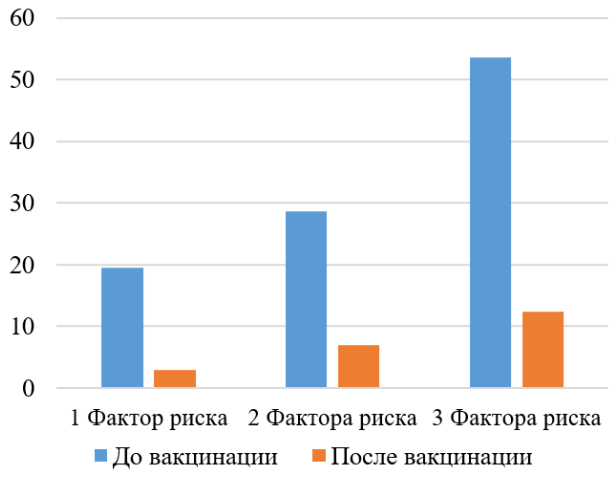


Рис. Динамика пневмоний до и после вакцинации пневмококковой вакциной «Превенар-13» в зависимости от их факторов риска (прогнозная оценка на 1000 вакцинированных).

Таблица 2

Анализ прогнозной оценки предотвращенных случаев внебольничной пневмонии среди строителей Амурского ГПЗ, вакцинированных пневмококковой вакциной «Превенар-13» (в расчете на 1000 чел.)

Возраст, лет	1 ФР	2 ФР	3 ФР
	Базовый средний показатель заболеваемости населения в данной местности (г. Свободный) = 6,5‰		
20-40-60 лет	Прогнозные (расчетные) показатели заболеваемости до вакцинации с учетом возраста и факторов риска = 61 (32,3‰)		
20-40 лет	7,3–10	13,9–19	18,7–9
41-60 лет и >	12,8–6	24,3–11	32,9–6
20-40-60 лет	Прогнозные значения заболеваемости после вакцинации с учетом возраста и факторов риска = 11 (5,8‰)		
20-40 лет	1,1–1	2,8–4	3,6–2
41-60 лет и >	1,9–1	4,9–2	6,4–1
20-40-60 лет	Общая динамика показателей заболеваемости = 5,5 раза		
	Общий показатель предотвращенной прогнозной заболеваемости в результате вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции = 26,5‰		

Анализ прогнозной модели показывает, что на количество предотвращенных случаев пневмококковой инфекции наличие факторов риска оказывает гораздо большее влияние, чем возраст пациентов. Но при этом с возрастом существенно возрастает количество обусловленных данными заболеваниями летальных исходов [18].

Таблица 3

Расчетная летальность при внебольничной пневмонии (в %) [18]

Возраст, лет	1 ФР	2 ФР	3 ФР
20	0,3	0,5	0,7
40	1,0	1,6	2,4
60	2,7	4,2	6,5

Используя эти данные, экономический анализ заболеваемости пневмонией и эффективности профилактических мероприятий среди экономически активного населения, в данном случае среди строителей Амурского ГПЗ, проведен с использованием следующей методики:

Экономический ущерб от заболеваемости населения пневмонией и ее последствий (*бремя болезни – burden of disease*): BD = PZ + KZ + NZ, где, BD – бремя болезни (экономический ущерб); PZ – прямые затраты; KZ – косвенные затраты.

Прямые затраты (direct costs) – расходы государства и населения, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи: вызовы скорой медицинской помощи, амбулаторно-поликлиническое и стационарное лечение: PZ = ZGS + ZGA + ZGG, где, PZ – прямые затраты; ZGS – затраты государства на скорую медицинскую помощь; ZGA – затраты государства на амбулаторное лечение больных; ZGG – затраты государства на стационарное лечение больных.

Косвенные затраты (indirect costs) – расходы государства, не связанные с оказанием медицинской помощи: социальные выплаты (издержки государства и работодателей на оплату временной нетрудоспособности, пенсии по инвалидности) и упущенный вклад в валовой региональный продукт (ВРП) от заболеваемости и смертности по причине внебольничной пневмонии: KZ = ZVN + UVZ + UVS, где, KZ – косвенные затраты; ZVN – затраты на оплату временной нетрудоспособности по причине заболевания (издержки государства и работодателей); UV – упущенный (недополученный) вклад в ВРП.

В результате проведенных соответствующих расчетов и экономической оценки установлено, что совокупные (прямые и косвенные) экономические затраты государства и предприятия (экономический ущерб) при заболеваемости населения трудоспособного возраста (20-60 лет) внебольничной пневмонией на территории данного промышленного предприятия составляют 112 811 рублей на одного человека в год.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, медицинское вмешательство может рассматриваться как экономически высокоэффективное, если затраты на 1 дополнительный год качественной жизни (QALY) не превышают величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [18]. При этом считается, что вакцинация 1 дозой пневмококковой вакцины пациентов любого возраста с как минимум 1 фактором риска при анализе с позиции системы здравоохранения может рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство [19]. Следовательно, в

прогнозной модели предотвращенный экономический ущерб среди сотрудников и строителей Амурского ГПЗ только в результате использования пневмококковой вакцины «Превенар-13», составляющий *13 537 411 рублей*, следует оценивать достаточно высоко с позиций экономической и социальной эффективности.

Известно, что затраты на вакцинацию для любой инфекции, эпидемиологическая эффективность которой доказана, примерно в 10 раз меньше затрат на лечение заболевания. В этих условиях становится очевидной медицинская и экономическая значимость вакцинопрофилактики, организация и проведение которой несет на себе элементы повышенной ответственности за эпидемиологическое благополучие населения страны [5].

Вместе с тем, профилактический эффект вакцинации, проявляющийся снижением уровня заболеваемости пневмонией, ОРВИ и обострения хронических форм БОД, может наблюдаться не только при использовании пневмококковых вакцин, но и в результате использования вакцин для профилактики гриппа, которые более чем на 50% снижают риск возникновения острых и обострения хронических заболеваний органов дыхания. Проведение на Амурском ГПЗ вакцинации с использованием противогриппозных вакцин может предотвратить потенциальные случаи заболеваний болезнями органов дыхания, что соответствует дополнительному предотвращенному экономическому ущербу для предприятия в размере *103 786 764 рублей*.

Таким образом, прогнозируемый совокупный предотвращенный экономический ущерб для Амурского ГПЗ в результате использования методов вакцинопрофилактики острых респираторных заболеваний может составить *117 324 175 рублей*. Следовательно, эффект вакцинопрофилактики против респираторных инфекций намного шире и не ограничивается только снижением частоты развития инвазивных и неинвазивных пневмококковых инфекций, осложненных летальными исходами [8].

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что реализация Программы клинико-эпидемиологического мониторинга и профилактики острых респираторных заболеваний с использованием противогриппозной и пневмококковой вакцин среди строителей Амурского ГПЗ имеет высокий уровень медицинской и социально-экономической эффективности, выявленной на основе ее прогнозного моделирования и экспертных оценок. Это позволяет рекомендовать применение пневмококковой и противогриппозных вакцин как наиболее эффективный метод снижения уровня заболеваемости респираторными инфекциями в комплексе противоэпидемических и профилактических мероприятий среди работающего населения и инструмент повышения экономической эффективности промышленных предприятий.

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. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Демура О.В. Основные направления совершенствования пульмонологической помощи населению и их результативность на территории Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.73. С.8–16. EDN: PVHRYX. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-8-16

2. Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Социально-экономический ущерб от болезней органов дыхания // Бюллетень физиологии патологии дыхания. 2011. Вып.42. С.70–72. EDN: ONJTVD.

3. Колосов В.П., Тезиков Н.Л., Курганова О.П., Манаков Л.Г., Перельман Ю.М., Заварзина Е.В., Тарасюк С.Д. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности программ вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций в Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.60. С.8–14. EDN: WDMVSD. https://doi.org/10.12737/19874

4. Баранов А.А. Развитие научных исследований и инфраструктуры в рамках задач платформы «Педиатрия» // Педиатрическая фармакология. 2012. Т.9, №4. С.6–10. EDN: PBXYGZ. https://doi.org/10.15690/pf.v9i4.383

5. Экономическая эффективность вакцинопрофилактики: Методические указания МУ 3.3.1878-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 24 с. URL: https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293851/4293851830.htm

6. Зубова Е.С., Семериков В.В., Софронова Л.В. Опыт применения конъюгированной пневмококковой вакцины у детей раннего возраста в Пермском крае // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. №4. С.31–35. EDN: RNMFWP.

7. Игнатова Г.Л., Родионова О.В. Клиническая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной пациентов с хронической бронхолегочной патологией в Городском пульмонологическом центре Челя-

бинска // Пульмонология. 2013. №6. С.38–42. EDN: RXRFKH. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-6-739-750

8. Костинов М.П., Елагина Т.Н., Филатов Н.Н., Костинова А.М. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т.7, №2. С.107–114. EDN: OTVHTT. https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12013

9. Малахов А.Б., Харит С.М., Крамарь Л.В., Ксенофонтова О.Л., Лопушов Д.В., Мигунова О.В., Павлинова Е.Б., Рычкова О.А. Эффективность региональных программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в детском возрасте // Здравоохранение. 2014. №1. С.113–126. EDN: QDOMEA.

10. Резолюция Форума экспертов «Российские и международные подходы к вакцинации против пневмококковой инфекции детей и взрослых из групп риска» // Пульмонология. 2015. Т.25, №5. С.633–637. EDN: VEDQAZ. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-633-637

11. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol.2013, Iss.1. Article number: CD000422. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000422.pub3

12. Grijalva C.G., Nuorti J.P, Arbogast P.G., Martin S.W., Edwards K.M., Griffin M.R. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis // Lancet. 2007. Vol.369, Iss.9568. P.1179–1186. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60564-9

13. Спиридонов В.Л., Акопян К.А., Коломоец Е.В. Вакцинация против гриппа. Фармакоэкономическая эффективность вакцинации против гриппа работников ОК РУСАЛ // Медицина: целевые проекты. 2013. №14. С.18–21.

14. Фельдблюм И.В., Полушкина А.В., Львова И.И., Кочергина Е.А. Значимость вакцинопрофилактики гриппа в снижении заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний // Профилактическая и клиническая медицина. 2013. №2(47). С.84–87. EDN: RIUOSH.

15. Методические рекомендации МР 3.3.1.0027-11 «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой Streptococcus pneumoniae» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 20 июля 2011 г.). М., 2011. URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4093228/

16. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Биличенко Т.Н., Демко И.В., Драпкина О.М., Жестков А.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Ковалишена О.В., Коршунов В.А., Костинов М.П., Мишланов В.Ю., Сидоренко С.В., Трушенко Н.В., Шубин И.В., Фельдблюм И.В. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых // Пульмонология. 2019. Т.29, №1. С.19–34. EDN: WCBYZD. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34

17. Kuchenbecker U., Chase D., Reichert A., Schiffner-Rohe J., Atwood M. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany // PLoS One. 2018. Vol.13, Iss.5. Article number: e0197905. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197905

18. Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Дроздова Л.Ю., Игнатова Г.Л., Королева И.С., Коршунов В.А., Костинов М.П. Эффективность затрат на вакцинацию против пневмококковой инфекции взрослых из групп риска в рамках федеральных и региональных программ // Журнал инфектологии. 2019. Т.11, №4. С.6–18. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-6-18

19. Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Авдеев С.Н., Игнатова Г.Л., Костинов М.П., Королева И.С., Полибин Р.В., Фомин И.В. Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты // Журнал инфектологии. 2018. Т.10, №3. С.11–22. EDN: YOQYXB. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-11-22

20. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Кику П.Ф., Полянская Е.В. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Владивосток: Дальнаука, 2013. 220 с. ISBN: 978-5-8044-1404-8

REFERENCES

1. Kolosov V.P., Manakov L.G., Demura O.V. [Main directions of improvement of pulmonological care to population and their efficiency in the territory of the Amur Region]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (73):8–16 (in Russian). https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-8-16

2. Manakov L.G., Polyanskaya E.V. [Social and economic burden from respiratory diseases]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2011; (42):70–72 (in Russian).

3. Kolosov V.P., Tezikov N.L., Kurganova O.P., Manakov L.G., Perelman J.M., Zavarzina E.V., Tarasyuk S.D. [Clinical and epidemiological assessment of the effectiveness of programs vaccinal prevention of pneumococcal disease in the Amur Region]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (60):8–14 (in Russian). https://doi.org/10.12737/19874

4. Baranov A.A. [Development of scientific research and infrastructure as a part of the goals of the programme "Pediatrics"]. *Pediatric Pharmacology* 2012; 9(4):6−10 (in Russian). https://doi.org/10.15690/pf.v9i4.383

5. [Economic efficiency of vaccination: Guidelines. MU 3.3.1878-04]. Moscow: Federal Center for State Sanitary and

Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia; 2004 (in Russian). Available at: https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293851/4293851830.htm

6. Zubova E.S., Semerikov V.V., Sofronova L.V. [The experience in the use of pneumococcal conjugate vaccine in young children in the Perm krai]. *Epidemiology and Infectious Diseases* 2013; (4):31–35 (in Russian).

7. Ignatova G.L., Rodionova O.V. [Clinical efficacy of vaccination of patients with chronic lung diseases with conjugated pneumococcal vaccine in Chelyabinsk pulmonological centre]. *Pulmonologiya* 2013; (6):38–42 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-6-739-750

8. Kostinov M.P., Elagina T.N., Filatov N.N., Kostinova A.M. [Expected epidemiological and clinical effects of vaccination against pneumococcal infection in Russia]. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training* 2018; 7(2):107–114 (in Russian). https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12013

9. Malakhov A.B., Kharit S.M., Kramar L.V., Ksenofontova O.L., Lopushov D.V., Migunova O.V., Pavlinova E.B., Rychkova O.A. [Efficiency of regional programs of vaccine prevention of pneumococcal infection in childhood]. *Zdravookhranenie* 2014; (1):113–126 (in Russian).

10. [Resolution of Expert Forum Russian and International Approaches to Vaccination against Pneumococcal Disease in High-Risk Children and Adults]. *Pulmonologiya* 2015; 25(5):633–637 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-633-637

11. Moberley S., Holden J., Tatham D.P., Andrews R.M. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2013(1):CD000422. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000422.pub3

12. Grijalva C.G., Nuorti J.P, Arbogast P.G., Martin S.W., Edwards K.M., Griffin M.R. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007; 369(9568):1179–1186. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60564-9

13. Spiridonov V.L., Akopyan K.A., Kolomoets E.V. [Influenza vaccination. Pharmacoeconomic efficiency of influenza vaccination for UC RUSAL employees]. *Medicina celevye proekty* 2013; (14):18–21 (in Russian).

14. Feldblium I.V., Polushkina A.V., Lvova I.I., Kochergina E.A. [Importance of influenza vaccination to reduce morbidity and mortality from cardiovascular diseases]. *Preventive and Clinical Medicine* 2013; (2):84–87 (in Russian).

15. [Epidemiology and vaccine prevention of infection caused by Streptococcus pneumonia: Guidelines 3.3.1.0027-11]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; 2011 (in Russian). Available at: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4093228/

16. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Bilichenko T.N., Demko I.V., Drapkina O.M., Zhestkov A.V., Zaytsev A.V., Ignatova G.L., Kovalishena O.V., Korshuchnov V.A., Kostinov M.P., Mishlanov V.Yu., Sidorenko S.V., Trushenko N.V., Shubin I.V., Fel'dblyum I.V. [Federal Clinical Guidelines on Preventive Vaccination Against Pneumococcal infections in Adults]. *Pulmonologiya* 2019; 29(1):19–34 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34

17. Kuchenbecker U., Chase D., Reichert A., Schiffner-Rohe J., Atwood M. Estimating the cost-effectiveness of a sequential pneumococcal vaccination program for adults in Germany. *PLoS One* 2018; 13(5):e0197905. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197905

18. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Drapkina O.M., Avdeev S.N., Drozdova L.Yu., Ignatova G.L., Koroleva I.S., Korshunov V.A., Kostinov M.P. [Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal infection of adults at risk within the federal and regional programs]. *Journal Infectology* 2019; 11(4):6–18 (in Russian). https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-6-18

19. Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Avdeev S.N., Ignatova G.L., Kostinov M.P., Koroleva I.S., Polibin R.V., Fomin I.V. [Vaccination against pneumococcal infections in Russian Federation: social and pharmacoeconomic aspects]. *Journal Infectology* 2018; 10(3):11–22 (in Russian). https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-3-11-22

20. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. [Respiratory diseases in the Russian Far East: epidemiological and socio-hygienic aspects]. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1404-8

Информация об авторах:

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

Ольга Петровна Курганова, канд. мед. наук, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Амурской области; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.ru

Author information:

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

Olga P. Kurganova, MD, PhD (Med.), Head of the Amur Oblast Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: info@rospotrebnadzor-amur.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

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

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

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

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

Павел Владимирович Шибалов, руководитель Проектного офиса «Строительство Амурского ГПЗ» Акционерного общества «Научно-исследовательский проектный институт газопереработки»; e-mail: shibalovpv@nipigas.ru

Pavel V. Shibalov, Head of Project Office "Construction of the Amur Gas Processing Plant" of the Scientific Research Design Institute of Gas Processing; e-mail: shibalovpv@nipigas.ru

Баирма Борисовна Дараева, руководитель направления медицинской безопасности Проектного офиса «Строительство Амурского ГПЗ» Акционерного общества «Научно-исследовательский проектный институт газопереработки»; e-mail: daraevabb@nipigas.ru

Bairma B. Daraeva, Head of Medical Security Department of the Project Office "Construction of the Amur Gas Processing Plant" of the Scientific Research Design Institute of Gas Processing; e-mail: daraevabb@nipigas.ru

Александр Николаевич Гребенюк, д-р мед. наук, профессор, директор по медицинской безопасности Акционерного общества «Научно-исследовательский проектный институт газопереработки»; профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: grebenyukan@nipigas.ru

Alexander N. Grebenyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Director for Medical Safety of the Scientific Research Design Institute of Gas Processing; Professor of the Department of Mobilization Training of Healthcare and Disaster Medicine of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; e-mail: grebenyukan@nipigas.ru

Поступила 22.08.2022
Принята к печати 06.09.2022

Received August 22, 2022
Accepted September 06, 2022

УДК 615.371:616.98:578.834.1″COVID-19″]001.8(571.62)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-19-25

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 СРЕДИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ SARS-CoV-2 ЛИЦ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

Е.А.Базыкина[1], О.Е.Троценко[1], Т.А.Зайцева[2], Т.Н.Каравянская[2]

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

[2]Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Хабаровскому краю, 680009, г. Хабаровск, ул. Карла Маркса, 109б

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести анализ клинических проявлений новой коронавирусной инфекции среди привитого населения Хабаровского края, впоследствии заболевшего COVID-19. **Материалы и методы.** Для проведения анализа использовались официальные данные о числе привитых против SARS-CoV-2 лиц и впоследствии заболевших COVID-19 жителей Хабаровского края, предоставленные Управлением Роспотребнадзора по Хабаровскому краю. Для выполнения поставленной цели использованы статистические методы обработки данных, включавшие расчет ранговой корреляции Спирмена, отношения шансов. **Результаты.** Показана относительно небольшая доля случаев COVID-19, возникших среди привитых против SARS-CoV-2 лиц, составившая 0,7% от всех привитых за проанализированный период времени. Наибольший риск заболевания COVID-19 среди привитых имели лица старше 50 лет. Среди вакцинированных, заразившихся SARS-CoV-2, преобладала легкая степень тяжести заболевания – 61,0% (95% ДИ: 54,2–67,6%), в большинстве случаев COVID-19 проявлялся в форме ОРВИ – 66,7% (95% ДИ: 60,0–73,0%). Отмечена значимая отрицательная корреляционная связь между уровнем сатурации крови среди обследованных лиц и длительностью течения заболевания (ρ=-0,82; $p<0,05$). В среднем длительность COVID-19 среди привитых составила 16,7 дней, в том числе 15,1 дней – для пациентов, получавших лечение амбулаторно, и 17,7 – у госпитализированных в профильный стационар. Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19, отмеченными более чем у половины граждан, прошедших вакцинацию против новой коронавирусной инфекции, оказались гипертермия –55,7% (95% ДИ: 48,8–62,5%), слабость и кашель – по 65,7% (95% ДИ: 59,1–72,2%). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют в пользу значительного протективного потенциала иммунобиологических препаратов, используемых для вакцинации при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, Хабаровский край, ОРВИ, клиническое течение заболевания.

ANALYSIS OF COVID-19 CLINICAL COURSE AMONG VACCINATED AGAINST SARS-CoV-2 PEOPLE IN THE KHABAROVSK KRAI

E.A.Bazykina[1], O.E.Trotsenko[1], T.A.Zaitseva[2], T.N.Karavyanskaya[2]

[1]Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation

[2]Khabarovsk Krai Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 109b Karl Marks Str., 680009, Khabarovsk, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To analyze clinical manifestations of novel coronavirus infection among vaccinated population of the Khabarovsk krai with breakthrough infection. **Materials and methods.** Analysis was based on official data including

Контактная информация

Елена Анатольевна Базыкина, младший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. E-mail: alyonaf@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Elena A. Bazykina, Junior Staff Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis and AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation. E-mail: alyonaf@yandex.ru

Для цитирования:

Базыкина Е.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Каравянская Т.Н. Анализ клинического течения COVID-19 среди вакцинированных против SARS-CoV-2 лиц в Хабаровском крае // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.19–25. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-19-25

For citation:

Bazykina E.A., Trotsenko O.E., Zaitseva T.A., Karavyanskaya T.V. Analysis of COVID-19 clinical course among vaccinated against SARS-CoV-2 people in the Khabarovsk krai. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):19–25 (in Russian).DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-19-25

information on COVID-19 breakthrough infections provided by Khabarovsk krai Rospotrebnadzor regional office. Statistical analysis included calculation of Spearman's rank correlation, odds ratio. **Results.** A relatively small proportion (0.7%) of breakthrough COVID-cases that occurred among Khabarovsk residents vaccinated against SARS-CoV-2 was shown during analyzed period of time. The highest risk of contracting COVID-19 was revealed among people aged over 50 years. Course of breakthrough COVID-19 infection was mostly mild – 61.0% (95% CI: 54.2–67.6%). In most cases COVID-19 manifested itself as acute respiratory viral infection – 66.7% (95% CI: 60.0–73.0%). A significant negative correlation was noted between levels of blood saturation and duration of the disease (ρ=-0.82; $p<0.05$). Duration of COVID-19 among vaccinated people was 16 days in for patients treated in an outpatient facility and 17 days for hospitalized patients in average. Most common clinical manifestations of COVID-19, noted by more than half of the respondents, were hyperthermia – 55.7% (95% CI: 48.8–62.5%), weakness and cough – 65.7% each (95% CI: 59.1–72,2%). **Conclusion.** Obtained data testify in favor of significant protective potential of vaccines against COVID-19.

Key words: COVID-19, vaccination, Khabarovsk krai, acute respiratory viral infection, clinical course of the disease.

Новая коронавирусная инфекция оказалась серьезным вызовом для мировой системы здравоохранения. Россия стала одной из первых стран, которым удалось в условиях пандемии разработать и выпустить эффективные и безопасные вакцины, способные изменить ход эпидемического процесса COVID-19 [1]. Несмотря на эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов, крайне высокая изменчивость вируса привела к появлению случаев COVID-19 среди иммунизированных лиц. Однако, как показали исследования, заболевание у вакцинированных пациентов проходило легче, чем у невакцинированных, а смертность была гораздо ниже, в том числе и при заражении Дельта-вариантом SARS-CoV-2 [2, 3]. Более того, доля зараженных привитых, заболевших впоследствии новой коронавирусной инфекцией, оказалась крайне мала. Например, в Республике Саха (Якутия) в период четвертой «волны» COVID-19 указанное значение в среднем составило 1,3% (на 44 календарной неделе 2021 г. – с 27 октября по 02 ноября) [4].

Согласно данным, полученным в СПб ГБУЗ «Городская Александровская больница», среди заболевших COVID-19 вакцинированных пациентов с апреля по июль 2021 г. показано, что инфицирование происходило в среднем на 18-е сутки после введения вакцины. Летальных случаев среди вакцинированных лиц не зарегистрировано. Также в ходе исследования установлено, что среди вакцинированных пациентов, включая тех, кому вводился только первый компонент вакцины «ГамКовидВак», не наблюдалось тромбоэмболии легочной артерии, коагулопатии, а воспалительные проявления оказались значительно менее выражены по сравнению с невакцинированными больными, что свидетельствовало в пользу более благоприятного течения заболевания и профилактики некоторых осложнений COVID-19 [3].

Отечественными учеными также установлено, что среди вакцинированных пациентов, перенесших COVID-19, большинство случаев инфекции пришлось на возрастную группу 50 лет и старше (82,8%). В целом (92,1%) преобладало легкое течение COVID-19 в форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии. В контрольной группе невакцинированных больных 7,4% (10 человек) пациентов умерли. Также авторы выявили, что вирусная нагрузка среди вакцинированных пациентов оказалась значимо ниже по сравнению с невакцинированными, что указывает на меньшую эпидемическую опасность вируса SARS-CoV-2 для вакцинированных лиц [5].

Отмеченный факт подтверждает работа, проведенная в Израиле, где у вакцинированных пациентов, впоследствии инфицировавшихся COVID-19 (Дельта-вариантом), вирусная нагрузка оказалась ниже по сравнению с невакцинированными. Интересным оказалось и то, что спустя два месяца после вакцинации разница в вирусной нагрузке SARS-CoV-2 между вакцинированными и невакцинированными лицами становилась меньше, а к 6 месяцам вовсе отсутствовала [6].

Опубликованы и другие зарубежные литературные данные о возникновении COVID-19 среди вакцинированных лиц. Так, по сведениям ученых из Южной Кореи, новая коронавирусная инфекция была выявлена у 43,1% (25 из 56 человек) подопечных, находившихся в центре дневного пребывания пожилых лиц, привитых препаратом Pfizer/BioNTech или BNT162b2 [7].

Анализ заболеваемости среди медицинских работников в Индии показал, что из тех, кто был вакцинирован одним компонентом вакцины – BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) или mRNA-1273 (Moderna), COVID-19 развился у 2,6% (184 из 7170 человек), а среди тех, кто получил полный курс вакцинации двумя дозами – у 2,0% (72 из 3650 человек). Возникновение же инфекции после полного курса вакцинации и двухнедельного наблюдения выявлено у 1,6% (48 из 3000 человек) обследованных медицинских сотрудников [8].

Работа, проведенная в Катаре, показала, что среди вакцинированных BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) или mRNA-1273 (Moderna) и инфицировавшихся лиц в 10,5% случаев (у 48 из 456 человек) отмечалось тяжелое течение заболевания. Однако в контрольной группе (у невакцинированных лиц) оно возникало более чем в два раза чаще (в 26,5% или у 121 из 456 человек). В обеих группах наблюдения доля пациентов в тяжелом состоянии увеличивалась с возрастом [9].

Согласно крупномасштабному исследованию, про-

веденному с января по июнь 2020 г. в Российской Федерации, доля лиц (до начала крупномасштабной вакцинации) с легкой степенью тяжести COVID-19 равнялась 50,1%, среднетяжелым течением – 45,1%, тяжелым течением – 4,8% [10].

Цель исследования – провести анализ некоторых клинических проявлений новой коронавирусной инфекции среди привитого населения Хабаровского края, впоследствии заболевшего COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проанализированы официальные данные о числе вакцинированного против SARS-CoV-2 населения Хабаровского края (общее число, число лиц, вакцинированных обоими компонентами «ГамКовидВак» и «Спутник Лайт») и заболевших COVID-19 вакцинированных лиц (общее число, число лиц, вакцинированных обоими компонентами «ГамКовидВак» и «Спутник Лайт»). Проводился расчет удельного веса степени тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая), клинической картины (ОРВИ или внебольничная пневмония), а также отдельных клинических проявлений инфекции среди заболевших COVID-19 вакцинированных граждан за период времени с 01.01.2021 г. по 01.10.2021 гг.

Анализ данных проводился в программе Statistica 12.0. Статистический анализ включал расчет интенсивных величин (долей), средних значений, медианы, нижнего (Q1) и верхнего квартилей (Q3), минимальных и максимальных значений показателей для определения диапазона данных. Доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывался методом углового преобразования Фишера. Высчитывались значения отношения шансов (OR), χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводился методом ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока: менее 0,1 – связь отсутствовала; 0,1-0,3 – слабая сила связи; 0,3-0,5 – умеренная; 0,5-0,7 – заметная; 0,7-0,9 – высокая; 0,9-0,99 – весьма высокая. Значимость различий признавалась при уровне критического значения (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В период с 01.01.2021 по 01.10.2021 гг. в Хабаровском крае зарегистрирован 201 случай инфицирования привитых лиц, что составило 0,07% (95% ДИ: 0,06–0,08%) от всех граждан, вакцинированных за указанный период в регионе (290 458 человек). Препаратом «ГамКовидВак» всего привито 269 481 человек, «Спутник Лайт» – 18 617 человек. Удельный вес заболевших COVID-19, вакцинированных «ГамКовидВак», оказался равным 0,06% (95% ДИ: 0,05–0,07%), а препаратом «Спутник Лайт» – 0,16% (95% ДИ: 0,12–0,02%). Статистически значимых отличий в показателях заболеваемости между группами наблюдения лиц, вакцинированных указанными двумя препаратами, отмечено не было. Подробное возрастное распределение общего числа граждан, привитых против SARS-CoV-2 и впоследствии заболевших COVID-19, приведено на рисунке 1.

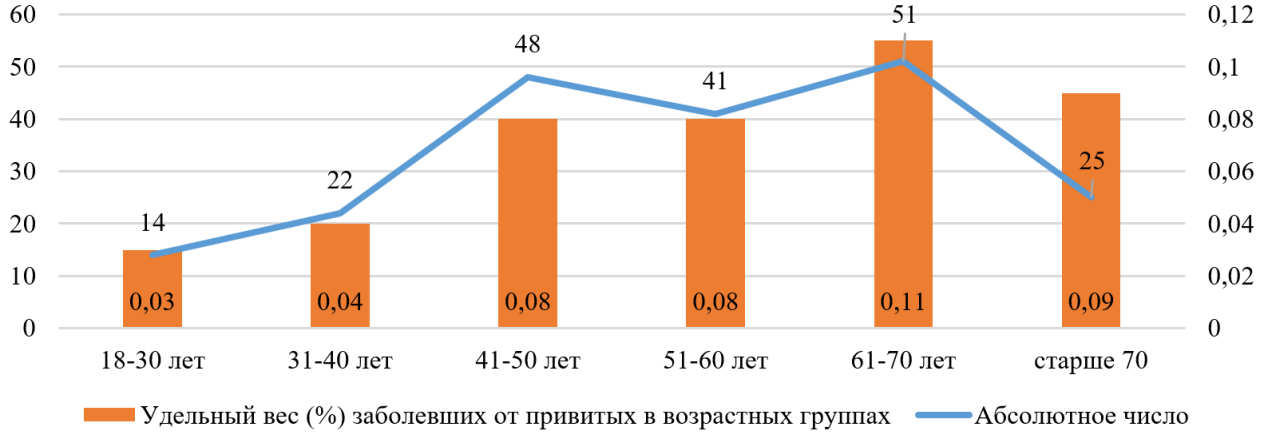


Рис. 1. Распределение заболевших привитых лиц по возрасту в Хабаровском крае.

Отмечена статистически значимая весьма высокая прямая корреляционная связь между возрастом респондентов и частотой инфицирования вакцинированных граждан в каждой возрастной группе наблюдения (ρ=0,93; $p<0,05$).

Течение COVID-19 у вакцинированных лиц можно охарактеризовать как благоприятное. Из 201 человека легкое течение заболевания отмечено у 116 заболевших (61,0%; 95% ДИ: 54,2–67,6%), у 71 (37,4%; 95% ДИ: 30,8–44,2%) установлена среднетяжелая форма и лишь у 3 человек (1,6%; 95% ДИ: 0,3–3,8%) – тяжелое течение заболевания. Статистически значимых отличий показателей степени тяжести течения заболевания в группах заболевших, привитых «ГамКовидВак» и «Спутник Лайт», не определено.

Значительно чаще у привитых заболевание протекало в форме ОРВИ – у 134 человек (66,7%; ДИ 95 60,0–73,0%), в остальных случаях регистрировалась пневмония – у 67 человек (33,3%; 95% ДИ: 27,0–39,9%). В группе лиц старше 51 года выявлен больший

риск развития пневмонии (OR=2,94; 95% ДИ: 1,5–5,6; χ^2=11,1; p<0,001) по сравнению с лицами 18-50 лет. Следует отметить, что выявленная особенность определена как в целом для выборки, так и для вакцинированных препаратом «ГамКовидВак» (OR=2,6; 95% ДИ: 1,2–5,6; χ^2=11,9; p<0,001). Среди вакцинированных препаратом «Спутик Лайт» можно судить только о тенденции к увеличению заболеваемости пневмонией в более старших возрастных группах (OR=3,0; 95% ДИ: 0,6–14,8; p_{Fisher}=0,3).

Длительность заболевания у вакцинированных пациентов составила в среднем 16,7 дней, а межквартильный диапазон (Q1–Q3) варьировал от 1 до 44 дней. Среди вакцинированных «ГамКовидВак» среднее значение длительности заболевания так же равнялось 16,7 дням (межквартильный диапазон от 1 до 43 дней), а у привитых «Спутник Лайт» – 16 дней, межквартильный диапазон варьировал от 4 до 31 дня.

Уровень сатурации в среднем среди заболевших COVID-19, прошедших вакцинацию, составлял 96,3% и варьировал от 90% у пациентов с тяжелым течением пневмонии до 99% среди больных, перенесших заболевание в легкой форме. Значения сатурации между группами вакцинированных «ГамКовидВак» и «Спутник Лайт» значимо не отличались от уровня, определенного в среднем для выборки (табл.).

Таблица

Уровни сатурации крови и длительности течения заболевания COVID-19 у заболевших вакцинированных лиц Хабаровского края

Возраст пациентов	Сатурация (%)		Длительность заболевания (дни)	
	Диапазон	Средний уровень	Диапазон	Средний показатель
18-30 лет	96-99	97	7-30	16,1
31-40 лет	96-99	97,4	9-21	13,5
41-50 лет	92-97	95,7	2-33	18,2
51-60 лет	90-98	95,6	2-36	18,7
61-70 лет	93-98	96,5	1-44	16,7
старше 70	94-98	96,4	4-29	13,5
18 лет и старше	90-99	96,3	1-44	16,7

При распределении по возрастным группам лиц, заболевших новой коронавирусной инфекцией после вакцинации, выявлена высокая степень обратной связи между уровнем сатурации крови и длительностью течения заболевания (ρ=-0,82; p<0,05). Несколько более выраженная зависимость определена для вакцинированных препаратом «ГамКовидВак» (ρ=-0,85; p<0,05). Интересным оказался факт отсутствия статистически значимых отличий (p=0,2) между длительностью течения заболевания среди вакцинированных пациентов, получавших лечение амбулаторно (среднее значение 15,1 дней, медиана = 16 дней, Q1=11 дней, Q3=19 дней), и заболевших привитых, госпитализированных в стационар (среднее значение – 17,7 дней, медиана = 17 дней, Q1=11 дней, Q3=25 дней).

Наиболее частым симптомом COVID-19 среди вакцинированных в целом была гипертермия, зарегистрированная в 100% случаев. Субфебрильная температура преобладала над фебрильной (χ^2=4,1; p=0,04), соответственно, у 112 человек (55,7%; 95% ДИ: 48,8–62,5%) и у 89 человек (44,3%; 95% ДИ: 37,5–51,2%). Слабость и кашель регистрировались, соответственно, у 132 человек (65,7%; 95% ДИ: 59,1–72,2%) и 121 заболевшего (60,2%; 95% ДИ: 53,2–66,7%). Боль в горле, насморк и потерю обоняния отмечал каждый второй пациент, одышку – каждый третий, затруднение дыхания и потерю вкуса – каждый четвертый.

Интересным оказался факт довольно редкой регистрации такого симптома, как головная боль. Она беспокоила лишь 27 человек из 201 заболевшего (13,3%; 95% ДИ: 8,9–18,3%). На боли в мышцах и/или костях жаловались 13 человек (6,5%; 95% ДИ: 3,4–10,1%), потерю сознания – 4 человека (2,0%; 95% ДИ: 0,5–4,2%), головокружение и снижение зрения – по 3 человека (по 1,5%; 95% ДИ: 0,2 – 3,3%), тошнота/рвота наблюдалась лишь у одного заболевшего (0,5%; 95% ДИ: 0,01–2,1%). Таких симптомов, как нарушение слуха или диарея, не отмечено.

Статистически значимых отличий по симптоматике у заболевших лиц, вакцинированных препаратом «ГамКовидВак», от данных, полученных в целом по выборке, не определено. В то же время среди иммунизированных «Спутник Лайт» значительно реже (χ^2=7,1; p=0,008) регистрировалась слабость по сравнению с общей выборкой – в 39,3% (95% ДИ: 32,4–45,8%) или у 11 человек из 28, когда в общей выборке данный симптом выявлен в 65,7% (95% ДИ: 59,1–2,2%) или у 132 человек из 201.

По сравнению с пациентами в возрасте 18-50 лет, в группе лиц старше 51 года следует отметить более ча-

стую регистрацию следующих симптомов заболевания: слабости (χ^2=7,4,0; p=0,007), кашля (χ^2=8,6; p=0,004), потери обоняния (χ^2=11,7; p<0,001) и насморка (χ^2=10,1; p=0,002), что согласуется с утверждением о более частой регистрации COVID-19 в форме пневмонии у лиц старше 51 года (рис. 2).

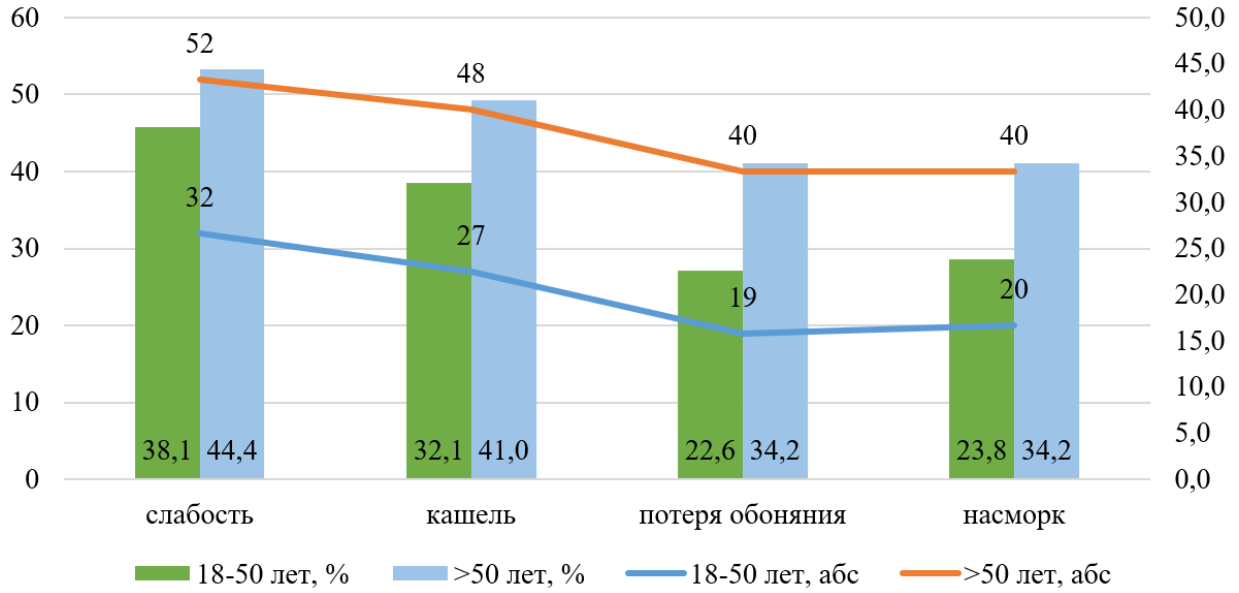


Рис. 2. Сравнительная характеристика значимых отличий особенностей симптомов COVID-19 у привитых лиц различных возрастных групп.

Заключение

Проведенный эпидемиологический анализ показал относительно небольшую долю случаев COVID-19, возникших среди привитых против SARS-CoV-2 граждан Хабаровского края. В сравнении с другим субъектом ДФО – Республикой Саха (Якутия), в Хабаровском крае их доля оказалась практически в два раза ниже – 0,7 и 1,3%, соответственно [4]. Наиболее уязвимой возрастной группой в отношении вероятности инфицирования COVID-19 среди привитых оказались лица старше 50 лет, что также согласуется с данными отечественных авторов [5]. У вакцинированных лиц, заразившихся SARS-CoV-2, преобладала легкая степень тяжести, в большинстве случаев проявлявшаяся в виде ОРВИ.

Отмечена значимая корреляционная связь между уровнем сатурации крови среди обследованных лиц и длительностью течения заболевания. В среднем длительность заболевания у вакцинированных составила 16 дней для пациентов, получавших лечение амбулаторно, и 17 – у госпитализированных в профильный стационар.

Наиболее частыми клиническими проявлениями COVID-19 оказались гипертермия, слабость и кашель, которые были отмечены более чем у половины заболевших вакцинированных лиц. Анализ клинических проявлений COVID-19 среди привитых разных групп наблюдения выявил наименьшую частоту такого симптома, как слабость, у привитых препаратом «Спутник Лайт» в сравнении с общей группой обследованных лиц. Статистически значимых отличий в частоте других симптомов заболевания в различных группах не выявлено.

Отмечены и некоторые возрастные особенности клинической картины COVID-19 среди вакцинированных пациентов. Так, слабость, кашель, потеря обоняния и насморк чаще беспокоили старшее поколение Хабаровского края.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достаточно легком течении COVID-19 среди привитого населения Хабаровского края. Для граждан, получивших иммунобиологический препарат «ГамКовидВак» или «Спутник Лайт», значимых отличий в клиническом течении инфекционного процесса COVID-19 зафиксировать не удалось.

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. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia // Lancet. 2021. Vol.397, Iss.10275. P.671–681. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8

2. Ескендирова З.М., Мутушева А.Т., Дукаева Ж.К., Солопенко М.Ж., Калибаева Н.К. Коронавирусная инфекция у лиц, вакцинированных против COVID-19 // Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление. 2021. №3. С.76–77.

3. Линец Ю.П., Артюхов С.В., Казанцев А.Н., Зайцева Т.Е., Рошковская Л.В., Соколова С. В., Чикин А.Е., Енова Г.К., Кондаков С.Б. Течение COVID-19 у вакцинированных пациентов // Журнал им. Н.В.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021. Т.10, №4. С.636–641. EDN: HVZKXY. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-636-641

4. Борисова А.А., Попова Н.Д., Кычкина А.И., Рожина А.А., Федулова А.Г. Эпидемиологические особенности динамики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в республике Саха (Якутия) // Международный научно-исследовательский журнал. 2022. №1-2(115). С.84–87. EDN: RXNEQU. https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.115.1.057

5. Колобухина Л.В. Бургасова О.А., Кружкова И.С., Бакалин В.В., Генералова Л.В., Шагаев А.В.. Огаркова Д.А, Никифорова М.А., Васина Д.В., Гущин, В.А. Сметанина С.В. Оценка клинического течения COVID-19 у пациентов, вакцинированных «Спутник V», изменчивости RBD-домена S-белка SARS-CoV-2 и вируснейтрализующих свойств сыворотки // Вестник РГМУ. 2021. №5. С.66–75. https://doi.org/10.24075/vrgmu.2021.046

6. Levine-Tiefenbrun M., Yelin I., Alapi H., Katz R., Herzel E., Kuint J., Chodick G., Gazit S., Patalon T., Kishony R. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2 // Nat. Med. 2021. Vol.27, Iss.12. P.2108–2110.

7. Yi S., Kim J.M., Choe Y.J., Hong S., Choi S., Ahn S.B., Kim M., Park Y.-J. SARS-CoV-2 Delta Variant Breakthrough Infection and Onward Secondary Transmission in Household // J. Korean Med. Sci. 2022. Vol.37, Iss.1. Article number: e12. https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e12

8. Rana K., Mohindra R., Pinnaka L. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants // N. Engl. J. Med. 2021. Vol.385, Iss.2. Article number: e7. https://doi.org/10.1056/NEJMc2107808

9. Butt A.A., Nafady-Hego H., Chemaitelly H., Abou-Samra A.B., Khal A.A., Coyle P.V., Kanaani Z.A., Kaleeckal A.H., Latif A.N., Masalmani Y.A., Bertollini R., Raddad L. Outcomes Among Patients with Breakthrough SARS-CoV-2 Infection After Vaccination // Int. J. Infect. Dis. 2021. Vol.110. P.353–358. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.008

10. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлёв Г.Ю., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 // Инфекционные болезни. 2020. Т.18, №3. С.7–14. EDN: JSGGSH. https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-7-14

REFERENCES

1. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyrshina A.V., Lubenets N.L., Grousova D.M., Erokhova A.S., Botikov A.G., Izhaeva F.M., Popova O., Ozharovskaya T.A., Esmagambetov I.B., Favorskaya I.A., Zrelkin D.I., Voronina D.V., Shcherbinin D.N., Semikhin A.S., Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397(10275):671–681. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8

2. Eskendirova Z.M., Mutusheva A.T., Dukaeva Zh.K., Solopenko M.Zh., Kalibaeva N.K. [Coronavirus infection in people vaccinated against COVID-19]. *Valeology: Health – Illness – Recovery (Kazakhstan)* 2021; (3):76–77 (in Russian).

3. Linets Yu.P., Artyukhov S.V., Kazantsev A.N., Zaitseva T.Y., Roshkovskaya L.V., Sokolova S.V., Chikin A.Y., Yenova G.K., Kondakov S.B. COVID-19 Course in Vaccinated Patients. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".* 2021; 10(4):636–641. https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-636-641

4. Borisova A.A., Popova N.D., Kychkina A.I., Rozhina A.A., Fedulova A.G. [Epidemiological characteristics of the dynamics of a new coronavirus infection (COVID-19) in the Republic of Sakha (Yakutia)]. *International Research Journal* 2022; 1-2 (115):84–87 (in Russian). https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.115.1.057

5. Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Bakalin V.V., Generalova L.V., Shagaev A.V., Ogarkova D.A., Nikiforova M.A., Vasina D.V., Gushchin V.A., Smetanina S.V. Assessment of COVID-19 clinical course in patients vaccinated with Sputnik V, SARS-CoV-2 S protein RBD domain variation and serum virus neutralizing activity. *Bulletin of Russian State Medical University* 2021; (5):62–70. https://doi.org/10.24075/brsmu.2021.046

6. Levine-Tiefenbrun M., Yelin I., Alapi H., Katz R., Herzel E., Kuint J., Chodick G., Gazit S., Patalon T., Kishony R. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. *Nat.*

Med. 2021; 27(12):2108–2110.

7. Yi S., Kim J.M., Choe Y.J., Hong S., Choi S., Ahn S.B., Kim M., Park Y.-J.. SARS-CoV-2 Delta Variant Breakthrough Infection and Onward Secondary Transmission in Household. *J. Korean Med. Sci.* 2022; 37(1):e12. https://doi.org/10.3346/jkms.2022.37.e12

8. Rana K., Mohindra R., Pinnaka L. Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(2). Article number: e7. https://doi.org/10.1056/NEJMc2107808

9. Butt A.A., Nafady-Hego H., Chemaitelly H., Abou-Samra A.B., Khal A.A., Coyle P.V., Kanaani Z.A., Kaleeckal A.H., Latif A.N., Masalmani Y.A., Bertollini R., Raddad L. Outcomes Among Patients with Breakthrough SARS-CoV-2 Infection After Vaccination. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 110:353–358. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.008

10. Pshenichnaya N.Yu., Lizinfeld I.A., Zhuravlev G.Yu., Ploskireva A.A., Akimkin V.G. [Epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. 1th report]. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)* 2020; 18(3):7–14. (in Russian). https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-7-14

Информация об авторах:

Елена Анатольевна Базыкина, младший научный сотрудник, лаборатория эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов и СПИД, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: alyonaf@yandex.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5695-6752

Ольга Евгеньевна Троценко, д-р мед. наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3050-44724

Татьяна Анатольевна Зайцева, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Хабаровскому краю; e-mail: root@sanepid.khv.ru

Татьяна Николаевна Каравянская, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Хабаровскому краю; e-mail: root@sanepid.khv.ru

Author information:

Elena A. Bazykina, Junior Staff Scientist, Laboratory of Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis and AIDS, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: alyonaf@yandex.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-5695-6752

Olga E. Trotsenko, MD, PhD, DSc (Med.), Director of Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: trotsenko_oe@hniiem.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0003-3050-44724

Tatiana A. Zaitseva, Head of the Khabarovsk Krai Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: root@sanepid.khv.ru

Tatiana N. Karavyanskaya, Head of Epidemiological Surveillance Department of the Khabarovsk Krai Regional Office of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: root@sanepid.khv.ru

Поступила 20.07.2022
Принята к печати 09.08.2022

Received July 20, 2022
Accepted August 09, 2022

УДК 616.24-008.811.6-036.65:578.834.1″COVID-19″]616-07(001.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-26-31

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ОБОСТРЕНИЯ ИЛИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Провести сравнительный анализ выраженности респираторных симптомов у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия обострения или новой коронавирусной инфекции (НКВИ) с учетом активности острофазовых показателей крови. **Материалы и методы.** Изучена медицинская документация 162 больных ХОБЛ, которые были разделены на 3 группы: 1 группа (n=61) – ХОБЛ и НКВИ, 2 группа (n=53) – ХОБЛ стабильного течения, 3-я группа (n=48) – ХОБЛ в фазе обострения. Выраженность респираторных симптомов оценена с помощью баллов. Для оценки активности воспаления были использованы биохимические показатели: С-реактивный белок (CRP) и фибриноген (г/л). **Результаты.** По выраженности кашля и интенсивности одышки по шкале mMRC между группами статистических различий не было (p=0,07). Для больных 1 группы (82,5%) было характерно отсутствие классических критериев обострения ХОБЛ. Установлены статистически достоверные различия между группами по показателю выраженности продукции мокроты (p=0,0001), уровню сывороточного CRP (p=0,0001) и фибриногена (p=0,009). По результатам корреляционного анализа между респираторными симптомами и уровнем CRP и фибриногена обнаружены достоверные взаимосвязи. **Заключение.** Клинической особенностью ассоциированного течения стабильной ХОБЛ и НКВИ является наличие тяжелой одышки и отсутствие классических критериев обострения ХОБЛ. Системное воспаление при НКВИ и ХОБЛ стабильного течения более выраженное, чем при изолированной стабильной ХОБЛ и обострении, и коррелирует с кашлем и одышкой. Полученные данные могут быть использованы практикующими врачами для дифференциальной диагностики НКВИ при стабильной ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, новая коронавирусная инфекция, клинические симптомы и лабораторные показатели обострения, сравнительный анализ.

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY FEATURES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEPENDING ON THE PRESENCE OF AN EXACERBATION OR A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina

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

SUMMARY. Aim. To analyze of the severity of respiratory symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), depending on the presence of an exacerbation or novel coronavirus infection (NCVI), taking into account the activity of acute phase blood parameters. **Materials and methods.** The medical documentation of 162 patients with

Контактная информация
Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образовании «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: agma.kulik@mail.ru

Correspondence should be addressed to
Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: agma.kulik@mail.ru

Для цитирования:
Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных ХОБЛ в зависимости от наличия обострения или новой коронавирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.26–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-26-31

For citation:
Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Comparative analysis of clinical and laboratory features in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the presence of an exacerbation or a novel coronavirus infection. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):26–31 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-26-31

COPD was studied, which were divided into 3 groups: group 1 (n=61) – COPD and NCVI, group 2 (n=53) – stable COPD, group 3 (n=48) – COPD exacerbation. The severity of respiratory symptoms was assessed using points. To assess the activity of inflammation the following biochemical indicators were used – C-reactive protein (CRP) and fibrinogen (g/L). **Results.** According to the severity of cough and the intensity of dyspnea on the mMRC scale, the first, second and third groups did not differ statistically (p=0.07). Patients of the first group (82.5%) characterized by the absence of classical criteria for exacerbation of COPD. In terms of the severity of sputum production, the first, second and third groups are statistically different (p=0.0001). The first, second and third groups differ significantly in the level of serum CRP (p=0.0001) and fibrinogen (p=0.009). According to the results of the correlation analysis, some relationships found between respiratory symptoms and the level of CRP and fibrinogen. **Conclusion.** The clinical feature of the associated course of stable COPD and NCVI is the presence of severe dyspnea and the absence of classic criteria for exacerbation of COPD. Systemic inflammation in NCVI and stable COPD are more pronounced than in isolated stable COPD or exacerbation and correlates with cough and dyspnea. Practitioners for the differential diagnosis of NCVI in stable COPD can use the data obtained.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, novel coronavirus infection, clinical symptoms and laboratory parameters of exacerbation, comparative analysis.

По данным ВОЗ хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание с неуклонным снижением качества жизни пациентов и прогрессирующим ростом числа случаев во всем мире. В Российской Федерации с 2015 по 2019 гг. распространенность ХОБЛ среди населения выросла и составляла 564,2 случая на 100 тыс. населения [1]. При этом общемировая распространенность ХОБЛ среди населения в возрасте 30-79 лет составила 391,9 млн человек (10,3%) [2]. Согласно последнему отчету Global Burden of Diseases Study в 2017 году зарегистрировано 3,2 млн смертей от ХОБЛ [3].

ХОБЛ характеризуется снижением функции внешнего дыхания, обусловленным хроническим воспалительным ответом на воздействие различных частиц и газов. Отличительной характеристикой ХОБЛ является наличие обострений и коморбидных состояний [4].

Обострение ХОБЛ является наиболее частым поводом обращения пациента к врачу и приводит к высоким прямым затратам здравоохранения [5]. Обострение определяется как эпизод значительного ухудшения респираторных симптомов, требующий эскалации режима применяемой терапии. Известно, что ведущей этиологической причиной обострения ХОБЛ является респираторная инфекция. По данным Центра иммунизации и респираторных инфекционных заболевания Канады положительные тесты на вирусы выявляются у 41,4% обратившихся за неотложной помощью и у 39,2% больных ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения заболевания. Чаще всего определяются грипп А и В, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп, аденовирус, ранее известный коронавирус [6]. Патофизиологическими эффектами инфекции являются нарушение мукоцилиарного барьера, снижение фагоцитарной активности клеток, вазодилатация микроциркуляторного русла, что создает условия для прогрессирования воспаления и развития обострения.

Новая коронавирусная инфекция (НКВИ), охватившая весь мир, очевидно, имеет схожесть с клинической симптоматикой ХОБЛ. Так, НКВИ часто проявляется появлением кашля, одышки, астении, что нередко сопровождает стабильное течение ХОБЛ. А лихорадка, миалгия, появление или изменение объёма мокроты характерно и для обострения ХОБЛ. То есть, у пациента, страдающего ХОБЛ особенно с респираторными проявлениями, легко не заметить заражение НКВИ. Кроме того, по данным экспертов COPD Foundation на фоне малосимптомного течения инфекции на 5-7 сутки от начала заболевания зачастую наступает резкое прогрессирование дыхательной недостаточности [7].

Следует отметить, что, несмотря на низкую распространенность диагностики ХОБЛ у пациентов с НКВИ [8], в связи с высокой вероятностью развития вирус-индуцированного обострения, нарушенной вентиляционной функцией легких и наличием системных эффектов, большинство экспертов относят больного ХОБЛ в группу высокого риска заражения и неблагоприятного исхода инфекции [9]. Также больные ХОБЛ при заражении НКВИ являются потенциально неблагоприятной группой по течению и развитию осложнений инфекции [10].

Таким образом, первое, с чем сталкивается врач-терапевт или пульмонолог амбулаторно-поликлинического звена – это трудности в дифференциальной диагностике обострения ХОБЛ и COVID-19. Безусловно, при первоначальной диагностике до получения результатов микробиологических исследований следует опираться на тщательный анализ жалоб, симптомов и анамнеза.

Цель исследования – провести сравнительный анализ выраженности респираторных симптомов у больных ХОБЛ в зависимости от наличия обострения или НКВИ с учетом активности острофазовых показателей крови.

Материалы и методы исследования

Работа основана на изучении медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты) 162 больных ХОБЛ, которые в зависимости от фазы течения заболевания и наличия/отсутствия ковидного анамнеза были разделены на 3 группы. В 1 группу (n=61) включены пациенты со стабильной ХОБЛ и лабораторно подтвержденной или вероятной НКВИ в остром

периоде, находившиеся на лечении в инфекционном госпитале Благовещенской городской клинической больницы в 2020-2021 гг. Во 2 группу (n=53) вошли больные ХОБЛ со стабильным течением, не имеющие в анамнезе перенесенной НКВИ. В 3 группу (n=48) включены пациенты с обострением ХОБЛ, не имеющие ковидного анамнеза. Пациенты 2 и 3 групп были обследованы и пролечены в условиях поликлиники и пульмонологического стационара Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (г. Благовещенск). В 1 группе средний возраст пациентов составил 64,95±11,5 лет, по половому признаку преобладали мужчины (83%). Индекс курящего человека в среднем был равен 32,0±2,4 пачка/лет. 25 человек (14,9%) курение отрицают, у 20 (11,9%) – в медицинской документации анамнез курения не обозначен. Длительность ХОБЛ составила 18,2±2,5 лет. Респонденты 2 и 3 групп были сопоставимы с 1 группой по гендерному составу, возрасту, индексу курящего человека, длительности ХОБЛ.

Диагноз ХОБЛ выставлен в соответствии с положениями федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ [4]. Для дифференциального диагноза между инфекционно-обусловленным обострением ХОБЛ и НКВИ у пациентов 1 группы критерием исключения из исследования было наличие двух из трех показателей по классификации N.Anthonisen (1987): появление или усиление одышки, увеличение объема выделяемой мокроты в сутки или изменение ее характера.

Выраженность респираторных симптомов была определена с помощью балльной оценки. Так, градация кашля была следующей: 0 – отсутствует, 1 – редкий, непродуктивный, 2 – частый, непродуктивный, 3 – влажный, с выделением мокроты до 50 мл в сутки, 4 – влажный с выделением мокроты более 50 мл. Выраженность продукции мокроты: 0 – нет, 1 – небольшое количество слизистой мокроты, 2 – небольшое количество слизисто-гнойной мокроты, 3 – много мокроты, вне зависимости от характера. Степень тяжести одышки выставлена с учетом переносимости физической нагрузки по модифицированной шкале Британского медицинского исследовательского совета (mMRC): 0 – пациент одышку не отмечает, 1 – одышка возникает при интенсивной физической нагрузке (быстрая ходьба, небольшой подъем), 2 – появление одышки при ходьбе в привычном для пациента темпе, 3 – возникает при ходьбе на расстоянии 100 метров или в течение нескольких минут, 4 – появление одышки в покое.

Для оценки активности воспалительных изменений во внимание были приняты лабораторные показатели сыворотки крови – С-реактивный белок (CRP) и фибриноген (г/л).

Статистический анализ проведен с использованием программного прикладного пакета Statistica 10.0. Основные статистические данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Соответствие вида распределения признака согласно закону нормальности установлено с учетом критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая ненормальность распределения показателей, для статистических расчетов был применен ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса (KW) с последующим попарным сравнением групп методом Манна-Уитни. С учетом множественности сравнений критический уровень статистических различий был скорректирован поправкой Бонферрони и составил 0,017. Корреляционный анализ проведен методом Спирмена (R).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ историй болезни пациентов 1 группы показал, что у госпитализированных больных чаще всего встречается ХОБЛ класса В (низкий риск обострений, много симптомов) со средней степенью тяжести бронхиальной обструкции по GOLD и смешанным клиническим фенотипом. Среди другой сопутствующей патологии встречались такие хронические заболевания, как артериальная гипертензия (40%), ишемическая болезнь сердца (35%), сахарный диабет (27,5%), что совпадает с результатами других исследований и характерно для пациентов с ХОБЛ [11]. Ежедневную длительно действующую бронходилатационную терапию получало только 17 человек (27,8%). Средний догоспитальный период составил 5,0±2,0 дней.

Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания и ковидного анамнеза представлен в таблице. Изучая клинические параметры у больных ХОБЛ, отягощенной НКВИ в остром периоде, нами определено, что у большинства пациентов (85%) при поступлении в стационар ведущей жалобой был частый, малопродуктивный кашель (2,0 [1,0; 2,0] балла). Количество больных 1 группы, у которых кашель отсутствовал или был редкий, было достоверно больше, чем во 2 группе (χ^2=4,36; p<0,05). В 3 группе отмечена тенденция к более выраженным проявлениям кашля по балльной градации. При этом достоверной разницы между всеми изучаемыми группами по выраженности кашля не обнаружено (h-критерий=5,12; p=0,07).

Оценка продуктивности кашля, характера мокроты и ее объема в группах выявила, что для больных 1 группы (82,5%) характерно отсутствие классических критериев обострения ХОБЛ (увеличение гнойности и объема мокроты) и в среднем показатель составляет 0,0 (0; 1,0) балла. Это подтверждается и наличием достоверной статистической разницы по выраженности продукции мокроты между тремя группами (h-критерий KW высоко значим, и составляет 53,9; p=0,0001). При парном сравнении оказалось, что в 1 группе данный показатель достоверно ниже, чем во 2 группе (2,0 [1,0; 2,0] балла) и в 3 группе (2,0 [1,0; 3,0] балла), при p<0,017.

Таблица

Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей у больных ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания и ковидного анамнеза (Me[Q1-Q3])

Параметр	1 группа (n=61)	2 группа (n=53)	3 группа (n=48)	h-критерий; p
Кашель, баллы	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 2,0)	2,89; p=0,24
Мокрота, баллы	0,0 (0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,0)*	2,0 (1,0; 3,0)*	**53,9; p=0,0001**
Одышка по шкале mMRC, баллы	2,0 (0; 3,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)	4,18; p=0,12
С-реактивный белок, пг/л	15,5 (11,5; 30,2)	5,6 (4,3; 8,5)*	7,4 (5,3; 12,4)* #	**52,7; p=0,0001**
Фибриноген, г/л	3,7 (3,2; 4,4)	3,16 (2,6; 3,8)*	4,0 (3,3; 4,3)#	**9,38; p=0,009**

Примечание: h-значение критерия KW; * – достоверные статистические различия между 1–2 или 1–3 группами; # – достоверные статистические различия между 2 и 3 группами.

Анализ данных о выраженности одышки по шкале mMRC показал, что интенсивность одышки между группами существенно не отличается. Однако число пациентов, которых беспокоила одышка в покое, оказалось достоверно выше в 1 группе, чем в 2 группе (χ^2=4,54; p<0,05).

В ходе исследования выявлены некоторые лабораторные особенности. Уровень сывороточного CRP значительно различается между всеми исследованными группами (h-критерий KW=52,7; p=0,0001). Так, содержание CRP в 1 группе было достоверно больше, чем во 2 и 3 группах в 2,7 и 2,1 раза, соответственно (p<0,017). Вместе с тем, группы были различны и по значениям сывороточного фибриногена (h-критерий KW=9,38; p=0,009). Также установлено, что в 1 группе уровень фибриногена был равен 3,7 (3,2; 4,4) г/л, что было достоверно выше, чем во 2 группе (p<0,017).

Следует обратить внимание на результаты корреляционного анализа между респираторными симптомами и уровнем CRP и фибриногена. Так, выявлена корреляционная взаимосвязь умеренной силы между уровнем фибриногена и кашлем (R=0,37; p<0,01) и ассоциация слабой силы между уровнем фибриногена и степенью тяжести одышки по шкале mMRC (R=0,29; p<0,05).

Выводы

1. Клинической особенностью ассоциированного течения стабильной ХОБЛ и НКВИ является наличие тяжелой одышки и отсутствие классических критериев обострения ХОБЛ. Характерно наличие редкого, непродуктивного кашля.

2. Системное воспаление при НКВИ и стабильной ХОБЛ более выраженное в отличие от изолированной стабильной ХОБЛ или ее обострении и коррелирует с кашлем и одышкой.

3. Полученные данные могут быть использованы практикующими врачами для дифференциальной диагностики НКВИ при стабильной ХОБЛ.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019) // Пульмонология. 2021. Т.31, №5. С.551–561. EDN: KXDQEV. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561

2. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis // Lancet Respir. Med. 2022. Vol.10, Iss.5. P.447–458. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7

3. Viegi G., Maio S., Fasola S., Baldacci S. Global Burden of Chronic Respiratory Diseases // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2020. Vol.33, Iss.4. P.171–177. https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1576

4. 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/

5. Gutiérrez Villegas C., Paz-Zulueta M., Herrero-Montes M., Parás-Bravo P., Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review // Health Econ. Rev. 2021. Vol.17, Iss.11(1). Article number: 31. https://doi.org/10.1186/s13561-021-00329-9

6. Satia I., Cusack R., Greene J.M., O'Byrne P.M., Killian K.J., Johnston N.. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma // PLoS One. 2020. Vol.6, Iss.15(2). Article number: E.0228544. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228544

7. Tal-Singer R., Crapo J.D. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective // Chronic Obstr. Pulm. Dis. 2020. Vol.7, Iss.2. P.73–75. https://doi.org/10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149

8. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Ou C.Q., Li L., Chen P.Y., Sang L., Wang W., Li J.F., Li C.C., Ou L.M., Cheng B., Xiong S., Ni Z.Y., Xiang J., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C.L., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Cheng L.L., Ye F., Li S.Y., Zheng J.P., Zhang N.F., Zhong N.S., He J.X. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // Eur Respir J. 2020. Vol.55, Iss.5. Article number: 2000547. https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020

9. Павленко В.И., Кулик Е.Г., Нарышкина С.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при COVID-19 // Амурский медицинский журнал. 2021. №1(31). С.11–17. EDN: NHRQCQ. https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-11-17

10. Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Гуменюк С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы // Пульмонология. 2020. Т.30, №5. С.599–608. EDN: BGXEYJ. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-599-608

11. Бакина А.А., Павленко В.И. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: современные тенденции // Материалы VIII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2019. С.115–119. ISBN: 978-5-905864-18-61. EDN: NBHEAN. https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5ce51ce14340e0.28103008

REFERENCES

1. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015–2019)]. *Pulmonologiya* 2021; 31(5):551–561 (in Russian).

2. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10(5):447–458. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7

3. Viegi G., Maio S., Fasola S., Baldacci S. Global Burden of Chronic Respiratory Diseases. *J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv.* 2020; 33(4):171–177. https://doi.org/10.1089/jamp.2019.1576

4. [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/

5. Gutiérrez Villegas C., Paz-Zulueta M., Herrero-Montes M., Parás-Bravo P., Madrazo Pérez M. Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Health Econ. Rev.* 2021; 11(1):31. https://doi.org/10.1186/s13561-021-00329-9

6. Satia I., Cusack R., Greene J.M., O'Byrne P.M., Killian K.J., Johnston N. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *PLoS One* 2020; 15(2):e0228544. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228544

7. Tal-Singer R., Crapo J.D. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7(2):73–75. https://doi.org/10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149

8. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Ou C.Q., Li L., Chen P.Y., Sang L., Wang W., Li J.F., Li C.C., Ou L.M., Cheng B., Xiong S., Ni Z.Y., Xiang J., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C.L., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Cheng L.L., Ye F., Li S.Y., Zheng J.P., Zhang N.F., Zhong N.S., He J.X. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(5):2000547. https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020

9. Pavlenko V.I., Kulik E.G., Naryshkina S.V. [Chronic obstructive pulmonary disease as a comorbid state in COVID-19]. *Amur Medical Journal* 2021; (1):11–17 (in Russian). https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-11-17

10. Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Rassulova M.A., Gumenyuk S.A. Chronic obstructive lung disease and COVID-19: topical issues. *Pulmonologiya* 2020; 30(5):599–608. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-599-608

11. Bakina A.A., Pavlenko V.I. [Comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease: current trends]. In: Proceedings of the VIII Congress of Pulmonologists of Siberia and the Far East. Blagoveshchensk, 2019:115–119 (in Russian). ISBN: 978-5-905864-18-61. https://doi.org/10.12737/conferencearticle_5ce51ce14340e0.28103008

Информация об авторах:

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образовании «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agma.kulik@mail.ru

Валентина Ивановна Павленко, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: amurvip@front.ru

Светлана Владимировна Нарышкина, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образовании «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Author information:

Ekaterina G. Kulik, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: agma.kulik@mail.ru

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: amurvip@front.ru

Svetlana V. Naryshkina, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, e-mail: kaf_fakult_terapii@amursma.su

Поступила 01.08.2022
Принята к печати 15.08.2022

Received August 01, 2022
Accepted August 15, 2022

УДК 616.24-008.811.6-036.12-022.7:616-071

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-32-36

ВЫДЕЛЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ROC-АНАЛИЗА

Т.И.Виткина, Е.В.Кондратьева

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Выявление ключевых диагностических критериев хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Обследовано 112 больных ХОБЛ лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести, и 32 относительно здоровых добровольца с отсутствием нарушений функций внешнего лёгочного дыхания. Методом проточной цитофлуориметрии определяли уровень IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF-α, IFN-γ, TGF-β1 и $CD4^+CD126^+$ клеток. Прооксидантные и антиоксидантные маркёры окислительного стресса 8-OH-дезоксигуанозин, протеин карбонил, глутатион, глутатион редуктаза, глутатион пероксидаза, тиоредоксин-1 и тиоредоксин редуктаза-1 оценивали иммуноферментным анализом. **Результаты.** Выявлено наличие высокоранговых корреляций провоспалительного звена иммунитета и компонентов прооксидантной системы, что свидетельствует о наличии системных альтеративных процессов у пациентов с ХОБЛ. На базе ROC-анализа выделены ключевые биомаркёры у пациентов с ХОБЛ стабильного течения: 8-OH-дезоксигуанозин, $CD4^+CD126^+$ клетки, IL-17 и тиоредоксин, установлены их пороговые уровни. **Заключение.** Рекомендуемые диагностические критерии позволят оптимизировать терапевтические стратегии при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, пероксидативный баланс, биомаркеры, ROC-анализ.

DETECTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE BIOMARKERS USING ROC-ANALYSIS

T.I.Vitkina, E.V.Kondratyeva

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. Aim. To identify key diagnostic criteria for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** We examined 112 patients with mild, moderate and severe COPD and 32 relatively healthy volunteers with no disturbances in the lung function. The level of IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF-α, IFN-γ, TGF-β1 and $CD4^+CD126^+$ cells was determined by means of flow cytometry method. Prooxidant and antioxidant markers of oxidative stress 8-OH-deoxyguanosine, protein carbonyl, glutathione, glutathione reductase, glutathione peroxidase, thioredoxin-1, and thioredoxin reductase-1 were assessed by enzyme immunoassay. **Results.** The presence of high-ranking correlations of the proinflammatory link of immunity and components of the prooxidant system was revealed, which indicates the presence of systemic alterative processes in patients with COPD. Based on ROC-analysis, key biomarkers were identified in patients with stable COPD: 8-OH-deoxyguanosine, $CD4^+CD126^+$ cells, IL-17, and thioredoxin, and their threshold levels were established. **Conclusion.** The recommended diagnostic criteria will optimize the therapeutic strategies for COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, peroxidative balance, biomarkers, ROC-analysis.

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

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

Для цитирования:
Виткина Т.И., Кондратьева Е.В. Выделение биомаркеров хронической обструктивной болезни легких с применением ROC-анализа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.32–36. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-32-36

For citation:
Vitkina T.I., Kondratyeva E.V. Detection of chronic obstructive pulmonary disease biomarkers using ROC-analysis. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):32–36 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-32-36

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется переходом от локального воспалительного ответа к хроническому стойкому воспалительному процессу [1, 2]. Воспаление при ХОБЛ представляет собой иммунопатологический процесс, в котором принимают участие факторы специфического и неспецифического иммунного ответа [3]. Индуцированные при этом медиаторы воспаления, такие как TNF-α, IL-6, IL-8, активируют нейтрофилы, резидентные макрофаги, Th1, Th2 и Th17 лимфоциты, включающие механизмы аутокринной и паракринной регуляции воспаления. Важным патогенетическим звеном прогрессирования ХОБЛ являются нарушения баланса в системе свободно-радикального окисления. Активные формы кислорода участвуют в инициации воспалительных реакций в легких, что приводит к усилению экспрессии генов провоспалительных медиаторов [4]. Контроль со стороны тиолдисульфидной системы и регуляторного звена иммунитета на начальном этапе помогает сдерживать процессы пероксидации биоорганических молекул и развития воспаления, но при прогрессировании патологии наблюдается усиление альтеративных процессов. Выделение биомаркеров, характеризующих течение воспалительного процесса, является важной задачей в формировании терапевтических стратегий при ХОБЛ.

Материалы и методы исследования

Исследование осуществлялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) с одобрения Этического комитета. В исследование включены 112 больных ХОБЛ лёгкой, средней и тяжёлой степени тяжести. На проведение обследования от каждого пациента было получено добровольное информированное согласие. Все больные данных подгрупп были сопоставимы по возрастному и половому критериям. Средний возрастной показатель пациентов с ХОБЛ составлял 57,5±4,8 года. В контрольную группу вошли 32 относительно здоровых человека с отсутствием нарушений функций внешнего дыхания, средний возраст которых составил 42,0±3,4 года. Диагностику ХОБЛ проводили на основании данных анамнеза, объективного осмотра, пикфлоуметрии, спирографии (спирограф FUKUDA, Япония) с выполнением бронхолитического теста, результатов тестирования с помощью модифицированного вопросника British Medical Research Council (mMRC) и вопросника COPD Assessment Test (CAT), рентгеновского и клинико-лабораторного исследования.

Уровни IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF-α, IFN-γ и TGF-β1 определяли методом проточной цитофлуориметрии по принципу мультиплексного количественного анализа (цитометр BD FACS Cantol II; тест-система Cytometric Bead Array, фирма BD, США). Для обработки данных использовалась программа FCAP 3.0 (фирма BD, США).

Для определения CD-антигенов на клеточной поверхности Т-клеток применяли меченые моноклональные антитела CD45 (APC-H7), CD4 (PE-Cy7, CD126 (APC), экспрессию клонально-детерминированных маркёров устанавливали с помощью проточного цитометра BD FACS Canto II с применением реагентов фирмы BD (США). Полученные результаты обрабатывали и систематизировали с помощью программы FACS Diva (фирма BD, США). Уровни клеток, несущих на клеточной мембране исследуемые антигены, выражали в процентах.

С применением иммуноферментного анализа в периферической крови исследованы прооксидантные и антиоксидантные маркёры окислительного стресса: 8-OH-дезоксигуанозин (8-OHdG), протеин карбонил, глутатион, глутатион редуктаза, глутатион пероксидаза, тиоредоксин-1 и тиоредоксин редуктаза-1 (Northwest Life Science Specialties, USA).

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft). Для изучения взаимосвязей между адаптивным звеном иммунитета и параметрами окислительного стресса использовали корреляционный анализ по Спирмену. ROC-анализ проводился с целью выявления ключевых биологических маркёров прогрессирования ХОБЛ. Оценивали чувствительность, специфичность, порог отсечения (cut-off) и AUC (площадь под ROC-кривой).

Результаты исследования и их обсуждение

Как показал анализ, наибольшим числом корреляционных связей при ХОБЛ обладают 8-OH-дезоксигуанозин, $CD4^+CD126^+$ клетки, тиоредоксин-1 и IL-17. 8-OH-дезоксигуанозин, характеризующий окислительное повреждение ДНК, обладает положительной корреляцией с IL-6 (r=0,88), IL-21 (r=0,89), IL-17A (r=0,91) и $CD4^+CD126^+$ (r=0,85) клетками, что свидетельствует об ассоциации процессов повреждения биомолекул и системного воспаления при ХОБЛ. Высокие коэффициенты корреляции провоспалительного цитокина IL-17A и IL-6 с 8-OH-дезоксигуанозином обусловлены значимой ролью данных регуляторов в интенсификации процессов оксидативного повреждения геномного аппарата клеток [5]. Возрастание уровня 8-OH-дезоксигуанозина связано с высокой концентрацией гидроксильного радикала, который, воздействуя на процессы модификации дезоксирибонуклеотидов, способен индуцировать не только экспрессию провоспалительного звена адаптивного иммунитета, но и включать апоптотические механизмы клеточной гибели [6]. Отрицательная связь 8-OH-дезоксигуанозина с цитокином IL-10 (r=-0,63) демонстрирует подавление процессов регулирования иммунного ответа при высокой интенсивности пероксидативных процессов.

Клетки, экспрессирующие на своей клеточной мембране рецепторы к интерлейкину-6, обладают обратно пропорциональной связью с компонентами тиолдисульфидной системной, такими как тиоредоксин-1 (r=-0,64) и глутатион пероксидаза (r=-0,57). Увеличение

уровня $CD4^+CD126^+$ клеток связано с возрастанием роли данных клеток в прогрессировании системного воспаления при ХОБЛ [7]. $CD4^+CD126^+$ клетки положительно связаны с протеин карбонилом (показателем необратимого карбонилирования белковых молекул) (r=0,64), который, в свою очередь, коррелирует с интерлейкином-17А (r=0,76). Повышение концентрации данного цитокина указывает на наличие процессов альтернативной бласттрансформации Т-лимфоцитов в Th17 клеточный тип [8]. Положительная динамика IL-17A у пациентов с ХОБЛ тяжёлой степени тяжести и его отрицательная связь с тиоредоксином-1 (r=-0,83) доказывает его важную роль в патогенезе данного заболевания. TGF-β1 обладает обратно пропорциональной связью с компонентами тиолдисульфидной системы антиоксидантной защиты, такими как тиоредоксин-1 (r=-0,87) и глутатион пероксидаза (r=-0,51). Высокая концентрация данного медиатора воспаления приводит к гиперактивации и пролиферации фибробластов соединительной ткани лёгких, способствуя ремоделированию альвеолярного эпителия и развитию необратимых фиброзных изменений [3].

Исходя из количества формируемых взаимодействий и их величины, 8-OH-дезоксигуанозин, тиоредоксин-1, IL-17 и $CD4^+CD126^+$ клетки могут быть рассмотрены в качестве ключевых биологических маркёров ХОБЛ. Для подтверждения данного факта проведен ROC-анализ (табл.).

Таблица

Результаты ROC-анализа триггерных параметров воспаления и окислительного стресса

Параметры	AUC	Порог	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Тиоредоксин-1	0,86	12,9 нг/мл	81	95
8-OH-дезоксигуанозин	0,95	14,2 нг/мл	85	97
IL-17	0,93	405,33 пг/мл	90	96
$CD4^+CD126^+$ клетки	0,79	2,25%	77	96

Тиоредоксин-1, значимый окислительно-восстановительный компонент антиоксидантной защиты [9–11], повышается у пациентов с ХОБЛ в сравнении с группой контроля (cut-off – 12,9 нг/мл; AUC=0,86; p<0,05; очень хорошее качество модели). Данный показатель имеет обратную связь средней силы с IL-17 и TGF-β1, что обусловлено репаративными процессами и усилением процессов контроля за интенсивностью иммунного ответа. Уровень IL-17 повышался в сыворотке крови пациентов с ХОБЛ тяжёлой степени тяжести, что позволило предполагать влияние данного медиатора на хронизацию воспаления (cut-off – 405,33 пг/мл, AUC=0,93; p<0,05; отличное качество модели). С прогрессированием патологии наблюдается положительная динамика 8-OH-дезоксигуанозина в периферической крови пациентов с ХОБЛ. Данный показатель в значительной мере отражает степень углубления процессов оксидативного повреждения биоорганических молекул у больных ХОБЛ (cut-off – 14,2 нг/мл; AUC=0,95; p<0,05; отличное качество модели). Уровень $CD4^+CD126^+$ клеток лимфоцитарного пула возрастает вместе с концентрацией в крови провоспалительного IL-6, что свидетельствует о важности данного медиатора в развитии системного воспаления у пациентов с ХОБЛ (cut-off – 2,25%; AUC=0,79; p<0,05; хорошее качество модели).

Значимым механизмом прогрессирования ХОБЛ у пациентов являются нарушение перекисного баланса между прооксидантной и антиоксидантной системами и неконтролируемый синтез провоспалительных цитокинов. Активная продукция медиаторов воспаления, таких как IL-6 и IL-17 вызывают гиперактивацию лимфоцитарного пула адаптивного иммунитета и переход локальных изменений в системный характер. В выборе стратегии иммунного ответа принимают участие кислородные метаболиты, продуцируемые клетками лимфоцитарного и миелоидного ряда. Авангардом развития окислительного стресса у пациентов с ХОБЛ являются резидентные макрофаги и нейтрофилы периферической крови, мигрирующие в очаг воспаления под действием хемоаттрактантов, вырабатываемых альвеолярными клетками. У пациентов с ХОБЛ наблюдается интенсификация данных процессов и смещение равновесия в сторону оксидативного повреждения биоорганических молекул. Гиперактивация и гиперпродукция провоспалительного звена иммунитета вызывает неконтролируемые процессы генерации свободных радикалов клетками врождённого и адаптивного иммунитета [6]. В свою очередь окислительный стресс может регулировать модификации ядерных гистонов, приводящие к индукции провоспалительных медиаторов, таких как IL-6, IL-17A, IL-21 [2, 12, 13].

Защитным механизмом от избыточного оксидативного повреждения биомолекул выступает тиолдисульфидное звено антиоксидантной защиты. Один из его ключевых участников – тиоредоксин – принимает участие не только в восстановлении перекисного гомеостаза клетки, но в репарации повреждённой ДНК [4]. Репарация повреждённой ДНК способна не только препятствовать включению апоптотических механизмов клеточной гибели, но и запустить экспрессию противовоспалительных цитокинов, таких как IL-4, IL-10 и TGF-β1 [14]. Данные молекулы, которые продуцируются в основном регуляторными Т-клетками, на-

правлены на сдерживание процессов бесконтрольной активации лимфоцитарного пула и дифференцировку Т-хелперов 17-го типа, функция которых – продукция IL-17 и смена патогенетических механизмов воспаления. Однако в случае дизрегуляции воспалительного процесса провоспалительные цитокины стимулируют транслокацию восстановленного тиоредоксина в ядро и активацию стресс-индуцируемых транскрипционных факторов AP-1, HSF1, NF-kB, p53. Редокс-регулируемая активация p53 вызывает арест клеточного цикла в G1 фазе и подавление пролиферации клеток через ингибитор циклин-зависимых киназ. Арест клеточного цикла дает время для синтеза ферментов антиоксидантной защиты и репарации ДНК, тогда как значительные повреждения ДНК вызывают апоптоз [4].

Заключение

Таким образом, наличие положительной корреляции провоспалительного звена иммунитета и компонентов прооксидантной системы доказывает наличие системных альтеративных процессов у пациентов с ХОБЛ. Изменения в антиоксидантном и цитокиновом статусе больных ХОБЛ свидетельствует не только о смещении перекисного баланса и повышении концентрации кислородных метаболитов, но и прогрессировании системного воспаления в условиях бесконтрольной активации адаптивного звена иммунитета. Кумуляция продуктов пероксидации биомолекул, дисбаланс в прооксидантно-антиоксидантной системе и изменение патогенетического механизма развития воспаления приводит к утяжелению течения бронхолёгочной патологии. На базе ROC анализа выделены ключевые биомаркёры у пациентов с ХОБЛ стабильного течения: 8-OH-дезоксигуанозин, $CD4^+CD126^+$ клетки, IL-17 и тиоредоксин, установлены их диагностические пороги.

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. Анаев Э.Х. Биологические маркёры при хронической обструктивной болезни лёгких // Практическая пульмонология. 2018. №1. С.26–32. EDN: OVTGDL.

2. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol.138, Iss.1. P.16–27. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011

3. Ni L., Dong Ch. Roles of myeloid and lymphoid cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Front. Immunol. 2018. Vol.9. Article number: 1431. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01431

4. Boukhenouna S., Wilson A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease // Oxid. Med. Cell. Longev. 2018. Article number: 5730395. https://doi.org/10.1155/2018/5730395

5. Nurwidya F., Damayanti T., Yunus F. The role of innate and adaptive immune cells in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2016. Vol.79, Iss.1. P.5–13. https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.1.5

6. Otasevic V., Vucetic M., Grigorov I., Martinovic V., Stancic A. Ferroptosis in different pathological contexts seen through the eyes of mitochondria // Oxid. Med. Cell. Longev. 2021. Article number: 5537330. https://doi.org/10.1155/2021/5537330

7. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // Eur. Respir. J. 2006. Vol.28. P.219–242. https://doi.org/10.1183/09031936.06.00053805

8. Antus B., Kardos Z. Oxidative stress in COPD: molecular background and clinical monitoring // Curr. Med. Chem. 2015. Vol.22, Iss.5. P.627–650. https://doi.org/10.2174/0929867322051501121044l1

9. Mahmood D.F.D., Abderrazak A., El Hadri K., Simmet T., Rouis M. The thioredoxin system as a therapeutic target in human health and disease // Antioxid. Redox Signal. 2013. Vol.19, Iss.11. P.1266–1303. https://doi.org/10.1089/ars.2012.4757

10. El Hadri K., Smith R., Duplus E., El Amri C. Inflammation, oxidative stress, senescence in atherosclerosis: Thioredoxine-1 as an emerging therapeutic target // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23, Iss.1. Article number: 77. https://doi.org/10.3390/ijms23010077

11. Mohamed I.N., Li L., Ismael S., Ishrat T., El-Remessy A.B. Thioredoxin interacting protein, a key molecular switch between oxidative stress and sterile inflammation in cellular response // World J. Diabetes. 2021. Vol.12, Iss.12. P.1979–1999. https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i12.1979

12. Pichavant M., Rémy G., Bekaert S., Le Rouzic O., Kervoaze G., Vilain E., Just N., Tillie-Leblond I., Trottein F., Cataldo D., Gosset P. Oxidative stress-mediated iNKT-cell activation is involved in COPD pathogenesis // Mucosal Immunol. 2014. Vol.7, Iss.3. P.568–578. https://doi.org/10.1038/mi.2013.75

13. Rossman M.J., Groot H.J., Reese V., Zhao J., Amann M., Richardson R.S. Oxidative stress and COPD: The effect

of oral antioxidants on skeletal muscle fatigue // Med. Sci. Sports Exerc. 2013. Vol.45, Iss.7. P.1235–1243. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182846d7e

14. Eeden S., Sin D.D. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A lung and systemic process // Can. Respir. J. 2013. Vol.20, Iss.1. P.27–29. https://doi.org/10.1155/2013/509130

REFERENCES

1. Anaev E.Kh. [Biological markers of chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2018; (1):26–32 (in Russian).

2. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138(1):16–27. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011

3. Ni L., Dong Ch. Roles of myeloid and lymphoid cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1431. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01431

4. Boukhenouna S., Wilson A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018: 5730395. https://doi.org/10.1155/2018/5730395

5. Nurwidya F., Damayanti T., Yunus F. The role of innate and adaptive immune cells in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)* 2016; 79(1):5–13. https://doi.org/10.4046/trd.2016.79.1.5

6. Otasevic V., Vucetic M., Grigorov I., Martinovic V., Stancic A. Ferroptosis in different pathological contexts seen through the eyes of mitochondria. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021: 5537330. https://doi.org/10.1155/2021/5537330

7. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28:219–242. https://doi.org/10.1183/09031936.06.00053805

8. Antus B., Kardos Z. Oxidative stress in COPD: molecular background and clinical monitoring. *Curr. Med. Chem.* 2015; 22(5):627–650. https://doi.org/10.2174/0929867322051501121044 11

9. Mahmood D.F.D., Abderrazak A., El Hadri K., Simmet T., Rouis M. The thioredoxin system as a therapeutic target in human health and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 19(11):1266–1303. https://doi.org/10.1089/ars.2012.4757

10. El Hadri K., Smith R., Duplus E., El Amri C. Inflammation, oxidative stress, senescence in atherosclerosis: Thioredoxine-1 as an emerging therapeutic target. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(1):77. https://doi.org/10.3390/ijms23010077

11. Mohamed I.N., Li L., Ismael S., Ishrat T., El-Remessy A.B. Thioredoxin interacting protein, a key molecular switch between oxidative stress and sterile inflammation in cellular response. *World J. Diabetes* 2021; 12(12):1979–1999. https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i12.1979

12. Pichavant M., Rémy G., Bekaert S., Le Rouzic O., Kervoaze G., Vilain E., Just N., Tillie-Leblond I., Trottein F., Cataldo D., Gosset P. Oxidative stress-mediated iNKT-cell activation is involved in COPD pathogenesis. *Mucosal Immunol.* 2014; 7(3):568–578. https://doi.org/10.1038/mi.2013.75

13. Rossman M.J., Groot H.J., Reese V., Zhao J., Amann M., Richardson R.S. Oxidative stress and COPD: The effect of oral antioxidants on skeletal muscle fatigue. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2013; 45(7):1235–1243. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182846d7e

14. Eeden S., Sin D.D. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A lung and systemic process. *Can. Respir. J.* 2013; 20(1):27–29. https://doi.org/10.1155/2013/509130

Информация об авторах:

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

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

Author information:

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

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

Поступила 30.06.2022
Принята к печати 14.07.2022

Received June 30, 2022
Accepted July 14, 2022

УДК 616-002-008.953-092:613.84:577.29

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-37-46

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ TRP КАНАЛОВ НА МАКРОФАГАХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Макрофаги являются одними из ключевых клеток в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), опосредуя первичный иммунный ответ и координируя дальнейшую реакцию иммунной системы при контакте с сигаретным дымом и аэрополлютантами. Известно, что некоторые каналы TRP, экспрессированные на макрофагах, являются рецепторами пылевых частиц и компонентов сигаретного дыма. **Цель.** Изучить особенности экспрессии каналов TRPV1, TRPV4, TRPA1 и TRPM8 на макрофагах, дифференцированных из моноцитов периферической крови, и альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ и курильщиков, не имеющих бронхиальной обструкции. **Материалы и методы.** Экспрессию каналов TRP на уровне мРНК изучали в макрофагах, дифференцированных из моноцитов 8 больных ХОБЛ и 6 здоровых курильщиков, методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. Экспрессию каналов TRP на уровне белка исследовали методом непрямой проточной цитометрии на альвеолярных макрофагах 39 больных ХОБЛ и 8 курильщиков без признаков бронхиальной обструкции. **Результаты.** Установлено, что в условиях *in vitro* макрофаги, полученные из моноцитов больных ХОБЛ, отличаются достоверным увеличением числа транскриптов TRPV1 в 4,8 раза (p=0,009). При этом экспрессия белка TRPV1 на альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ также значимо выше по сравнению с клетками курящих лиц из группы контроля (14,1 [6,4–21,2]% против 6,1 [2,1–9,8]%, p=0,006). Кроме этого, мы обнаружили, что экспрессия TRPV4 увеличена среди активных курильщиков, страдающих ХОБЛ, а экспрессия каналов TRPA1 и TRPM8 коррелирует с некоторыми показателями вентиляционной функции легких. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что повышенная экспрессия TRPV1 на макрофагах может являться маркером заболевания и вносить вклад в его развитие, в то время как экспрессия TRPV4, TRPA1 и TRPM8 может влиять на клиническое течение ХОБЛ.

Ключевые слова: макрофаги, ХОБЛ, курение, экспрессия, TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPA1.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TRP CHANNELS EXPRESSION LEVELS ON THE MACROPHAGES OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Kotova, D.A.Gassan, Y.G.Gorchakova, T.A.Maltseva

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

SUMMARY. Introduction. Macrophages are one of the key cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mediating the primary immune response and coordinating the further reaction of the immune system upon contact with cigarette smoke and air pollutants. It is known that some TRP channels expressed on macrophages are receptors for dust particles and cigarette smoke components. **Aim.** To study the features of TRPV1, TRPV4, TRPA1 and

Контактная информация
Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to
Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denn1985@bk.ru

Для цитирования:
Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Сравнительная характеристика уровней экспрессии TRP каналов на макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.37–46. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-37-46

For citation:
Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Maltseva T.A. Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):37–46 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-37-46

TRPM8 channels expression on monocyte-derived macrophages and alveolar macrophages of COPD patients and smokers without bronchial obstruction. **Materials and methods.** Expression of TRP channels at the mRNA level was studied in monocyte-derived macrophages obtained from 8 COPD patients and 6 healthy smokers by quantitative reverse transcription PCR. Expression of TRP channels at the protein level was studied on alveolar macrophages of 39 COPD patients and 8 healthy smokers by indirect flow cytometry. **Results.** It was found that under *in vitro* conditions, monocyte-derive macrophages of COPD patients were distinguished by a significant 4.8-fold increase in the number of TRPV1 transcripts (p=0.009). At the same time, the expression of the TRPV1 protein on the alveolar macrophages of COPD patients was also significantly higher when compared to the cells of smokers from the control group (14.1 [6.4–21.2]% vs. 6.1 [2.1–9.8]%, p=0.006). In addition, we found that TRPV4 expression was increased among active smokers with COPD, and the expression of TRPA1 and TRPM8 channels correlated with some lung function parameters. **Conclusion.** The obtained results suggest that the increased expression of TRPV1 on macrophages may be a marker of the disease and contribute to its development, while the expression of TRPV4, TRPA1 and TRPM8 may influence the clinical course of COPD.

Key words: macrophages, COPD, smoking, expression, TRPV1, TRPV4, TRPM8, TRPA1.

Проблема хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является одной из наиболее актуальных для современной респираторной медицины ввиду высокой распространенности и существенного социально-экономического бремени, характерного для данного заболевания. Согласно результатам проведенного систематического обзора 162 популяционных исследований, при использовании критериев диагностики GOLD, мировая распространенность ХОБЛ в 2019 году составляла 10,3 95%ДИ (8,2–12,8)% или 391,9 95%ДИ (312,6–487,9) млн больных в возрасте от 30 до 79 лет. При этом более ¾ всех случаев заболевания приходилось на развивающиеся страны, в особенности, на страны Азиатско-Тихоокеанского региона [1]. По данным 2019 года смертность от ХОБЛ составила 3,28 млн случаев, а показатель утраты лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY) – 74,43 млн, что соответствует шестому месту среди всех причин снижения DALY [2]. Несмотря на то, что на протяжении последних трех десятилетий отмечается относительное снижение смертности и утраты DALY, ассоциированных с ХОБЛ, абсолютные значения данных показателей неуклонно увеличиваются, что связано с ростом численности населения, а также старением популяции и увеличением ожидаемой продолжительности жизни [3].

Курение остается основным фактором риска ХОБЛ, приводя к развитию заболевания приблизительно в половине случаев [3]. При этом в последние годы большую обеспокоенность вызывает бремя заболеваемости, также связанное с эффектами пылевого загрязнения атмосферы, озона и высокой температуры, что особенно актуально для регионов с низким социодемографическим индексом [2].

Согласно современным представлениям, важнейшая роль в патогенезе ХОБЛ, по крайней мере на начальных этапах развития заболевания, принадлежит системе врожденного иммунитета, прежде всего, бронхиальному эпителию и макрофагам, которые непосредственно контактируют с ингалируемыми компонентами дыма и пылевыми частицами и в последующем запускают и координируют дальнейший иммунный ответ. Известно, что количество макрофагов увеличено в дыхательных путях больных ХОБЛ и курящих лиц. Кроме того, число данных клеток напрямую взаимосвязано с выраженностью воспаления, тяжестью заболевания, а также деструкцией межальвеолярных перегородок и формированием эмфиземы легких, что указывает на участие макрофагов в патофизиологических процессах, характерных для ХОБЛ. Общепринята точка зрения, согласно которой значение имеет не только увеличение количества макрофагов в респираторном тракте больных ХОБЛ, но также их функциональная неполноценность, что прежде всего проявляется дефектом фагоцитоза и эфероцитоза, приводящим к неполной элиминации патогенных микроорганизмов и апоптотических клеток из дыхательных путей [4].

Считается, что в основе дисфункции макрофагов лежит нарушение клеточного микроокружения, вызванное изменением продукции гуморальных медиаторов, активных форм кислорода и азота, внеклеточных везикул, а также прямым воздействием компонентов дыма на клетки [5]. С данных позиций важными рецепторными посредниками, запускающими клеточную реакцию в ответ на изменение внешних условий, являются некоторые каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), чувствительные к широкому спектру различных физических (температура, осмотическое давление, механический стресс) и химических стимулов, в том числе пылевым частицам, и оксидативному или нитрозативному стрессу. В данном контексте чаще всего рассматривают каналы TRPA1, TRPM8, TRPV1 и TRPV4, экспрессированные на многих клетках респираторного тракта. Данные каналы примечательны способностью активироваться под действием сигаретного дыма, угольной пыли, компонентов выхлопа дизельных двигателей, частиц, образующихся при сгорании биотоплива, мелкодисперсных частиц оксидов различных металлов класса PM2.5 и PM10 [6].

Несмотря на очевидные предпосылки к участию каналов TRP в патогенезе ХОБЛ, особенности их экспрессии на макрофагах при данной патологии до настоящего времени не были изучены. Целью настоя-

щей работы было сравнить экспрессию каналов TRPA1, TRPM8, TRPV1 и TRPV4 на макрофагах, дифференцированных из моноцитов периферической крови, и альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ и курильщиков, не имеющих признаков бронхиальной обструкции.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

С целью получения моноцитов, в вакуумные пробирки, содержащие К3ЭДТА, отбирали венозную кровь восьми больных ХОБЛ и шести курящих лиц без признаков бронхиальной обструкции. Полученную кровь в объеме 18 мл наслаивали на 6 мл фиколла с плотностью 1,077 г/мл (ООО «Биолот», Россия) и центрифугировали при 400g в течение 40 минут. Интерфазу отбирали в новую пробирку и трижды отмывали 15 мл фосфатно-солевого буфера (ФСБ), центрифугируя клетки при 150g в течение 10 мин. Полученные мононуклеары периферической крови помещали во флакон Т25, содержащий 5 мл среды RPMI-1640 с 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) и 1% пенициллина/стрептомицина. По прошествии двух часов, не прикрепившиеся клетки отмывали ФСБ и вновь добавляли среду RPMI-1640, содержащую сыворотку и антибиотики, а также вносили гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) до конечной концентрации 50 нг/мл. Дифференцировку полученных моноцитов в макрофаги проводили в течение 10 суток в инкубаторе при 37ºС в атмосфере с 5% CO2, меняя культуральную среду каждые вторые сутки. С целью дополнительной поляризации макрофагов в М1 и М2 фенотипы, клетки переносили в лунки 12-луночного планшета, куда на одни сутки добавляли липополисахариды *E. coli* 056:B6 (ЛПС) 100 нг/мл и рекомбинантный человеческий интерферон гамма (ИФНγ) 20 нг/мл, либо интерлейкин 4 (ИЛ-4) 20 нг/мл соответственно.

С целью проведения анализа экспрессии каналов TRP на альвеолярных макрофагах методом проточной цитометрии исследовали клеточные осадки мокроты 39 больных ХОБЛ и 8 курильщиков, не имевших признаков бронхиальной обструкции. Для выявления степени вентиляционных нарушений всем лицам, у которых выполняли отбор мокроты, проводили спирометрию с определением основных параметров: объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), максимальных объемных скоростей на различных уровнях ФЖЕЛ, средней объемной скорости ($СОС_{25-75}$). В группе больных ХОБЛ средний возраст составил 57,6±1,82 лет, индекс курения – 37,0±2,45 пачка-лет, преобладали пациенты с тяжелой бронхиальной обструкцией (GOLD stage III – 51,3%). Средний возраст лиц контрольной группы составил 38,8±3,25 лет, индекс курения – 16,0±3,14 пачка-лет. Спонтанно продуцируемую (у больных ХОБЛ) или индуцированную (у лиц контрольной группы) мокроту собирали в стерильные контейнеры, взвешивали, добавляли двукратный объем 0,1% дитиотреитола и инкубировали при 4ºС в течение 20 мин. После окончания инкубации образец фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 45 мкм, центрифугировали при 400 g в течение 5 минут и однократно отмывали ФСБ. Полученный клеточный осадок ресуспендировали в ФСБ для последующего анализа.

Экспрессию каналов TRP в макрофагах, дифференцированных из моноцитов периферической крови, определяли на уровне мРНК методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией, используя наборы ООО «Синтол» (Россия) согласно протоколам производителя. Выделение РНК проводили наборами RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия). В качестве референсного, использовали ген B2M (бета-2-микроглобулин). Смесь для ПЦР включала в себя: кДНК-матрица – 100 нг, 1х ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, $MgCl_2$ – 2,5 мМ, dNTP – 0,25 мМ, праймеры – по 0,2 мкМ прямого и обратного, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили на аппарате CFX96 (Bio-Rad, США) в режиме: предварительная денатурация – 95ºС/1,5 мин, 45 циклов – денатурация 95ºС/5 сек, отжиг при специфичной для каждого гена температуре/10 сек, элонгация – 72ºС/10 сек. Последовательности праймеров и температура отжига, использованные при анализе экспрессии каждого гена, указаны в таблице 1. Дизайн праймеров исключал амплификацию с геномной ДНК. ПЦР для каждого гена проводили в трехкратных повторах. Из трех полученных значений пороговых циклов (Ct) вычисляли среднее арифметическое для каждого случая.

Экспрессию каналов TRP на альвеолярных макрофагах мокроты исследовали на уровне белка с помощью непрямой проточной цитометрии на цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Клетки инкубировали с антителами к CD45-APC-H7 (Becton Dickinson, США), первичными кроличьими поликлональными антителами к TRPA1, TRPM8, TRPV1, TRPV4 (Alomone Labs, Израиль) или изотопическими антителами в эквивалентной концентрации, а затем с вторичными антителами к IgG кро-

лика, конъюгированными с Alexa Fluor 647 (Abcam, Великобритания). Детекцию TRPV1 проводили внутриклеточно, пермеабилизируя клетки с 0,2% Tween 20 в течение 15 минут. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью красителя LIVE/DEAD (Invitrogen, США). Макрофаги гейтировали как CD45+ популяцию клеток, обладающую характерной аутофлуоресценцией в каналах FITC и PE. Величину экспрессии TRP определяли по сравнению с изотипическим контролем и выражали в виде процента положительно окрашенных клеток или нормализованной медианной интенсивности флуоресценции (nMFI).

Таблица 1

Последовательности праймеров и температура отжига, использованные при анализе экспрессии TRP

Ген	Последовательности праймеров	Температура отжига, ºС
TRPV1	прямой 5'-AGATGATCCTGAGAGACCTGTGCC-3'	65
	обратный 5'-CATTCTTCCCGTCTTCAATCAGCGT-3'	
TRPV4	прямой 5'-TGGTGCTTCAGGGTGGATGA-3'	62
	обратный 5'-GAAGGCACTGCTGAAATGCG-3'	
TRPA1	прямой 5'- AGAGTCCTTCCTAGAACCATATCTGAG -3'	62
	обратный 5'- GCCAACTGCCAAACCAATAAGTAA -3'	
TRPM8	прямой 5'-CATGGAGTCTTCTGTCTGCTGTTTC-3'	65
	обратный 5'-GTGTCGTTGGCTTTTGTGTTGAT-3'	
B2M	прямой 5`-GGAGGCTATCCAGCGTACTC-3`	62
	обратный 5`-CTCTCTCCATTCTTCAGTAAGTCAAC -3'	

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Для анализа экспрессии мРНК использовали программное обеспечение REST 2009 V2.0.13 (Qiagen GmbH, 2009). Все данные представлены в формате Me (Q1; Q3) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. Поиск взаимосвязи между переменными проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Больные ХОБЛ и лица контрольной группы демонстрировали схожие взаимоотношения в экспрессии мРНК генов *TRP* с формированием ряда *TRPM8*<*TRPA1*<*TRPV4*<*TRPV1*. Так, в макрофагах, не подвергнутых поляризации, наименьшее количество транскриптов определялось для *TRPM8*. По сравнению с ним экспрессия *TRPA1* была в 4,4 и 16,5 раз выше в группе ХОБЛ и контрольной группе, соответственно, *TRPV4* – в 40 и 101 раз выше, а *TRPV1* был наиболее экспрессирован среди всех проанализированных генов – число его транскриптов среди больных ХОБЛ и курильщиков без бронхиальной обструкции в 330 и 139 раз превышало соответствующее их количество для *TRPM8*.

Клетки больных ХОБЛ реагировали на поляризацию ЛПС/ИФНγ снижением экспрессии *TRPV1* в 6,25 раза ($p<0,001$), *TRPV4* – в 4,2 раза ($p=0,08$), *TRPM8* – в 1,4 раза ($p>0,05$), но увеличением транскрипции *TRPA1* в 5,9 раза ($p=0,005$). М2 поляризация с помощью ИЛ-4, напротив, приводила к снижению экспрессии *TRPA1* в 2 раза ($p=0,02$), однако значимо не влияла на другие гены *TRP* (*TRPV1* – без изменений, *TRPV4* – снижение в 1,4 раза, *TRPM8* – увеличение в 1,4 раза). Макрофаги лиц группы контроля были менее восприимчивы к поляризующим факторам в аспекте их влияния на экспрессию TRP каналов. Данное обстоятельство проявлялось тем, что все наблюдаемые изменения транскрипции *TRP* отличались небольшой амплитудой и были статистически не значимы.

При сравнении экспрессии генов *TRP* на клетках больных ХОБЛ и лиц контрольной группы были обнаружены следующие особенности (рис. 1). *TRPV1* являлся единственным геном, экспрессия мРНК которого была значимо увеличена в макрофагах больных ХОБЛ в условиях отсутствия дополнительной поляризации (М0, $p=0,009$), либо в клетках, имеющих М2 фенотип ($p=0,01$). Несмотря на то, что в М1 клетках больных ХОБЛ *TRPV1* также был экспрессирован в 2,2 раза выше по сравнению с контролем, различия не достигали статистической значимости. Экспрессия *TRPM8* также была несколько увеличена при ХОБЛ вне зависимости от состояния поляризации. *TRPA1* был апрегулирован у больных ХОБЛ в макрофагах М1, но снижен в М0 и М2 клетках, а экспрессия *TRPV4*, напротив, была подавлена при М1 поляризации и не демонстрировала различий в клетках М0 и М2.

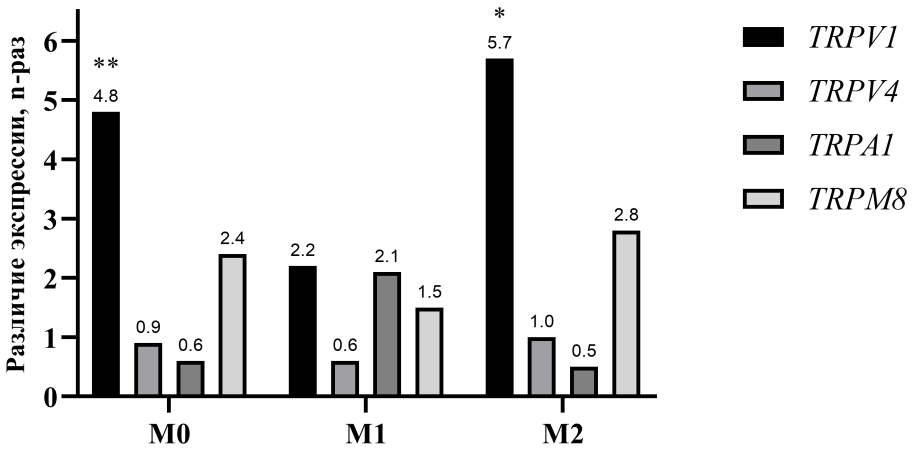


Рис. 1. Экспрессия транскриптов генов *TRPV1, TRPV4, TRPA1* и *TRPM8* в макрофагах, дифференцированных *in vitro* из моноцитов больных ХОБЛ, по сравнению с соответствующими клетками, полученными от лиц контрольной группы. Значимость различий: * – p≤0,05, ** – p≤0,01.

Сравнительный анализ процентных показателей экспрессии каналов TRP на альвеолярных макрофагах, полученных из мокроты больных лиц, подтверждал взаимоотношения, ранее установленные на уровне мРНК в условиях *in vitro*. TRPM8 был экспрессирован на наименьшем количестве клеток, далее, в порядке увеличения экспрессии, шли TRPA1, TRPV4 и TRPV1. Тем не менее, количественное соотношение экспрессии TRP на альвеолярных макрофагах было иным у лиц контрольной группы. Как и среди больных ХОБЛ, наименьшая экспрессия отмечалась для TRPM8. Немногим выше был уровень TRPV1, а для TRPA1 и TRPV4 были характерны практически идентичные, наиболее высокие уровни экспрессии.

Экспрессия всех изучаемых TRP каналов у больных ХОБЛ была взаимосвязана между собой, о чем свидетельствовали достоверные прямые корреляции. В наибольшей мере корреляционная связь была выражена между TRPA1 и TRPM8 (ρ=0,75, p<0,001), в наименьшей – между TRPM8 и TRPV4 (ρ=0,33, p=0,04). Среди лиц контрольной группы сохранялась лишь наиболее сильная корреляция – между TRPA1 и TRPM8 (ρ=0,77, p<0,001).

По сравнению с курящими лицами, не имеющими признаков бронхиальной обструкции, альвеолярные макрофаги больных ХОБЛ характеризовались статистически значимым увеличением экспрессии канала TRPV1 (14,1 [6,4–21,2]% против 6,1 [2,1–9,8]%, p=0,006) (рис. 2). Различие в экспрессии TRPV1 также было значимым при сравнении показателей nMFI (1,39 [1,04–1,91] против 1,01 [0,94–1,15], p=0,04). При этом для прочих каналов достоверных особенностей обнаружено не было. Медианное значение экспрессии TRPV4 в исследуемых группах практически не отличалось (13,2 [8,5–21,5]% против 13,5 [6,6–21,9]%, p>0,05), уровень TPRM8 был немного выше при ХОБЛ (6,1 [3,3–10,9]% против 5,3 [3,1–9,9]%, p>0,05), а TRPA1 несколько снижен у больных лиц (9,7 [5,8–14,7]% против 13,7 [6,7–18,4]%, p>0,05).

Мы отметили, что, несмотря на то, что экспрессия TRPV4 не демонстрировала существенных различий в исследуемых группах, у больных ХОБЛ отмечалось ее существенное увеличение среди активных курильщиков по сравнению с теми, кто отказался от вредной привычки. Различие было значимо как для экспрессии, выраженной в процентах (15,4 [9,4–23,4]% против 9,7 [3,6–13,2]%, p=0,006), так и для значений nMFI (1,64 [1,42–1,87] против 1,40 [1,20–1,64], p=0,03).

В свою очередь, экспрессия каналов TRPA1 и TRPM8 была взаимосвязана с некоторыми спирометрическими показателями. В частности, выявленные корреляции экспрессии TRPA1 с $ОФВ_1$/ФЖЕЛ и $СОС_{25-75}$ составили ρ=0,36 (p=0,02) и ρ=0,37 (p=0,02), соответственно. Корреляции между экспрессией TRPM8 и данными показателями были менее значимы: ρ=0,32 (p=0,04) и ρ=0,35 (p=0,03), соответственно.

Таким образом, в ходе проведенного исследования было впервые установлено, что как макрофаги, дифференцированные из моноцитов больных ХОБЛ, так и альвеолярные макрофаги больных лиц отличаются повышенной экспрессией TRPV1 на уровне мРНК и белка по сравнению с клетками здоровых курильщиков. Учитывая, что исследование экспрессии мРНК и белка TRP было сделано на независимых выборках, полученный результат можно считать дополнительно верифицированным. Интересным представляется факт увеличения экспрессии TRPV1 в макрофагах больных, полученных *in vitro*. Хотя мы не исследовали исходную экспрессию TRP каналов на моноцитах, а также возможный эффект ГМ-КСФ на транскрипцию *TRPV1*, можно предположить, что наблюдаемые особенности являются генетически или эпигенетически детерминированными.

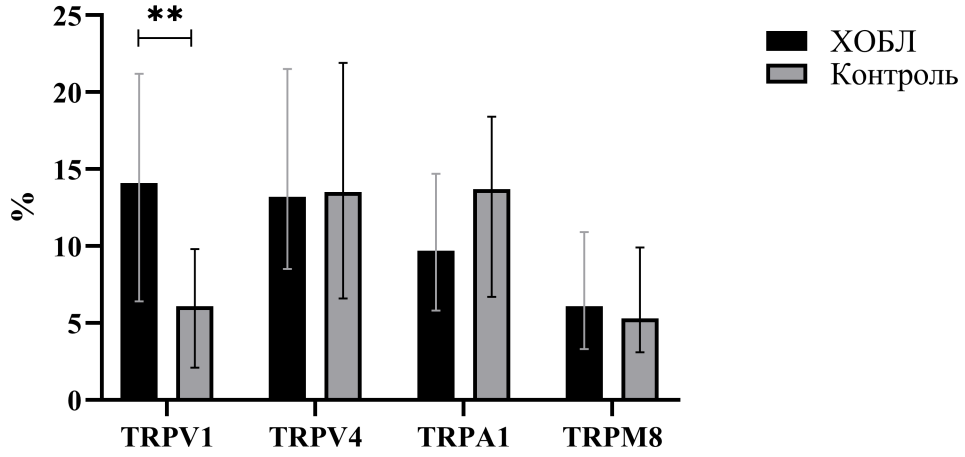


Рис. 2. Экспрессия каналов TRPV1, TRPV4, TRPA1 и TRPM8 на альвеолярных макрофагах, полученных из мокроты больных ХОБЛ и лиц контрольной группы. Значимость различий: ** – $p \leq 0{,}01$.

На момент подготовки публикации нам не удалось обнаружить в мировой литературе других исследований, которые были бы посвящены вопросу экспрессии каналов TRP на макрофагах больных ХОБЛ. В то же время, имеющиеся источники указывают на повышенную экспрессию TRPV1, TRPV4 [7] и TRPM8 [8] в паренхиме легких и дыхательных путях у лиц, страдающих данным заболеванием, при этом анализ экспрессии TRPV1 и TRPV4 был выполнен только на уровне мРНК. Авторы отмечают, что повышенный уровень TRPV1 и TRPV4 был характерным признаком ХОБЛ и, вероятно, не был связан с курением как таковым, поскольку у курильщиков без бронхиальной обструкции и здоровых некурящих лиц экспрессия данных генов не отличалась. Экспрессии транскриптов *TRPA1* в исследованных образцах легочной ткани зафиксировать не удалось вне зависимости от статуса курения и наличия ХОБЛ [7].

К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о патогенной роли TRPV1 при ХОБЛ. M.Xiong et al. были установлены полиморфизмы *TRPV1*, ассоциированные с повышенным риском формирования ХОБЛ среди курильщиков [9]. В культурах эпителиальных клеток A549 и BEAS-2B фармакологическая блокада и нокаут TRPV1 предотвращали увеличение продукции провоспалительных цитокинов, генерацию активных форм кислорода в цитоплазме и митохондриях клеток и экспрессию белков NLRP3 и каспазы-1 под действием 10% экстракта сигаретного дыма [10]. Активно изучаются возможности фармакологического контроля активности TRPV1 с целью терапии ХОБЛ. Отмечено, что в модели ХОБЛ у животных, индуцированной экспозицией с сигаретным дымом, флавоноиды эриоботрии японской эффективно подавляют экспрессию TRPV1 в тканях легких, приводя к снижению маркеров воспаления и оксидативного стресса, в том числе ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, оксида азота, малонового диальдегида, а также активности NFκB [11]. Также ингибирующим эффектом по отношению к TRPV1 обладают некоторые применяемые в настоящее время в терапии ХОБЛ препараты – тиотропия бромид и ипратропия бромид. В условиях эксперимента у животных тиотропий успешно блокировал кашель и активность иннервирующих дыхательные пути С-волокон, индуцированную агонистом TRPV1 – капсаицином [12].

Данные о функциональной роли TRPV1 на макрофагах остаются противоречивыми, что затрудняет интерпретацию патогенетической значимости его повышенной экспрессии у больных ХОБЛ. С одной стороны, известно, что капсаицин угнетает поляризацию макрофагов синовиальной оболочки в М1 фенотип и снижает проявления экспериментального остеоартрита у животных [13]. Кроме этого, блокирование Trpv1 капсазепином приводит к росту уровня ИЛ-6 и моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), тогда как стимуляция рецептора капсаицином, напротив, снижает уровни данных медиаторов [14], что говорит о противовоспалительном эффекте TRPV1 на макрофагах.

С другой стороны, некоторые результаты, напротив, свидетельствуют в пользу провоспалительной роли TRPV1 на этих клетках. Так, согласно данным Y.Ninomiya et al., блокирование Trpv1 антагонистом AMG9810 или капсазепином подавляло продукцию ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-18 и экспрессию циклооксигеназы-2 в линии макрофагов J774.1 или перитонеальных мышиных макрофагах [15]. В другом исследовании, в макрофагах, полученных из костного мозга животных-носителей активирующей мутации G564S гена *Trpv1*, на фоне действия ЛПС отмечалось существенное увеличение экспрессии провоспалительных генов *Nos2, Il1b, Il6* и *Tnfa* по сравнению с клетками, полученными от животных дикого типа. В то же время, какого-либо эффекта на активацию клеток ИЛ-4 мутация *Trpv1* не оказывала [16].

Наконец, существуют работы, не продемонстрировавшие однозначных эффектов. Например, в эксперименте E.S.Fernandes et al. на фоне сепсиса у нокаутных

по *Trpv1* мышей отмечалось уменьшение NK1-зависимой способности макрофагов к фагоцитозу, значительно сниженная генерация оксида азота и активных форм кислорода, но увеличение продукции ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО-α [17]. C.S.Kim et al. сообщали, что капсаицин дозозависимым образом угнетал образование простагландина E2 и индуцибельной синтазы оксида азота под действием ЛПС, а также подавлял активность NFκB в макрофагах, что должно говорить в пользу противовоспалительного эффекта Trpv1. Тем не менее, антагонист капсазепин не оказывал противоположного действия и не влиял на эффекты капсаицина, что ставит под сомнение роль Trpv1 в наблюдаемых изменениях [18].

Установленная нами взаимосвязь между экспрессией TRPV4 и курением подтверждается данными других исследований. В частности, Y.Rao et al. обнаружили стимулирующий эффект сигаретного дыма на экспрессию данного канала на уровне мРНК и белка в линии эпителия 16HBE *in vitro*, а также в бронхиальном эпителии *in vivo* – в модели ХОБЛ у мышей и у людей, страдающих данным заболеванием. Авторы пришли к выводу, что в эпителиальных клетках TRPV4 может опосредовать пироптоз, возникающий под действием сигаретного дыма – один из видов программируемой некротической гибели клеток, играющий важную роль в поддержании хронического воспаления при ХОБЛ [19]. Данные о функциональной роли TRPV4 на макрофагах в большей степени указывают на стимулирующий эффект канала в отношении продукции ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, ФНО-α), оксида азота, активных форм кислорода, и активирующее влияние на фагоцитоз [20].

Выявленные прямые корреляции экспрессии TRPM8 и TRPA1 с показателями бронхиальной проходимости указывают на благоприятный эффект активации данных каналов на макрофагах при ХОБЛ. Сделанное наблюдение согласуется с данными о преимущественно противовоспалительной роли TRPA1 и TRPM8 в регуляции функциональной активности макрофагов. Так, блокирование TRPM8 с помощью AMTB на этапе дифференцировки моноцитов в макрофаги приводило к повышенной продукции ФНО-α в ответ на ЛПС и снижению способности к фагоцитозу [21], а активация TRPA1 циннамальдегидом сопровождалась снижением секреции провоспалительных цитокинов, ингибированием образования активных форм кислорода и оксида азота [22].

Выводы

В результате проведенного исследования была впервые продемонстрирована увеличенная экспрессия катионного канала TRPV1 в макрофагах больных ХОБЛ, дифференцированных из моноцитов *in vitro*, а также в альвеолярных макрофагах *in vivo*. Учитывая чувствительность TRPV1 к сигаретному дыму, пылевым частицам и оксидативному стрессу, выявленная особенность экспрессии может указывать на важную роль данного рецептора в формировании морфофункциональных особенностей макрофагов, ассоциированных с характерными патофизиологическими признаками ХОБЛ. Имеющиеся в литературе разрозненные и противоречивые сведения о влиянии TRPV1 на фенотипические характеристики макрофагов не позволяют сделать конкретных выводов о возможных патогенетических эффектах, возникающих вследствие его апрегуляции при ХОБЛ, что обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на экспериментальную оценку участия данного канала в модуляции функциональной активности клеток.

Интерес представляют обнаруженные ассоциации экспрессии TRPV4 с курением, а также корреляции уровней TRPA1 и TRPM8 с показателями, характеризующими бронхиальную проходимость. Несмотря на то, что взаимосвязь экспрессии данных каналов с развитием заболевания установить не удалось, по-видимому, они могут оказывать влияние на течение ХОБЛ, обусловливая различные темпы прогрессирования бронхиальной обструкции.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I.; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis // Lancet Respir. Med. 2022. Vol.10, Iss.5. P.447–458. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7

2. Zou J., Sun T., Song X., Liu Y.M., Lei F., Chen M.M., Chen Z., Zhang P., Ji Y.X., Zhang X.J., She Z.G., Cai J., Luo Y., Wang P., Li H. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data // Respir. Res. 2022. Vol.23, Iss.1. Article number: 90. https://doi.org/10.1186/s12931-022-02011-y

3. Safiri S., Carson-Chahhoud K., Noori M., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M., Ahmadian Heris J., Ansarin K.,

Mansournia M.A., Collins G.S., Kolahi A.A., Kaufman J.S. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 // BMJ. 2022. Vol.378. Article number: e069679. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679

4. Kotlyarov S. Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23, Iss.2. Article number: 985. https://doi.org/10.3390/ijms23020985

5. Finicelli M., Digilio F.A., Galderisi U., Peluso G. The Emerging Role of Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Potential Impact of Oxidative Stress and Extracellular Vesicle on Macrophage Polarization and Function // Antioxidants (Basel). 2022. Vol.11, Iss.3. Article number: 464. https://doi.org/10.3390/antiox11030464.

6. Milici A., Talavera K. TRP Channels as Cellular Targets of Particulate Matter // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol.22, Iss.5. Article number: 2783. https://doi.org/10.3390/ijms22052783

7. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung // Thorax. 2014. Vol.69, Iss.12. P.1080–1089. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205467

8. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol.128, Iss.3. P.626–634.e1-5. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.032

9. Xiong M., Guo M., Huang D., Li J., Zhou Y. TRPV1 genetic polymorphisms and risk of COPD or COPD combined with PH in the Han Chinese population // Cell Cycle. 2020. Vol.19, Iss.22. P.3066–3073. https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1831246

10. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model // Free Radic. Biol. Med. 2019. Vol.134. P.229–238. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004

11. Jian T., Chen J., Ding X., Lv H., Li J., Wu Y., Ren B., Tong B., Zuo Y., Su K., Li W. Flavonoids isolated from loquat (Eriobotrya japonica) leaves inhibit oxidative stress and inflammation induced by cigarette smoke in COPD mice: the role of TRPV1 signaling pathways // Food Funct. 2020. Vol.11, Iss.4. P.3516–3526. https://doi.org/10.1039/c9fo02921d

12. Birrell M.A., Bonvini S.J., Dubuis E., Maher S.A., Wortley M.A., Grace M.S., Raemdonck K., Adcock J.J., Belvisi M.G. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? // J. Allergy Clin. Immunol. 2014. Vol.133, Iss.3. P.679–687.e9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.003

13. Lv Z., Xu X., Sun Z., Yang Y.X., Guo H., Li J., Sun K., Wu R., Xu J., Jiang Q., Ikegawa S., Shi D. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca2+/CaMKII/Nrf2 signaling pathway // Cell Death Dis. 2021. Vol.12, Iss.6. Article number: 504. https://doi.org/10.1038/s41419-021-03792-8

14. Zhao J.F., Ching L.C., Kou Y.R., Lin S.J., Wei J., Shyue S.K., Lee T.S. Activation of TRPV1 prevents OxLDL-induced lipid accumulation and TNF-α-induced inflammation in macrophages: role of liver X receptor α // Mediators Inflamm. 2013. Vol.2013. Article number: 925171. https://doi.org/10.1155/2013/925171

15. Ninomiya Y., Tanuma S.I., Tsukimoto M. Differences in the effects of four TRPV1 channel antagonists on lipopolysaccharide-induced cytokine production and COX-2 expression in murine macrophages // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017. Vol.484, Iss.3. P.668–674. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.173

16. Jiang X., Wang C., Ke Z., Duo L., Wu T., Wang W., Yang Y., Dai Y. The ion channel TRPV1 gain-of-function reprograms the immune microenvironment to facilitate colorectal tumorigenesis // Cancer Lett. 2022. Vol.527. P.95–106. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.012

17. Fernandes E.S., Liang L., Smillie S.J., Kaiser F., Purcell R., Rivett D.W., Alam S., Howat S., Collins H., Thompson S.J., Keeble J.E., Riffo-Vasquez Y., Bruce K.D., Brain S.D. TRPV1 deletion enhances local inflammation and accelerates the onset of systemic inflammatory response syndrome // J. Immunol. 2012. Vol.188, Iss.11. P.5741–5751. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102147

18. Kim C.S., Kawada T., Kim B.S., Han I.S., Choe S.Y., Kurata T., Yu R. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting IkB-a degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages // Cell. Signal. 2003. Vol.15, Iss.3. P.299–306. https://doi.org/10.1016/s0898-6568(02)00086-4

19. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 4 Mediates Pyroptosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Front. Physiol. 2021. Vol.12. Article number: 783891. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891

20. Nguyen T.N., Siddiqui G., Veldhuis N.A., Poole D.P. Diverse Roles of TRPV4 in Macrophages: A Need for Unbiased Profiling // Front. Immunol. 2022. Vol.12. Article number: 828115. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.828115

21. Hornsby E., King H.W., Peiris M., Buccafusca R., Lee W.J., Wing E.S., Blackshaw L.A., Lindsay J.O., Stagg A.J. The cation channel TRPM8 influences the differentiation and function of human monocytes // J. Leukoc. Biol. 2022. Vol.112, Iss.3. P.365–381. https://doi.org/10.1002/JLB.1HI0421-181R

22. Naert R., López-Requena A., Talavera K. TRPA1 Expression and Pathophysiology in Immune Cells // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol.22, Iss.21. Article number: 11460. https://doi.org/10.3390/ijms222111460

REFERENCES

1. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I.; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(5):447–458. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7

2. Zou J., Sun T., Song X., Liu Y.M., Lei F., Chen M.M., Chen Z., Zhang P., Ji Y.X., Zhang X.J., She Z.G., Cai J., Luo Y., Wang P., Li H. Distributions and trends of the global burden of COPD attributable to risk factors by SDI, age, and sex from 1990 to 2019: a systematic analysis of GBD 2019 data. *Respir. Res.* 2022; 23(1):90. https://doi.org/10.1186/s12931-022-02011-y

3. Safiri S., Carson-Chahhoud K., Noori M., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M., Ahmadian Heris J., Ansarin K., Mansournia M.A., Collins G.S., Kolahi A.A., Kaufman J.S. Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* 2022; 378:e069679. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679

4. Kotlyarov S. Involvement of the Innate Immune System in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. 23(2):985. https://doi.org/10.3390/ijms23020985

5. Finicelli M., Digilio F.A., Galderisi U., Peluso G. The Emerging Role of Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Potential Impact of Oxidative Stress and Extracellular Vesicle on Macrophage Polarization and Function. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(3):464. https://doi.org/10.3390/antiox11030464

6. Milici A, Talavera K. TRP Channels as Cellular Targets of Particulate Matter. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(5):2783. https://doi.org/10.3390/ijms22052783

7. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung. *Thorax* 2014; 69(12):1080–1089. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205467

8. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3):626–634.e1-5. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.032

9. Xiong M., Guo M., Huang D., Li J., Zhou Y. TRPV1 genetic polymorphisms and risk of COPD or COPD combined with PH in the Han Chinese population. *Cell Cycle* 2020; 19(22):3066–3073. https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1831246

10. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004

11. Jian T., Chen J., Ding X., Lv H., Li J., Wu Y., Ren B., Tong B., Zuo Y., Su K., Li W. Flavonoids isolated from loquat (Eriobotrya japonica) leaves inhibit oxidative stress and inflammation induced by cigarette smoke in COPD mice: the role of TRPV1 signaling pathways. *Food Funct.* 2020; 11(4):3516–3526. https://doi.org/10.1039/c9fo02921d

12. Birrell M.A., Bonvini S.J., Dubuis E., Maher S.A., Wortley M.A., Grace M.S., Raemdonck K., Adcock J.J., Belvisi M.G. Tiotropium modulates transient receptor potential V1 (TRPV1) in airway sensory nerves: A beneficial off-target effect? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(3):679–687.e9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.003

13. Lv Z., Xu X., Sun Z., Yang Y.X., Guo H., Li J., Sun K., Wu R., Xu J., Jiang Q., Ikegawa S., Shi D. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca2+/CaMKII/Nrf2 signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2021; 12(6):504. https://doi.org/10.1038/s41419-021-03792-8

14. Zhao J.F., Ching L.C., Kou Y.R., Lin S.J., Wei J., Shyue S.K., Lee T.S. Activation of TRPV1 prevents OxLDL-induced lipid accumulation and TNF-α-induced inflammation in macrophages: role of liver X receptor α. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:925171. https://doi.org/10.1155/2013/925171

15. Ninomiya Y., Tanuma S.I., Tsukimoto M. Differences in the effects of four TRPV1 channel antagonists on lipopolysaccharide-induced cytokine production and COX-2 expression in murine macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017; 484(3):668–674. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.173

16. Jiang X., Wang C., Ke Z., Duo L., Wu T., Wang W., Yang Y., Dai Y. The ion channel TRPV1 gain-of-function reprograms the immune microenvironment to facilitate colorectal tumorigenesis. *Cancer Lett.* 2022; 527:95–106. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.12.012

17. Fernandes E.S., Liang L., Smillie S.J., Kaiser F., Purcell R., Rivett D.W., Alam S., Howat S., Collins H., Thompson S.J., Keeble J.E., Riffo-Vasquez Y., Bruce K.D., Brain S.D. TRPV1 deletion enhances local inflammation and accelerates the onset of systemic inflammatory response syndrome. *J. Immunol.* 2012; 188(11):5741–5751. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102147

18. Kim C.S., Kawada T., Kim B.S., Han I.S., Choe S.Y., Kurata T., Yu R. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting IkB-a degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal.* 2003; 15(3):299–306. https://doi.org/10.1016/s0898-6568(02)00086-4

19. Rao Y., Gai X., Xiong J., Le Y., Sun Y. Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 4 Mediates Pyroptosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front. Physiol.* 2021; 12:783891. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783891

20. Nguyen T.N., Siddiqui G., Veldhuis N.A., Poole D.P. Diverse Roles of TRPV4 in Macrophages: A Need for Unbiased Profiling. *Front. Immunol.* 2022; 12:828115. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.828115

21. Hornsby E., King H.W., Peiris M., Buccafusca R., Lee W.J., Wing E.S., Blackshaw L.A., Lindsay J.O., Stagg A.J. The cation channel TRPM8 influences the differentiation and function of human monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2022; 112(3):365–381. https://doi.org/10.1002/JLB.1HI0421-181R

22. Naert R., López-Requena A., Talavera K. TRPA1 Expression and Pathophysiology in Immune Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(21):11460. https://doi.org/10.3390/ijms222111460

Информация об авторах:

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

Ивана Юрьевна Сугайло, аспирант, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka_888@mail.ru

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

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

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

Татьяна Анатольевна Мальцева, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: malta-82@mail.ru

Author information:

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

Ivana Yu. Sugaylo, PhD Student, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.ru

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

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

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

Tatyana A. Maltseva, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: malta-82@mail.ru

Поступила 05.08.2022
Принята к печати 19.08.2022

Received August 05, 2022
Accepted August 19, 2022

УДК 576:616.2-002:616-001.19]616.248

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-47-55

Th1, Th2 ЦИТОКИНЫ В РЕАЛИЗАЦИИ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ОСТРОЕ ХОЛОДОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.Б.Пирогов, Д.Е.Наумов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Представления о взаимодействии разнонаправленных цитокинов, контролирующих клеточный и гуморальный иммунный ответ, в реализации холодового бронхоспазма при бронхиальной астме (БА) мало изучено. **Цель.** Оценить роль Th1 и Th2 цитокинов при формировании реакции дыхательных путей на холодовой стимул у больных БА. **Материалы и методы.** У 37 больных БА изучали спектр цитокинов (IFN-γ, IL-17A, TNFα, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-4), протеина IP-10 (хемокина CXCL10), металлопротеиназы MMP9 и протеина TIMP1 в конденсате выдыхаемого воздуха исходно и после 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20ºС) воздухом (ИГХВ). **Результаты.** Больные были распределены в две группы: 1 группу (n=11) составили лица с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП), 2 группа – 26 лиц с отсутствием реакции на ИГХВ ($\Delta ОФВ_{1\ ИГХВ}$ = -16,5±2,3 и -1,5±0,85%, соответственно, p<0,0001). На развитие ХГДП преимущественное влияние оказывали провоспалительные цитокины TNFα, IL-2, IL-1β и IL-6. В качестве центрального регулятора реакции бронхов на холодовой стимул расценивался IFN-γ, повышение уровня которого при холодовом бронхоспазме относительно группы без ХГДП (399,52 [237,1; 753,23] и 237,99 [57,63; 304,84] фг/мл, соответственно, p<0,05) сопровождалось увеличением содержания IFN-γ-индуцируемого протеина IP-10 (201,12 [199,4; 398,81] и 167,33 [132,94; 212,77] фг/мл, соответственно (p<0,05). Отсутствие динамики концентрации IL-4 в ответ на ИГХВ свидетельствовало о минимальном участии IL-4 в реализации ХГДП. Участие IL-17A могло быть сопряжено с активностью Th1 цитокинов и активированной холодом системой протеолиз-антипротеолиз, участвующей в ремоделировании бронхов – металлопротеиназы MMP9 и специфического ингибитора металлопротеиназ TIMP1, значения последних двух были более высокими у лиц с ХГДП после пробы ИГХВ. **Заключение.** У больных БА в реализации холодового бронхоспазма наблюдается доминирование Th1 иммунного ответа и снижение функциональной активности Th2 цитокинов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, провоспалительные цитокины, Th1 и Th2 иммунный ответ.

Th1, Th2 CYTOKINES IN AIRWAY RESPONSE TO ACUTE COLD EXPOSURE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.B.Pirogov, D.E.Naumov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. The concept of the interaction of multidirectional cytokines that control the cellular and humoral immune response in the cold bronchospasm in asthma has been little studied. **Aim.** To evaluate the role of Th1 and Th2 cytokines in the formation of the airway response to a cold stimulus in patients with asthma. **Materials and methods.** The spectrum of cytokines (IFN-γ, IL-17A, TNFα, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-4), protein IP-10 (chemokine CXCL10), MMP9 metalloproteinase and TIMP1 protein in exhaled breath condensate before and after 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20ºC) air (IHCA) has been studied in 37 patients. **Results.** Patients were divided into two groups:

Контактная информация
Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to
Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:
Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Th1, Th2 цитокины в реализации реакции дыхательных путей на острое холодовое воздействие у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.47–55. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-47-55

For citation:
Pirogov A.B., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Th1, Th2 cytokines in airway response to acute cold exposure in patients with bronchial asthma. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):47–55 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-47-55

group 1 (n=11) consisted of individuals with cold airway hyperresponsiveness (CAHR), group 2 – 26 individuals with no response to IHCA ($\Delta FEV_{1\ IHCA}$ = -16.5±2.3 and -1.5±0.85%, respectively, p<0.0001). Pro-inflammatory cytokines TNFα, IL-2, IL-1β, and IL-6 had a predominant effect on the development of CAHR. IFN-γ was considered as a central regulator of the bronchial response to a cold stimulus, the increase in the level of which in cold bronchospasm relative to the group without CAHR (399,52 [237,1; 753,23] and 237,99 [57,63; 304,84] fg/mL, respectively, p<0.05) was accompanied by an increase in the concentration of IFN-γ-induced protein IP-10 (201.12 [199.4; 398.81] and 167.33 [132.94; 212.77] fg/mL, respectively (p<0.05). The absence of dynamics of IL-4 concentration in response to IHCA testified to the minimal involvement of IL-4 in the implementation of CAHR. The involvement of IL-17A could be associated with the activity of Th1 cytokines and the cold-activated proteolysis-antiproteolysis system involved in bronchial remodeling – metalloproteinase MMP9 and a specific inhibitor of metalloproteinases TIMP1, the values of the latter two were higher in individuals with CAHR after the IHCA test. **Conclusion.** In patients with asthma, in the implementation of cold bronchospasm, the dominance of the Th1 immune response and a decrease in the functional activity of Th2 cytokines are observed.

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, pro-inflammatory cytokines, Th1 and Th2 immune response.

Как известно, в большинство случаев (60-80%) течение бронхиальной астмы (БА) у пациентов, проживающих в условиях холодного климата и негативных воздействий на организм низких температур атмосферного воздуха, сопровождается развитием холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) [1]. Данный клинический феномен ассоциируется не только с утяжелением течения астмы и сложной проблемой контроля над болезнью, но и с активацией смешанного паттерна воспаления бронхов [2], при котором в мокроте пациентов насчитывается ≥2% эозинофилов и ≥40% нейтрофилов [3]. Результатом доминирования нейтрофилов в инфильтрате дыхательных путей является формирование эндотипа нейтрофильной астмы, резистентной к стандартному противовоспалительному лечению ингаляционными глюкокортикостероидами [4]. Приоритет в развитии нейтрофилии и смешанного паттерна бронхиального воспаления при БА принадлежит повышенной экспрессии цитокинов не Th2 типа − IL-17 и IFN-γ [5].

Провоспалительная роль специфического маркера клеточного иммунитета IFN-γ заключается в поляризации иммунного ответа по Th1типу, повышении дифференцировки незрелых Т-клеток $CD4^+$Th0 в Т-клетки воспаления $CD4^+$Th1, супрессии Th2-хелперной популяции в совокупности со стимуляцией процессинга антигенов и экспрессией поверхностных костимулирующих молекул на антигенпрезентирующих клетках [6]. Активация ассоциированного с патогенезом иммуновоспалительных и аутоиммунных заболеваний Th17-иммунного ответа, источником которого является Th17-субпопуляция $CD4^+$Т-хелперных лимфоцитов [7], коррелирует с молекулярно-клеточными механизмами нейтрофильного воспаления и характеризуется высоким содержанием IL-17A и IL-17F в мокроте пациентов с тяжелой нейтрофильной БА [8]. Согласно сообщениям о количественных показателях Th1/Th2/Th17 цитокинового профиля у детей, страдающих астмой различной степени тяжести, при тяжелых формах болезни доминирует нейтрофильный морфофункциональный эндотип, опосредованный гиперпродукцией Th1 и Th17 цитокинов [9].

Полученные нами ранее данные о высокой частоте встречаемости неаллергического фенотипа БА, смешанного паттерна воспаления и активации сегмента нейтрофильных гранулоцитов бронхов у больных с ХГДП [2] свидетельствуют об очевидной причастности Th1 иммунного ответа к механизмам развития холодового бронхоспазма. Представление о нейтрофильном пуле как о критическом факторе развития дисбаланса в системе цитокинов, регулирующих ХГДП, связанном со снижением значимости в реализации холодового бронхоспазма IL-5, IL-10, IL-13 и повышением значимости IL-1β, IL-8, TNFα, IL-18 [10], подтверждает тезис об интегрированном вкладе синергических и антагонистических функций цитокинов в иммунопатогенез астмы. С целью расширения представлений о взаимодействии разнонаправленных цитокинов, контролирующих клеточный и гуморальный иммунный ответ, в реализации клинического феномена ХГДП при БА предпринято настоящее исследование.

Цель работы – оценить роль Th1 и Th2 цитокинов при формировании реакции дыхательных путей на холодовой стимул у больных БА.

Материалы и методы исследования

Набор материала выполнен с соблюдением Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), решения комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

В исследовании приняли участие 37 больных персистирующей БА [11], обоего пола, средний возраст 41,5±1,9 лет.

Критерии включения: возраст 18-65 лет, документально подтверждённый клинический диагноз БА, $ОФВ_1$ более 70% должной величины на момент обследования. Критерии исключения: наличие холодовой аллергии, острые респираторные заболевания в течение предшествующих 4 недель, отсутствие информированного согласия пациента на исследование.

Дизайн включал объективизацию симптомов БА с последующим спирометрическим исследованием с

целью оценки базовой функции легких и обратимости обструкции посредством проведения пробы с β_2-агонистом короткого действия. Второй день обследования предполагал сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) перед и после выполнения бронхопровокационной пробы 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20ºС) воздухом (ИГХВ) под контролем параметров бронхиальной проходимости.

Вентиляционная функция легких с оценкой параметров кривой поток-объем форсированного выдоха (ЖЕЛ, $ОФВ_1$, $СОС_{25-75}$) исследовалась путем спирометрии (Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Функциональные тесты проводились по единым стандартам в соответствии с существующими международными протоколами [12].

Сбор образцов КВВ осуществляли с помощью аппарата ECoScreen II (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) непосредственно перед исследованием и по завершению проведения ИГХВ. Больной двукратно ополаскивал ротовую полость дистиллированной водой, присоединялся к аппарату для сбора КВВ, после чего при спокойном дыхании в течение 20 минут осуществлялся сбор биологического материала, носовое дыхание исключалось путём наложения носового зажима. По окончании сбора КВВ и оттаивания собранного биологического материала жидкий конденсат изымался при помощи стерильного одноразового шприца, далее его аликвотировали в полипропиленовые пробирки объемом 1,5 мл, замораживали и хранили при температуре -80ºС до момента анализа, не более 2 недель. Перед анализом проводили концентрирование образцов в 15 раз с помощью вакуумного концентратора Savant SpeedVac SPD120P2 (Thermo Fisher Scientific, США). Измерение концентрации цитокинов IFN-γ, IL-17A, TNFα, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-4, протеина IP-10 (хемокина CXCL10), металлопротеиназы MMP9 и протеина TIMP1 (в фг/мл) выполнялось методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Автоматизированная система дисперсионной статистики» [13] на основе стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали непарный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий Колмогорова-Смирнова и парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического (M±m), а также медианы и квартилей (Me[Q1; Q3]). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Все больные адекватно перенесли навязываемую им 3-минутную ИГХВ и сбор КВВ. По результатам пробы ИГХВ исследуемые больные были распределены в две группы: в 1 группу (n=11) вошли лица с ХГДП, верифицируемой по степени падения $ОФВ_1$>10% от исходного ($\Delta ОФВ_{1\ ИГХВ}$), во 2 группу (n=26) – пациенты с отсутствием реакции на пробу ИГХВ ($\Delta ОФВ_{1\ ИГХВ}$= -16,5±2,3 и -1,5±0,85%, соответственно, p<0,0001). Базовые величины параметров кривой поток-объем форсированного выдоха, а также динамика $ОФВ_1$ после пробы с β_2-агонистом короткого действия ($\Delta ОФВ_{1\ БЛ}$) между группами значимо не различались (табл. 1). В то же время в содержании цитокинов прослеживались определённые изменения показателей, как до, так и после ИГХВ (табл. 2).

При исходно равнозначных величинах уровня IFN-γ, у пациентов 1 группы в ответ на ИГХВ содержание IFN-γ в КВВ было значимо выше, чем у больных 2 группы (табл. 2). Такая же динамика наблюдалась и в отношении показателей IP-10, IL-1β после ИГХВ, которые у пациентов с ХГДП возрастали и превышали аналогичные параметры у больных с отсутствием реакции на холодный воздух. Базовая концентрация IL-6 у лиц 1 группы была существенно выше и достоверно снижалась после ИГХВ, тогда как во 2 группе значения этого показателя в ответ на холодовую бронхопровокацию не изменялись (табл. 2).

Таблица 1

Базовая функция легких и реакция дыхательных путей на β_2-агонист короткого действия у больных БА

Показатели	1 группа	2 группа	p
$ОФВ_1$/ЖЕЛ, %	74,6±1,2	75,6±1,5	>0,05
$ОФВ_1$, % долж.	91,2±4,0	98,9±2,6	>0,05
$СОС_{25-75}$, % долж.	65,2±7,8	75,2±5,3	>0,05
$\Delta ОФВ_{1\ БЛ}$, %	9,6±3,3	7,9±1,7	>0,05

Таблица 2

Концентрация цитокинов, MMP9 и TIMP1 в конденсате выдыхаемого воздуха

Показатели (фг/мл)	1 группа	2 группа	p
IFN-γ	187,86 (122,75; 657,52) 399,52 (237,1; 753,23)	183,85 (128,27; 260,69) 237,99 (57,63; 304,84)	≥0,05 <0,05
IP-10	132,94 (118,79; 174,3) 201,12 (199,4; 398,81)*	174,3 (104,53; 284,86) 167,33 (132,94; 212,77)	≥0,05 <0,05
IL-1β	239,39 (159,57; 442,95) 492,48 (279,49; 585,95)	422,41 (303,9; 630,36) 228,88 (117,19; 459,32)	≥0,05 <0,05
IL-6	84,76 (84,76; 107,65) 45,36 (26,91; 63,81)*	38,45 (17,94; 111,94) 55,3 (17,94; 111,94)	≤0,05 >0,05
TNF-α	50,94 (29,76; 59,28) 31,6 (24,53; 41,98)	51,97 (24,96; 72,73) 11,65 (11,65; 27,39)*	≥0,05 >0,05
IL-17A	2,03 (2,03; 2,03) 7,45 (2,35; 32,41)	4,36 (2,03; 36,01) 21,6 (7,62; 28,35)	≥0,05 >0,05
IL-4	160,15 (96,37; 177,53) 147,94 (144,56; 184,78)	131,7 (96,37; 283,28) 96,37 (29,59; 160,15)	≥0,05 >0,05
IL-2	24,36 (14,16; 42,82) 6,71 (5,37;13,42)	19,34 (10,89; 24,36) 4,47 (4,47; 29,63)*	≥0,05 >0,05
MMP9	2083,75 (1938,13; 2229,36) 1114,68 (606,33; 2431,08)	2308,32 (1016,72; 4432,3) 495,42 (92,03; 738,72)*	≥0,05 <0,05
TIMP1	970 (463; 1132) 3961 (991; 8544)*	1734 (808; 4254) 1840 (709; 4762)	≤0,05 >0,05

Примечание: в числителе значения показателя до пробы ИГХВ, в знаменателе – после пробы ИГХВ; звёздочка (*) – значимость различий до и после пробы ИГХВ (парный критерий Уилкоксона) (* – $p<0,05$).

В отношении концентраций TNF-α, IL-17A, IL-4, IL-2 в КВВ как исходно, так и после ИГХВ межгрупповых различий не было найдено. Вместе с тем после пробы у больных 2 группы отмечалось снижение уровней TNF-α и IL-2 (табл. 2). Концентрация MMP9 после бронхопровокации достоверно снижалась и становилась ниже, чем в 1 группе. Исходное содержание TIMP1 в КВВ у больных с ХГДП было ниже, чем во 2 группе, однако, в ответ на пробу ИГХВ уровень TIMP1 существенно увеличивался и в два раза превышал значения, полученные во 2 группе (табл. 2).

В результате анализа всех исследуемых цитокинов, содержащихся в КВВ, в качестве центрального регулятора реакции бронхов на холодовой стимул нами рассматривается IFN-γ, более высокая концентрация которого регистрировалась у пациентов с ХГДП. Как предполагается, при холодовом бронхоспазме преимущественно IFN-γ координирует иммунное клеточное воспаление, что синхронизируется с увеличением содержания в дыхательных путях IFN-γ-индуцируемого протеина IP-10 (CXCL10), секретируемого под воздействием IFN-γ моноцитами и клетками соединительной ткани и привлекающего в очаг воспаления NK-клетки и Т-лимфоциты, продуцирующие IFN-γ [6]. Стимулирование продукции IFN-γ NK- и Т-клетками в этом случае осуществляется IL-12.

Иммунорегуляторные IL-12 и IL-18, выделяемые моноцитами, макрофагами и антигенпрезентирующими клетками, являются основными активаторами Т-клеток, индуцирующими транскрипцию гена IFN-γ и усиливающими Th1 иммунный ответ [6, 14, 15]. Первичным сигналом к активации Т-лимфоцитов служит связывание Т-клеточного рецептора (TCR) с комплексом антиген (АГ)-MHC (Major Histocompatibility Complex) на поверхности клетки (инфицированные клетки в случае MHC-I, антигенпрезентирующие клетки в случае MHC-II) [6]. Связывание комплекса АГ-MHC и TCR приводит к фосфорилированию внутриклеточного домена последнего, активации сигнальных каскадов реакций, связанных с митоген-активируемой протеинкиназой (MAPK), и нуклеарного фактора kappa B (NF-kB), мобилизующих транскрипционные факторы генов, отвечающих за рост, дифференцировку, эффекторные функции Th1 клеток и продукцию цитокинов IFN-γ, TNFα, IL-2 [6]. Активированный NF-kB считается одним из главных транскрипционных факторов, индуцирующих экспрессию генов цитокинов, отвечающих за пролиферацию, адаптацию, апоптоз клеток и активность воспаления при БА [16, 17].

Сигналами, ингибирующими экспрессию IFN-γ,

выступают цитокины Th2 типа (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), а также глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты циклоспорин и FK506 [18, 19]. В отношении важнейшего ингибитора продукции IFN-γ, каким является IL-4, играющий одну из ключевых ролей в иммунопатогенезе астмы, рядом авторов отмечается его преобладающее содержание в крови больных БА по сравнению с содержанием IFN-γ, особенно в период обострения болезни [20].

В нашем исследовании динамики уровня IL-4 в дыхательных путях пациентов в ответ на пробу ИГХВ не наблюдалось. Тот факт, что концентрация IL-4 под влиянием холодовой стимуляции бронхов не увеличивалась, указывает на редукцию Th2 иммунного ответа и минимизацию участия IL-4 в реализации ХГДП, возможно, за счет снижения активности традиционного для аллергической БА IL-4/STAT6 механизма внутриклеточного сигнального пути и усиления активируемой IFN-γ передачи сигнала с участием STAT1. Так, при связывании IFN-γ с родственным рецептором IFN-γR и запуске внутриклеточной сигнализации с помощью JAK-STAT-системы (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription) Янус-киназы JAK1 и JAK2 активируют латентный цитоплазматический транскрипционный фактор STAT1, который, активируясь, транслоцируется в ядро, где индуцирует транскрипцию IFN-γ активируемых (GAS) генов [6]. Результатом передачи активированным STAT1 сигналов является генерация клеток $CD4^{+}$Th1 [6].

В противоположность фосфорилированию STAT1, присущим Th2 клеточной дифференцировке является опосредованное JAK1 и JAK3-киназами активирующее влияние цитокина IL-4 на фосфорилирование STAT6 (IL-4/STAT6 вариант) с превращением неактивного STAT6-мономера в активный фактор транскрипции pSTAT6-димер [21, 22], повышение экспрессии которого служит ключевым процессом для индукции фактора транскрипции Th2 GATA-3. Последний активирует секрецию Th2 цитокинов, ингибирует специфичные факторы транскрипции Th1 типа, обусловливая аллергическое воспаление и такие компоненты астмы, как гиперреактивность и ремоделирование бронхов [17, 22–26].

Вполне вероятно, что при неаллергическом фенотипе БА и развитии ХГДП, сопряженной с эскалацией Th1 иммунного ответа, модулированного сигнальным каскадом, инициированным IFN-γ, происходит снижение активирующего влияния IL-4 на экспрессию pSTAT6 и мобилизацию транскрипционного фактора GATA-3, что сопровождается расширением спектра активности NF-kB-зависимых цитокинов, продуцируемых в дыхательных путях. Индукция NF-kB, в частности, является результатом взаимодействия с клеточными рецепторами IL-17, в основе канонического сигнального пути которого лежит Е3-лигазная активность Act1, опосредующая убиквитинирование по Lys63 регулятора TRAF6 (фактора 6, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей (TNF); TNF Receptor-Associated Factor 6) [7, 27]. Эта модификация TRAF6, являющегося ключевым компонентом сигнального пути IL-17, приводит к активации NF-kB и путей MAPK, которые включают внеклеточную сигнал-регулируемую киназу (ERK), p38, c-Jun аминоконцевую киназу (JNK), а также путь CCAAT-энхансер-связывающих белков (C/EBPs). Все перечисленные белки являются транскрипционными факторами экспрессии генов провоспалительных цитокинов и хемокинов [7, 27]. Таким образом, канонический сигнальный путь IL-17 активирует транскрипцию IL-17A-целевых генов, играющих ключевые роли при воспалении, воспалительных и инфекционных болезнях [7, 27, 28]. Опубликованы факты о выраженном синергизме функциональной активности IL-17 с TNFα и о совместной способности IL-17 и TNFα индуцировать многие гены-мишени, особенно кодирующие экспрессию IL-6 [28].

Исследованные нами концентрации TNFα и IL-2 у пациентов с отрицательной пробой на ИГХВ снижались, а у пациентов с развившимся бронхоспазмом в ответ на холодовую провокацию оставались на прежнем уровне, что, по-видимому, было обусловлено поддержанием активного воспаления в условиях холодового стресса. Концентрация IL-1β в КВВ пациентов с ХГДП оказалась выше после ИГХВ, чем у больных, не отреагировавших на пробу. Содержание IL-6 у лиц с наличием ХГДП исходно было более высоким, чем у больных без признаков ХГДП, и данный цитокин в первом случае более интенсивно расходовался в ходе холодового бронхоспазма.

Несмотря на то, что в настоящем исследовании не обнаружено изменений уровня IL-17A в ответной реакции бронхов пациентов на ИГХВ, нельзя отрицать роль этого наиболее изученного и активного, наряду с IL-17F, члена семейства IL-17, насчитывающего шесть белков-цитокинов [7], в потенцировании воспалительной трансформации структурно-функциональной организации дыхательных путей, способствующей развитию ХГДП.

В современном понимании в формировании ремоделирования бронхов и гиперчувствительности дыхательных путей при астме принимают участие как Th2- (IL-4, IL-5, IL-13), так и Th-17- (IL-17A, IL-17F, IL-22) цитокины [29]. Следовательно, функции IL-17A со всей очевидностью могут быть сопряжены с активностью металлопротеиназы MMP9 – протеолитического фермента, вызывающего деструкцию коллагеновых волокон и играющего важную роль в ремоделировании соединительнотканного матрикса легких при воспалительной обструкции дыхательных путей [30]. Судя по более высоким в бронхах пациентов с ХГДП, чем у пациентов без ХГДП концентрациям MMP9 и специфического эндогенного ингибитора металлопротеиназ TIMP1, у таких больных прослеживалась активация системы протеолиз–антипротеолиз,

указывающая на интенсивный процесс ремоделирования соединительнотканной лёгочной стромы, контролируемый стимулирующими эффектами IL-17A.

Выводы

1. Регуляция ХГДП у больных БА осуществляется преимущественно Th1-цитокинами, центральным среди которых рассматривается IFN-γ.

2. Отсутствие динамики уровня IL-4 в дыхательных путях при формировании реакции на холодовой стимул свидетельствует о снижении функциональной активности Th2 цитокинов при развитии ХГДП.

3. Функция индуктора генерации Th1 цитокинов IL-17A в поддержании ХГДП может быть связана с координированием баланса протеолиза и антипротеолиза, обусловливаемых металлопротеиназой MMP9 и её тканевым ингибитором TIMP1 при воспалительном ремоделировании бронхов.

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. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN: 978-5-8044-1220-4. EDN: POBRZA.

2. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Пульмонология. 2016. Т.26, №6. С.701–707. EDN: XXMMEP. https://doi.org/10.18093.0869018920162667017 07

3. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol.125, Iss.5. P.1028–1036. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008

4. Петрова Е.С., Горячев Д.В., Кузнецова А.Д. Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения бронхиальной астмы // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2021. Т.11, №1. С.55–69. EDN: FPNFGX. https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-55-69

5. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution // Allergol. Int. 2019. Vol.68, Iss.2. P.143−149. https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006

6. Луцкий А.А., Жирков А.А, Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейрер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. 2015. Т.7, №4. С.10–22. EDN: VTODCZ. https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22

7. Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target // Biochemistry (Mosc). 2019. Vol.84 (Suppl.1). P.193–205. https://doi.org/10.1134/S0006297919140116

8. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И., Корнеев А.В., Туренко В.Н., Каганова М.М., Брылина В.Е., Никонова А.А., Козлов И.Б., Кофиади И.А., Сергеев И.В., Маерле А.В., Петухова О.А., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Влияние локального подавления экспрессии гена Stat3 на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах // Иммунология. 2021. Т.42, №6. С.600–614. EDN: FGNUGE. https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614

9. Смольникова М.В., Горбачева Н.Н., Шубина М.В., Терещенко С.Ю. Цитокиновый профиль Th1/Th2/Th17 в плазме и полиморфизм генов (IL12B, IL13, IL31, IL33) у больных астмой детей: мультиплексный анализ // Медицинская иммунология. 2021. Т.23, №4. С.887–894. https://doi.org/10.15789/1563-0625-STC-2279

10. Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Ушакова Е.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Клеточное воспаление и профиль цитокинов бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.21–31. EDN: LHXCXD. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-21-31

11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2021 update). URL: www.ginasthma.org

12. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020 // BMJ Open Respir. Res. 2020. Vol.7, Iss.1. Article number: e000575. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000575

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

14. Akira S. The role of IL-18 in innate immunity // Curr. Opin. Immunol. 2000. Vol.12, Iss.1. P.59–63. https://doi.org/10.1016/s0952-7915(99)00051-5

15. Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications // Int. J. Mol. Sci. 2010. Vol.11, Iss.3. P.789–806. https://doi.org/10.3390/ijms11030789

16. Маянский А.Н., Маянский Н.А, Заславская М.И. Нуклеарный фактор-kB и воспаление // Цитокины и воспаление. 2007. Т.6, №2. С.3–9. EDN: RZMYQP.

17. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В., Кириллова Н.А. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы // Молекулярная медицина. 2013. №2. С.24–32. EDN: PZAGKN

18. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., D.A. Hume Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol.75, Iss.2. P.163–189. https://doi.org/10.1189/jlb.0603252

19. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., Bresciani M., Derna R. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts) // Clin. Ter. 2006. Vol.157, Iss.4. P.377–386.

20. Антонович Ж.В., Царев В.П., Гончарова Н.В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2009. №4. С.35–44. EDN: RVAMSL.

21. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system // Nat. Rev. Immunol. 2003. Vol.3, Iss.11. P.942–954. https://doi.org/10.1038/nri1226

22. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Влияние IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2009. Т.11, №2-3. С.177–184. EDN: KVFVHZ. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-177-184

23. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol.174, Iss.2. P.142–151. https://doi.org/10.1164/rccm.200601-079OC

24. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J. J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription // J. Exp. Med. 2006. Vol.203, Iss.3. P.755–766. https://doi.org/10.1084/jem.20052165

25. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors // Cell Res. 2006. Vol.16, Iss.1. P.3–10. https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310002

26. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2010. Т.12, №1-2. С.21–28. EDN: PVLAKR. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-1-2-21-28

27. Schwandner R., Yamaguchi K., Caoa Z. Requirement of Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Factor (Traf)6 in Interleukin 17 Signal Transduction // J. Exp. Med. 2000. Vol.191, Iss.7. P.1233–1240. https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1233

28. Ruddy M.J., Wong G.C., Liu X.K., Yamamoto H., Kasayama S., Kirkwood K.L., Gaffen S.L. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members // J. Biol. Chem. 2004. Vol.279, Iss.4. P.2559–2567. https://doi.org/10.1074/jbc.M308809200

29. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И., Никольский А.А., Савушкина Е.Ю., Хаитов М.Р. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом // Пульмонология. 2021. Т.31, №1. С.7–19. EDN: CJTQMM. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19

30. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилифанов Е.А., Вахрушева С.Е., Панченко Е.А., Кудрявцева В.А. Лукьянов П.А. Содержание свободной металлопротеиназы MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Пульмонология. 2011. Т.1, №2. С.5–80. EDN: OPDGSD. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-75-80

REFERENCES

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

2. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Zinov'ev S.V., Gassan D.A., Mal'tseva T.A. [Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness]. *Pulmonologiya* 2016; 26(6):701–707 (in Russian). https://doi.org/10.18093/08690189201626670170 7

3. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity

phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5):1028–1036. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008

4. Petrova E.S., Goryachev D.V., Kuznetsova A.D. [Planning a clinical development programme for medicines for bronchial asthma]. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Product*s 2021; 11(1):55–69 (in Russian). https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-55-69

5. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019; 68(2):143–149. https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006

6. Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. [Interferon-γ: biological function and application for study of cellular immune response]. *Journal Infectology* 2015; 7(4):10–22 (in Russian). https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22

7. Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and structural features, application as a therapeutic target. *Biochemistry (Mosc).* 2019; 84(Suppl.1):S193–S205. https://doi.org/10.1134/S0006297919140116

8. Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Yumashev K.V., Vishniakova L.I., Barvinskaia E.D., Kovchina V.I., Korneev A.V., Turenko V.N., Kaganova M.M., Brylina V.E., Nikonova A.A., Kozlov I.B., Kofi adi I.A., Sergeev I.V., Maerle A.V., Petukhova O.A., Kudlay D.A., Khaitov M.R. [Effect of local suppression of Stat3 gene expression in a mouse model of pulmonary neutrophilic inflammation]. *Immunologiya* 2021; 42 (6):600–614 (in Russian). https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614

9. Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N., Shubina M.V., Tereschenko S.Yu. Plasma Th1/Th2/Th17 cytokine profile and cytokine gene polymorphisms (IL12B, IL13, IL31, IL33) in asthmatic children: a magnetic multiplex assay. *Medical Immunology (Russia)* 2021; 23(4):887–894. https://doi.org/10.15789/1563-0625-STC-2279

10. Pirogov A.B., Naumov D.E., Gassan D.A., Afanaseva E.Yu., Kotova O.O., Sheludko E.G., Ushakova E.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M. [Cellular inflammation and the profile of bronchial cytokines in patients with bronchial asthma with cold airway hyperresponsiveness]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):21–31 (in Russian). https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-21-31

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

12. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7(1):e000575. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000575

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

14. Akira S. The role of IL-18 in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2000; 12(1):59–63. https://doi.org/10.1016/s0952-7915(99)00051-5

15. Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 11(3):789–806. https://doi.org/10.3390/ijms11030789

16. Mayansky A.N., Mayansky N.A., Zaslavskaya M.I. [Nuclear factor-kappab and inflammation]. *Cytokines and inflammation* 2007; 6(2):3–9 (in Russian).

17. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freidin M.B., Deev I.A., Selivanova P.A., Fedosenko S.V., Kirillova N.A. [Molecular mechanisms of severe asthma]. *Molecular Medicine* 2013; (2):24–32 (in Russian).

18. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., D.A. Hume Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(2):163–189. https://doi.org/10.1189/jlb.0603252

19. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., Bresciani M., Derna R. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin. Ter.* 2006; 157(4):377–386. PMID: 17051976

20. Antonovich Zh.V., Tsarev V.P., Goncharova N.V. [Naturally occurring T-regulatory cells and cytokines in bronchial asthma patients observed during the different periods of the disease]. *Immunopathology, allergology, infectology* 2009; (4):35–44 (in Russian).

21. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3(11):942–954. https://doi.org/10.1038/nri1226

22. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A. Effects of IL-4 UPON the activity of stat6 transcription factor in peripheral blood lymphocytes in bronchial asthma. *Medical Immunology (Russia)* 2009; 11(2-3):177–184 (in Russian). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-177-184

23. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(2):142–151. https://doi.org/10.1164/rccm.200601-079OC

24. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J. J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through

essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription. *J. Exp. Med.* 2006; 203(3):755–766. https://doi.org/10.1084 / jem.20052165

25. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res.* 2006; 16(1):3–10. https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310002

26. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. GATA-3 expression in peripheral blood lymphocytes of patients with bronchial asthma. *Medical Immunology (Russia)* 2010; 12(1-2):21–28 (in Russian). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-1-2-21-28

27. Schwandner R., Yamaguchi K., Caoa Z. Requirement of Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Factor (Traf)6 in Interleukin 17 Signal Transduction. *J. Exp. Med.* 2000; 191(7):1233–1240. https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1233

28. Ruddy M.J., Wong G.C., Liu X.K., Yamamoto H., Kasayama S., Kirkwood K.L., Gaffen S.L. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(4):2559–2567. https://doi.org/10.1074/jbc.M308809200

29. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P., Savlevich E.L., Kovchina V.I., Nikol'skiy A.A., Savushkina E.Yu., Khaitov M.R. [Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma]. *Pulmonologiya* 2021; 31(1):7–19 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19

30. Nevzorova V.A., Tilik T.V., Gilifanov E.A., Vakhrusheva S.E., Panchenko E.A., Kudryavtseva V.A., Lukyanov P.A. [Concentration of free metalloproteinase MMP9 and complex MMP9/TIMP1 in blood serum in patients with co-existing stable chronic obstructive lung disease and ischemic heart disease]. *Pulmonologiya* 2011; (2):75–80 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-75-80

Информация об авторах:

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

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

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

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

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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

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

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

Поступила 04.07.2022
Принята к печати 21.07.2022

Received July 04, 2022
Accepted July 21, 2022

УДК 616.248:616-053.4/-071:613.24]574.22

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-56-64

ОЦЕНКА ВОВЛЕЧЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА rs1801282 ГЕНА *PPARG2* В ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

Р.С.Телепнева[1], Г.П.Евсеева[1], Е.Б.Наговицына[1], Е.Н.Супрун[1,2], Н.И.Халецкая[1], С.В.Супрун[1], О.А.Лебедько[1]

[1]Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет», 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

РЕЗЮМЕ. Введение. Особенности клинического течения бронхиальной астмы (БА) у детей с ожирением позволили выделить особый фенотип, когда наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение БА и худший ответ на терапию астмы. БА, как и ожирение, признаны классическим примером мультифакториальных заболеваний, в основе которых лежит достаточно сложная генная сеть. Исследование генетической основы обоих этих сложных признаков и привязка их к фенотипу БА должно способствовать нашему пониманию общей генетической основы данных патологических расстройств. **Цель.** Оценка клинико-генетической значимости полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* (34C>G, p.Pro12Ala) у детей с БА и ожирением. **Материалы и методы.** Обследован 161 ребенок с БА, из них 59 пациентов с ожирением 1-3 ст. Обследование включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Уровень контроля БА определяли согласно критериям GINA (2018). Исследование полиморфизмов гена проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Результаты. Анализ частот полиморфизма гена *PPARG2* у детей с БА не выявил различий с контрольной группой здоровых лиц. У 61% детей с БА и ожирением отсутствовал контроль над заболеванием, что ассоциировалось с аллелью G (ОШ 2,4 [95% ДИ: 1,09–5,30], p=0,0281). Выявлено повышение активности лактатдегидрогеназы и снижение мембранного потенциала митохондрий в лимфоцитах периферической крови у детей с генотипом GG, что может опосредованно влиять на уровень контроля заболевания. **Заключение.** Коморбидность БА и ожирения у детей влияет на контроль заболевания. Это проявляется через иммунные механизмы, играющие ключевую роль в энергетическом гомеостазе и дисфункции митохондрий иммунокомпетентных клеток крови. Маркером отсутствия контроля над заболеванием у детей БА с ожирением может являться G-аллель гена *PPARG2*. Патогенетическое значение данного полиморфизма требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дети, генетический полиморфизм, PPARG2.

EVALUATION OF THE INVOLVEMENT OF *PPARG2* GENE rs1801282 POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA WITH OBESITY IN CHILDREN

R.S.Telepneva[1], G.P.Evseeva[1], E.B.Nagovitsyna[1], E.N.Suprun[1,2], N.I.Khaletskaya[1], S.V.Suprun[1], O.A.Lebedko[1]

[1]Khabarovsk Branch of the 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

Контактная информация
Регина Сергеевна Телепнева, 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, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: pupykin84@mail.ru

Correspondence should be addressed to
Regina S. Telepneva, MD, 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, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation.
E-mail: pupykin84@mail.ru

Для цитирования:
Телепнева Р.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун Е.Н., Халецкая Н.И., Супрун С.В., Лебедько О.А. Оценка вовлеченности полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* в патогенез бронхиальной астмы с ожирением у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.56–64. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-56-64

For citation:
Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun E.N., Khaletskaya N.I.,, Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Evaluation of the involvement of *PPARG2* gene rs1801282 polymorphism in the pathogenesis of bronchial asthma with obesity in children. Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2022; (85):56–64 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-56-64

[2]Far Eastern State Medical University, 35 Murav'eva-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Features of the clinical course of bronchial asthma in children with obesity made it possible to identify a special phenotype, when the presence and severity of obesity determine a more severe course of asthma and a worse response to asthma therapy. Asthma, like obesity, is recognized as a classic example of multifactorial diseases, which are based on a rather complex gene network. Studying the genetic basis of both of these complex traits and linking them to the asthma phenotype should contribute to our understanding of the overall genetic basis of these pathological disorders. **Aim.** Evaluation of the clinical and genetic significance of the rs1801282 polymorphism of the *PPARG2* gene (34C>G, p.Pro12Ala) in children with asthma and obesity. **Materials and methods.** 161 children with asthma were examined, including 59 patients with obesity 1-3 degrees. The examination included general clinical, functional, instrumental methods. The level of asthma control was determined according to the GINA criteria (2018). The study of gene polymorphisms was carried out by the real-time polymerase chain reaction. **Results.** An analysis of the frequencies of the *PPARG2* gene polymorphism in children with bronchial asthma did not reveal any differences from the control group healthy people. In 61% of children with asthma and obesity, there was no control over the disease, which was associated with the G allele (OR 2.4 [95% CI: 1.09–5.30], p=0.0281). An increase in the activity of lactate dehydrogenase and a decrease in the membrane potential of mitochondria in peripheral blood lymphocytes in children with the GG genotype were revealed, which may indirectly affect the level of disease control. **Conclusion.** The comorbidity of asthma and obesity in children affects the control of the disease. This manifests itself through immune mechanisms that play a key role in energy homeostasis and mitochondrial dysfunction of immunocompetent blood cells. The G-allele of the *PPARG2* gene can be a marker of the lack of control over the disease in obese children with asthma. The pathogenetic significance of this polymorphism requires further study.

Key words: asthma, obesity, children, genetic polymorphism, PPARG.

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний легких у детей. Общепризнанно, что БА неоднородна в отношении основных клинических и воспалительных фенотипов [1]. Поэтому, наряду с изучением основного механизма развития БА стали привлекать внимание причины, усугубляющие риск развития болезни и частоту обострений. К числу таких факторов относятся данные о том, что увеличивается число пациентов, страдающих одновременно астмой и ожирением [2]. Предполагается, что ожирение увеличивает риск возникновения БА и изменяет астму в сторону более трудно контролируемого фенотипа, что делает необходимой разработку специального терапевтического подхода при лечении больных с особым феноменом «астма-ожирение» [3, 4].

Установлено принципиальное отличие гиперплазии жировой ткани у детей и взрослых при ожирении: у детей до 12 лет адипоциты способны к делению и увеличение объема жировых ткани дополняется увеличением их числа. Предполагается, что это одна из причин наличия тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм БА у людей, страдающих ожирением с детства и даже умеренное увеличение веса повышает риск развития астмы у детей (ОШ 1,98 [95% ДИ: 0,71–5,52]) [5].

БА и ожирение признаны классическими примерами мультифакториальных заболеваний, в основе которых лежит достаточно сложная генная сеть. В настоящее время пристальное внимание исследователей уделено поиску генов предрасположенности и анализу взаимосвязи их полиморфизмов с различными компонентами данного фенотипа заболевания. Количество генов-кандидатов, которые потенциально могут влиять на различные компоненты как БА, так и ожирения, очень велико. Имеются генетические составляющие, частично совпадающие у близнецов, пациентов с астмой и ожирением, в области хромосом 2p, 5q, 6p, 7p, 11q13, 12q.5,8,9, 17q21, что позволяет предположить общую генетическую предрасположенность, поиск ассоциаций которых продолжается [4, 6].

По мнению многих исследователей, общность патогенеза синтропных полиморбидных заболеваний основана на единстве звеньев измененных метаболических сетей, носит универсальный характер и соответствует основным принципам общей патологии и системной биологии, и улучшение одного состояния приводит к улучшению сопутствующего заболевания [7].

Одним из ключевых регуляторов метаболизма являются пероксисомы (PPAR) – клеточные структуры, которые служат основным звеном, адаптирующим гомеостаз на клеточном и тканевом уровне. Все изоформы PPAR в основном экспрессируются в жировой ткани, легочном эпителии, эндотелии, дендритных клетках, эозинофилах, фибробластах и макрофагах, и играют важную роль в регуляции клеточного гомеостаза и энергетического обмена, в том числе в гомеостазе бронхолегочной системы [8].

Гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR-γ) – белок, который локализуется в хромосоме 3p25 и кодируется геном *PPARG* (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma). Полиморфизм rs1801282 (также известный как p.Pro12Ala) представляет собой миссенс-вариант в *PPARG2*, приводящий к замене пролина на аланин с соответствующими заменами цитозина на гуанин 34C>G. G является минорным аллелем полиморфизма с частотами от 0,01 до 0,17 среди различных популяций [9]. Замена единичного нуклеотида в белковом продукте гена *PPARG2*

вызывает умеренное снижение его транскрипционной активности и адипогенного потенциала, что приводит к аномальной экспрессии гена *PPARG2* и/или дисфункции белка PPAR-γ, вызывая метаболические нарушения, дезорганизацию регулирования экспрессии воспалительных и провоспалительных генов [10].

В медицинской практике полиморфизм Pro12Ala связывают с предрасположенностью к увеличению массы тела, накоплению жировой ткани, риском развития сахарного диабета II типа и атеросклероза [11], хотя не все авторы выявляют данные ассоциации [12].

В настоящее время описывают гораздо более широкие регуляторные роли PPAR. Существуют исследования о провоспалительной роли PPARγ, которая заключается в инициировании развития воспаления 2-го типа [13]. Сниженный уровень и снижение активности PPAR-γ приводит к усилению воспаления и иммунных реакций у пациентов [14].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что семейство рецепторов ядерных гормонов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), участвует в патогенезе астмы. Агонисты PPAR проявляют свои противовоспалительные эффекты, главным образом, путем подавления провоспалительных медиаторов и антагонизма провоспалительных функций различных типов клеток, имеющих отношение к патофизиологии астмы. Экспериментальные данные убедительно подтверждают потенциальные клинические преимущества агонистов PPAR при лечении астмы. [15]. Представляется актуальным поиск ассоциаций полиморфизма гена метаболизма липидов *PPARG2* с клиническим течением и контролем заболеванием у детей с БА и ожирением.

Цель исследования – оценка клинико-генетической значимости полиморфизма rs1801282 гена PPARG2 (34C>G, p.Pro12Ala) у детей с БА и ожирением.

Материалы и методы исследования

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.

Для выполнения поставленной цели в 2018-2021 гг. на базе клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД был обследован 161 ребенок с диагнозом БА, средний возраст которых составил 12,6±0,2 лет. Мальчиков – 88 (54,7%), девочек – 73 (45,3%). Среди больных БА 59 пациентов имели ожирение 1-3 ст. Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Уровень контроля над БА определяли согласно критериям GINA (2018). Группу контроля составили 35 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА, выставленного на основании Международной классификации болезней 10-го пересмотра согласно критериям GINA, возраст 7-17 лет. Критерии исключения: несоответствие пациента критериям включения; хронические заболевания других органов, требующие постоянного медикаментозного лечения.

Антропометрические измерения проводились с помощью механического напольного ростомера и медицинских напольных весов (погрешность±100 г). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение веса ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат для возраста, рассчитанных в программе ChildrenBMI.com. Ожирение диагностировали при двух и более стандартных отклонениях (SDS, Standard Deviation Score) значений ИМТ. Ожирение I степени диагностировали при значениях SDS ИМТ от 2,0 до 2,4 SDS, ожирение II степени – при 2,5-2,9 SDS, ожирение III степени – при 3,0-3,5 SDS.

Для количественной оценки степени выраженности жирового компонента использован метод калиперометрии. Измерения толщины кожных складок в 7 стандартных точках проводили в положении стоя на правой стороне тела с помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (Россия). Фиксировали абсолютные значения толщины складок [16].

Для исследования полиморфизмов генов использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови». Амплификацию проводили с помощью наборов НПФ «Литех» (г. Москва) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Определение активности сукцинатдегидрогеназы, α-глицерофосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы проводили количественным методом по Р.П.Нарциссову (1969). Активность дегидрогеназ выражалась средним числом гранул в одной клетке (гр./кл.).

Определение мембранного потенциала митохондрий проводили в гепаринизированной крови с использованием красителя JC-1(5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3' тетраэтилбензимидазолкарбоцианин иодид/хлорид) (BectonDickinson, США) на цитометре BD FACSCalibur (США) в программе Cell Quest Pro.

Статистическая обработка материала проведена с использованием интернет-ресурса VassarStats: Website for Statistical Computation (http://vassarstats.net) и Statistica 10.0 (StatSoftInc., USA). Соответствие равновесию Харди-Вайнберга рассчитывали с помощью программного обеспечения Hardy-Weinberg equilibrium calculator. Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью χ^2 Пирсона, при множественных сравнениях – χ^2 с поправкой Йетса. Ассоциации оценивались на основе вы-

числения показателя отношения шансов OR с расчетом 95% доверительного интервала CI. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05..

Результаты исследования и их обсуждение

Полученное в исследовании распределение частот генотипов *PPARG2* соответствовало равновесному распределению Харди-Вайнберга (χ^2=1,96; p=0,14).

Частота гомозиготных носителей генотипа CC гена *PPARG2*, кодирующего пролин (Pro12Pro) среди всех обследованных подростков составила 54,7%, гетерозиготных носителей CG (Pro12Ala) генотипа выявлено 39,5% и гомозиготные носители GG (Ala12Ala) генотипа, кодирующего аланин составили 7,3%. Частота функциональной мутации гена *PPARG2* CG (Pro12Ala) является распространенной, однако у обследованных подростков выявлена относительно высокая распространенность мутации (39%), которую связывают с ранним дебютом ожирения у детей [17].

При исследовании полиморфизма гена *PPARG2* у обследованных детей установлено, что частота гомозиготного генотипа GG в группе пациентов с БА выявлялась в 4 раза чаще, чем в контрольной группе (11,8 и 2,9%, соответственно) и в 1,6 раза чаще у детей, у которых БА ассоциирована с ожирением, по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (15,3 и 9,8%, соответственно), однако статистически значимых различий по частотам полиморфизмов генотипов и аллелей не выявлено (табл. 1, 2).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* у детей с БА и в контрольной группе

Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
	БА (n=161)	Контроль (n=35)			значение	95% CI
Генотипы						
C/C	0,5217	0,5714	2,51	0,285	0,818	0,391–1,710
C/G	0,3902	0,40			0,845	0,632–3,136
G/G	0,1180	0,0286			4,549	0,588–35,178
Аллели						
C	0,7019	0,7714	1,5	0,221	0,698	0,380–1,280
G	0,2981	0,2286			1,434	0,781–2,630
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	χ^2=3,1195 p=0,0892	χ^2=0,6309 p=0,4904				

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* у детей с БА с различным ИМТ

Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
	БА с ожирением (n=59)	БА с нормальным ИМТ (n=102)			значение	95% CI
Генотипы						
C/C	0,508	0,529	1,09	0,579	0,920	0,484–1,747
C/G	0,339	0,373			0,884	0,441–1,691
G/G	0,153	0,098			1,656	0,631–4,343
Аллели						
C	0,678	0,716	0,38	0,537	0,836	0,512–1,367
G	0,322	0,284			1,196	0,731–1,955
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	χ^2=2,952 p=0,1069	χ^2=0,7292 p=0,4009				

Интермиттирующее течение заболевания выявлено у 4,3% пациентов, легкое персистирующее – у 30,4%, среднетяжелое – у 49,8%, тяжелое – у 15,5% детей с БА. У пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, в 66,7% случаев имело место среднетяжелое и в 16,7% – тяжелое течение заболевания. При анализе ассоциаций исследуемого нами полиморфизма с клиническим течением заболевания в разных сочетаниях и ИМТ нами не выявлено статистически значимых закономерностей.

В группе больных БА в сочетании с ожирением 61% детей были терапевтически-резистентны и 39% пациентов имели хороший ответ на стандартную терапию. По результатам анализа генетического исследования выявлено, что в группе пациентов с исследуемым фенотипом с отсутствием контроля заболевания G (Ala)-аллель *PPARG2* выявлялся в 1,8 раза чаще, чем C (Pro)-аллель, что увеличивало относительный риск неконтролируемого течения заболевания у этой группы пациентов (ОШ 2,4 [95% ДИ: 1,09–5,29], p=0,028) (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов и аллелей гена *PPARG2* в группах больных БА с ожирением с контролем и отсутствием контроля астмы

Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
	Отсутствие контроля БА (n=36)	Наличие контроля БА (n=23)			значение	95% CI
Генотипы						
C/C	0,30	0,57	4,18	0,124	2,955	0,996–8,765
C/G	0,42	0,3			0,613	0,202–1,855
G/G	0,28	0,13			0,390	0,095–1,607
Аллели						
C	0,678	0,716	4,82	0,028	0,416	0,189–0,918
G	0,322	0,284			1,196	1,089–5,296
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	χ^2=0,992 p=0,254	χ^2=1,431 p=0,213				

Нами не выявлено ассоциации полиморфизма гена *PPARG2* с ИМТ, и даже, наоборот, у пациентов с генотипом GG толщина некоторых кожно-жировых складок (в области спины под нижним углом правой лопатки (d1), в области живота (d3), на передней поверхности правого бедра (d6) и средней толщиной подкожного жира (dcp) была меньше, чем у детей с другими генотипами (рис.).

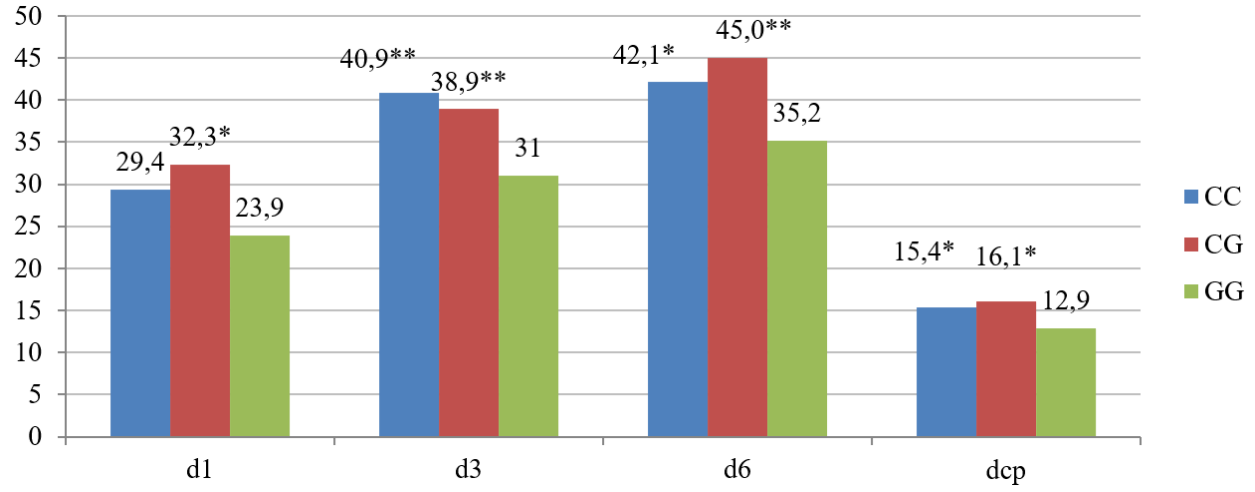


Рис. Средняя толщина кожно-жировых складок (мм) у подростков с различным генотипом гена *PPARG2*. * – p<0,05, ** – p<0,01 – уровень статистической значимости различий с генотипом GG.

Механизмы патогенетического действия ожирения на течение БА достаточно вариабельны и, видимо, инициация бронхолегочного воспаления, наряду с системным воспалением, продуцируемым жировой тканью, может быть тесно взаимосвязана с митохондриальной дисфункцией в легких больных БА и энергетическим метаболизмом [18, 19].

Проведенный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов в лимфоцитах периферической крови выявил увеличение активности лактатдегидрогеназы (21,95±1,5 гр./кл.) у пациентов с генотипом GG по сравнению с показателями детей, носителей генотипов CC и CG (17,97±0,69 гр./кл., $p<0,05$). По данным исследователей повышение активности лактатдегидрогеназы в лимфоцитах предшествовало нарастанию обструктивных нарушений у детей с пневмонией [20].

При оценке уровня мембранного потенциала митохондрий определено, что у детей с генотипом GG показатель доли лимфоцитов с измененным мембранным потенциалом митохондрий был достоверно выше, чем в группе носителей CC и CG генотипов (73,8±0,34, 57,5±1,7 и 59,0±1,0%, соответственно, $p<0,001$). Это может отражать апоптотический эффект в отношении нормальных В-клеток и стимуляцию трансформации эффекторных Т-клеток в регуляторные, и служить основой развития хронических заболеваний, когда избыточное накопление метаболически активной жировой ткани является источником системного вялотекущего неконтролируемого воспаления, медиаторами которого являются липиды из-за привлечения в нее макрофагов, выделяющих цитокины воспаления, и их активации [21].

Таким образом, так как нами не обнаружено значимых взаимосвязей полиморфизма гена *PPARG2* с ИМТ, возможно у пациентов имеет место фенотип БА, при котором наблюдается коморбидность с ожирением, и влияние на терапевтический контроль над заболеванием проявляется через иммунные механизмы, играющие ключевую роль в энергетическом гомеостазе и воспалении. Коррекция нарушений в метаболических путях, участвующих в митохондриальной дисфункции и энергетическом обмене иммунокомпетентных клеток крови при сочетании БА и ожирения с отсутствием контроля заболевания, дает много возможностей для совершенствования методов лечения этого фенотипа. Полученные результаты могут быть использованы для выявления индивидуальной предрасположенности к неконтролируемому течению БА у детей с ожирением.

Выводы

1. Коморбидность БА и ожирения у детей оказывает влияние на контроль астмы.

2. Это проявляется через иммунные механизмы, играющие ключевую роль в энергетическом гомеостазе и дисфункции митохондрий иммунокомпетентных клеток крови.

3. Маркером отсутствия контроля над заболеванием у детей с БА и ожирением может являться G-аллель гена PPARG2.

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. Portelli M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma // Expert Rev. Respir. Med. 2012. Vol.6, Iss.2. P.223–236. https://doi.org/10.1586/ers.12.9

2. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // Вопросы детской диетологии. 2014. Т.12, №3. С.46–51. EDN: SLPOCJ.

3. di Palmo E., Filice E., Cavallo A., Caffarelli C., Maltoni G., Miniaci A., Ricci G., Pession A. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? // Children. 2021. Vol.8, Iss.3. Article number: 177. https://doi.org/10.3390/children8030177

4. Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей // Пульмонология. 2014. №6. С.94–102. EDN: TKTMIV. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102

5. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4, №1. С.62–83. EDN: BUHTOR.

6. Hallstrand T.S., Fisher M.E., Wurfel M.M., Afari N., Buchwald D., Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol.116, Iss.6. P.1235–1241. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016

7. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Плейотропные свойства PPARα: от экспериментов к клинике // Медицинская иммунология, 2021. Т.23, №3. С.439–454. EDN: AQCDFK. https://doi.org/10.15789/1563-0625-PEO-2222

8. Lamichane S., Lamichane D.B., Kwon S.M. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol.19, Iss.4. Article

number: 949. https://doi.org/10.3390/ijms19040949

9. Song Y., Li S., He C. PPARγ Gene Polymorphisms, Metabolic Disorders, and Coronary Artery Disease // Front. Cardiovasc. Med. 2022. Vol.9. Article number: 808929. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.808929

10. Aguayo-Armendáriz J., Montalvo-Corral M., González-Martínez K.A., Grijalva-Haro M.I., Ballesteros-Vásquez M.N., Caire-Juvera G., Moya-Camarena S.Y. Central obesity and body fat, but not body mass index, are associated with the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in a population with a high consumption of saturated and trans-fatty acids // Nutr. Res. 2018. Vol.57. P.28–35. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.003

11. Vales-Villamarín C., de Dios O., Pérez-Nadador I., Gavela-Pérez T., Soriano-Guillén L., Garcés C. PPARγ2 Pro12Ala Polymorphism is Associated in Children With Traits Related to Susceptibility to Type 2 Diabetes // Front. Pharmacol. 2021. Vol.12. Article number: 763853. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.763853

12. Becer E., Çırakoğlu A. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ2 gene on lipid profile and adipokines levels in obese subjects // Balkan J. Med. Genet. 2017. Vol.20, Iss.1. P.71–80. https://doi.org/10.1515/bjmg-2017-0007

13. Rehanand V.K., Torday J.S. PPARγ Signaling Mediatesthe Evolution, Development, Homeostasis, and Repair of the Lung // PPAR Research. 2012. Vol.2012. https://doi.org/10.1155/2012/289867

14. Jabbari P., Sadeghalvad M., Rezaei N. An inflammatory triangle in Sarcoidosis: PPAR-γ, immune microenvironment, and inflammation // Expert. Opin. Biol. Ther. 2021. Vol.21, Iss.11. P.1451–1459. https://doi.org10.1080/14712598.2021.1913118

15. Banno A., Reddy A.T., Lakshmi S.P., Reddy R.C. PPARs: key regulators of airway inflammation and potential therapeutic targets in asthma // Nucl. Receptor Res. 2018. Vol.5. Article number: 101306. https://doi.org/10.11131/2018/101306

16. Иванова И.В., Черная Н.Л., Мамонтова О.К. Оценка жирового компонента массы тела школьников с помощью портативного полуавтоматического калипера // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2011. Т.90, №3. С.34–37. EDN: OEEBBF.

17. Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Связь носительства полиморфизма гена PPARG с ранним дебютом ожирения у детей // Вестник уральской медицинской академической науки. 2018. Т.15, №1. С.42–47. EDN: YWMLKV. https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-1-42-47

18. Lamichane S., Lamichane B.D., Kwon S. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol.19, Iss.4. Article number: 949. https://doi.org/10.3390/ijms19040949

19. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // Ожирение и метаболизм. 2018. Т.15, №4. С.9–14. EDN: ZAQJBJ. https://doi.org/10.14341/OMET9578

20. Кондратова И.Ю., Сенаторова А.С. Клеточный энергетический обмен у детей первого года жизни при осложненных пневмониях // Международный медицинский журнал. 2008. №4. С.36–39.

21. Christofides A., Konstantinidou E., Jani C., Boussiotis V.A. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses // Metabolism. 2021. Vol.114. Article number: 154338. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338

REFERENCES

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

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

3. di Palmo E., Filice E., Cavallo A., Caffarelli C., Maltoni G., Miniaci A., Ricci G., Pession A. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? *Children* 2021; 8(3):177. https://doi.org/10.3390/children8030177

4. Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Yu.G., Bobrikova E.N. [Bronchial asthma and obesity: search for therapeutic models]. *Pulmonologiya* 2014; (6):94–102 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102

5. Kosenkova T.V., Novikova V.P. [Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation]. *Medicine: theory and practice* 2019; 4(1):62–83 (in Russian).

6. Hallstrand T.S., Fisher M.E., Wurfel M.M., Afari N., Buchwald D., Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(6):1235–1241. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016

7. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. [Pleiotropic effects of PPARα – from benchside to bedside]. *Meditsinskaya Immunologiya = Medical Immunology* (Russia) 2021; 23(3):439–454 (in Russian). https://doi.org/10.15789/1563-0625-PEO-2222

8. Lamichane S., Lamichane D.B., Kwon S.M. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(4):949. https://doi.org/10.3390/ijms19040949

9. Song Y., Li S., He C. PPARγ Gene Polymorphisms, Metabolic Disorders, and Coronary Artery Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9:808929. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.808929

10. Aguayo-Armendáriz J., Montalvo-Corral M., González-Martínez K.A., Grijalva-Haro M.I., Ballesteros-Vásquez M.N., Caire-Juvera G., Moya-Camarena S.Y. Central obesity and body fat, but not body mass index, are associated with the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in a population with a high consumption of saturated and trans-fatty acids. *Nutr. Res.* 2018; 57:28–35. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.003

11. Vales-Villamarín C., de Dios O., Pérez-Nadador I., Gavela-Pérez T., Soriano-Guillén L., Garcés C. PPARγ2 Pro12Ala Polymorphism is Associated in Children With Traits Related to Susceptibility to Type 2 Diabetes. *Front. Pharmacol.* 2021; 12:763853. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.763853

12. Becer E., Çırakoğlu A. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ2 gene on lipid profile and adipokines levels in obese subjects. *Balkan J. Med. Genet.* 2017; 20(1):71–80. https://doi.org/10.1515/bjmg-2017-0007

13. Rehanand V.K., Torday J.S. PPARγ Signaling Mediatesthe Evolution, Development, Homeostasis, and Repair of the Lung. *PPAR Research* 2012; 2012:289867. https://doi.org/10.1155/2012/289867

14. Jabbari P., Sadeghalvad M., Rezaei N. An inflammatory triangle in Sarcoidosis: PPAR-γ, immune microenvironment, and inflammation. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2021; 21(11):1451–1459. https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1913118

15. Banno A., Reddy A.T., Lakshmi S.P., Reddy R.C. PPARs: key regulators of airway inflammation and potential therapeutic targets in asthma. *Nucl. Receptor Res.* 2018; 5:101306. https://doi.org /10.11131/2018/101306

16. Ivanova I.V., Chernaya N.L., Mamontova O.K. [Assessment of the fat component of the body mass of schoolchildren using a portable semi-automatic caliper]. *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky* 2011; 90(3):34–37 (in Russian).

17. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A.. Impact of PPARG (Pro12Ala) [Polymorphism on Early Debut of Obesity in Children]. V*estn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science* 2018; 15(1):42–47 (in Russian). https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-1-42-47

18. Lamichane S., Lamichane B.D., Kwon S. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(4):949. https://doi.org/10.3390/ijms19040949

19. Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. [Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity]. *Obesity and Metabolism* 2018; 15(4):9–14 (in Russian). https://doi.org/10.14341/OMET9578

20. Kondratova I.Yu., Senatorova A.S. [Cellular energy metabolism in children of the first year of life at complicated pneumonias]. *International Medical Journal (Ukr.)* 2008; (4):36–39 (in Russian).

21. Christofides A., Konstantinidou E., Jani C., Boussiotis V.A. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism* 2021; 114:154338. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338

Информация об авторах:

Регина Сергеевна Телепнева, 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: pupykin84@mail.ru

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

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

Author information:

Regina S. Telepneva, MD, 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: pupykin84@mail.ru

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

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

Евгений Николаевич Супрун, канд. мед. наук, старший 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; доцент кафедры госпитальной и факультетской терапии с курсом пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет»; e-mail: iomid@yandex.ru

Evgeniy N. Suprun, MD, PhD (Med.), Senior 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; Associate Professor of Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutic of Children's Diseases, Far Eastern State Medical University; e-mail: iomid@yandex.ru

Наталья Ивановна Халецкая, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Natalia I. Khaletskaya, Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 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 19.08.2022
Принята к печати 02.09.2022

Received August 19, 2022
Accepted September 02, 2022

УДК 616.24-002.182:616-073.756.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-65-77

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ДЕНСИТОВОЛЮМЕТРИИ ПРИ СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЛЁГОЧНЫМ САРКОИДОЗОМ

Е.А.Игнатьева

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить диагностическую значимость показателей, полученных новым методом количественной оценки цифровых данных компьютерно-томографических (КТ) изображений органов грудной клетки (КТ-денситоволюметрия) в группах пациентов с диагнозом саркоидоза, стратифицированных по рентгенологическим паттернам, в сравнении с группами, сформированными по принципу классификации J.G.Scadding, а также в сравнении с функциональными лёгочными тестами. **Материалы и методы.** Обследованы здоровые лица (n=21) и больные легочным саркоидозом (n=101). Пациенты с саркоидозом разделены на 5 групп в соответствии с классификацией J.G.Scadding и на 5 групп, согласно комбинациям рентгенологических паттернов. Функцию внешнего дыхания оценивали по данным спирометрии форсированного выдоха, бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности и объёмов легких. Всем обследованным выполнена двухэтапная КТ легких в инспираторную и экспираторную фазы с измерением параметров в 3 диапазонах плотности. **Результаты.** Значения полученных количественных показателей, определённые новым методом КТ-денситоволюметрии, отличались от контрольных значений у здоровых лиц как в общей группе больных саркоидозом, так и в отдельных группах по классификации J.G.Scadding и группах, разделённых по рентгенологическим паттернам. В результате определена межгрупповая статистически значимая разница показателей. Обнаружены корреляционные связи между радиометрическими измерениями и показателями функции лёгких. **Заключение.** Новый метод КТ-денситоволюметрии определил диагностическую разницу между подходами к стратификации пациентов с лёгочным саркоидозом. Полученные результаты могут быть использованы в качестве полезного инструмента для разработки единой рентгенологической классификации, основанной на качественных КТ-характеристиках патологических изменений при лёгочном саркоидозе.

Ключевые слова: саркоидоз, классификация, мультиспиральная компьютерная томография, радиомика, количественная оценка вентиляционной функции легких, денситоволюметрия, функция внешнего дыхания.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF COMPUTED TOMOGRAPHIC DENSITOVOLUMETRY DURING THE STRATIFICATION OF PATIENTS WITH PULMONARY SARCOIDOSIS

E.A.Ignat'eva

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

SUMMARY. Aim. To assess the diagnostic significance of the indicators obtained by the new method of quantitative evaluation of digital data of computed tomography (CT) images of the chest (CT densitovolumetry) in groups of patients with a diagnosis of sarcoidosis, stratified by radiological patterns, in comparison with groups formed according to the classification principle of J.G.Scadding , as well as in comparison with functional pulmonary tests. **Materials and**

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: ignatyevalena6618@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: ignatyevalena6618@gmail.com

Для цитирования:
Игнатьева Е.А. Сравнительный анализ результатов компьютерно-томографической денситоволюметрии при стратификации пациентов с лёгочным саркоидозом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.65–77. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-65-77

For citation:
Ignat'eva E.A. Comparative analysis of the results of computed tomographic densitovolumetry during the stratification of patients with pulmonary sarcoidosis. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):65–77 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-65-77

methods. Healthy individuals (n=21) and patients with pulmonary sarcoidosis (n=101) were examined. Patients with sarcoidosis were divided into 5 groups according to the J.G.Scadding classification and into 5 groups according to combinations of radiological patterns. The lung function was assessed according to the data of forced expiratory spirometry, body plethysmography, and the study of diffusion capacity and lung volumes. All examined patients underwent a two-stage CT scan of the lungs in the inspiratory and expiratory phases with the measurement of parameters in 3 density ranges. **Results.** The values of the obtained quantitative indicators, determined by the new method of CT-densitovolumetry, differed from the control values in healthy individuals both in the general group of patients with sarcoidosis, and in separate groups according to the J.G.Scadding classification and groups divided by radiological patterns. As a result, an intergroup statistically significant difference in indicators was determined. Correlations were found between radiometric measurements and lung function variables. **Conclusion.** A new method of CT-densitovolumetry has identified a diagnostic difference between approaches to stratification of patients with pulmonary sarcoidosis. The results obtained can be treated as a useful tool for the development of a unified radiological classification based on qualitative CT characteristics of pathological changes in pulmonary sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, classification, multislice computed tomography, radiomics, quantitative assessment of lung function, densitovolumetry, respiratory function.

Саркоидоз является мультисистемным гранулематозным заболеванием неизвестной этиологии с очень вариабельными клиническими проявлениями и прогнозом. Он варьируется от самокупирующегося, часто бессимптомного заболевания до тяжелого нарушения функции пораженного органа, которое может ограничивать качество жизни и даже привести к смерти [1─4]. Заболеванию подвержены мужчины и женщины в наиболее трудоспособном возрасте – от 20 до 50 лет, что определяет высокую социальную значимость саркоидоза. Результат терапии, а, следовательно, прогноз и исход болезни напрямую зависят от своевременной адекватной диагностики. В доминирующем большинстве случаев (90%) патологическим изменениям подвержены лёгкие и внутригрудные лимфатические узлы. Это определяет ведущее место в диагностике саркоидоза лучевых методов исследования. В настоящее время компьютерная томография (КТ) принята в качестве эталона визуализации для начального обследования пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, в том числе и саркоидоза [5]. Высокая разрешающая способность и широкий спектр программного обеспечения с оптимальными параметрами позволяют осуществить постпроцессинговую обработку и анализ КТ-изображений, достоверно оценить уровень, степень и распространённость поражения анатомических структур. Проекции максимальной интенсивности улучшают обнаружение и анализ распределения микронодулярных структур. Проекции минимальной интенсивности улучшают обнаружение областей повышенной и пониженной плотности и бронхиального стеноза [6]. Количественная КТ дает возможность проанализировать всю глубину предоставляемой информации и обладает потенциальными преимуществами в объективности и способности идентифицировать признаки, не распознаваемые визуально.

В литературе подробно описаны типичные и атипичные рентгенологические находки при саркоидозе. КТ-паттерны заболевания были систематизированы в согласованные категории с определениями, которые в настоящее время широко распространены [7]. Но, несмотря на стандартизированные определения, согласие между наблюдателями относительно наличия и степени этих основных паттернов варьируется [8]. На основе радиологических критериев J.G.Scadding [9] разработал систему стадирования, которая является общепринятой визуальной (качественной) классификацией саркоидоза, но для определения клинической тактики и прогнозирования исхода заболевания несовершенна, так как основана на обобщённом принципе наличия или отсутствия характерных патоморфологических изменений в лёгочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах, без определения ведущих рентгенологических паттернов и объёма поражения лёгочной паренхимы [10]. Последовательный переход из стадии в стадию по J.G.Scadding, как правило, не наблюдается, у больных в разные периоды течения заболевания дифференцируются патологические изменения, характерные для нескольких стадий. Стадийность является переменной величиной, изменчивость которой зависит от многих причин, в том числе от методов диагностики и качества интерпретации результатов специалистом, и может не коррелировать с клиническими проявлениями, учитывая и тот факт, что саркоидоз является системным (полиорганным) заболеванием, при котором установить те или иные стадии нередко не представляется возможным. В связи с этим, возможно, правильнее выделять клинико-рентгенологические формы саркоидоза, основанные на комбинации рентгенологических паттернов [11]. Для клиницистов полезно было бы определение степеней тяжести заболевания, согласно рентгенологической картине, в таких категориях, как лёгкая, средняя и тяжёлая, особенно у пациентов с хроническим прогрессирующим течением заболевания, для определения тактики терапии. В идеале удобная для пользователя система определения степени тяжести должна основываться на одном тесте, будь то визуализация, функция легких или биомаркер.

Цель настоящего исследования – используя разработанный метод КТ-денситоволюмерии, определить и проанализировать достоверность различий количе-

ственных денситоволюметрических показателей в группах J.G.Scadding и группах, дифференцированных по качественным рентгенологическим признакам (паттернам), оценить диагностическую значимость полученных количественных показателей в сравнении с функциональными лёгочными тестами.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 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±1,3 лет, рост 168,1±1,0 см, вес 76,6±1,7 кг. Диагноз установлен в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, Федеральными клиническими рекомендациями [12], критериями WASOG [2]. Исследование одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания и проведено с соблюдением требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья 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 [13–15]. В перечень критериев исключения вошли бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, активный туберкулез, рак легкого и прочие заболевания органов дыхания в активной фазе, беременность и кормление грудью.

Дизайн данного исследования включал в себя: оценку вентиляционной функции лёгких методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с анализом параметров поток-объем форсированного выдоха в процентах к должным значениям (ИТ, $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, ПОС, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$) и последующим исследованием обратимости бронхиальной обструкции после ингаляции β_2-адреномиметика (сальбутамол, 400 мкг) ($\Delta ОФВ_1$, %). По данным общей плетизмографии, выполненной на аппарате PowerCube Body+ (Ganshorn, Германия), 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). Методом разведения гелия определяли резервный объем выдоха (ERV-He, л), общую емкость легких (TLC-He, %), функциональную остаточную емкость (FRC-He, %), RV/TLC-He (%), остаточный объем легких (RV-He, %).

Двухэтапную КТ органов грудной клетки выполняли на сканерах Canon Aquilion Lightning 160 и Activion 16 (Toshiba, Япония) на уровне максимального вдоха и выдоха, с последующей трехмерной реконструкцией. Сканирование проводили 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. С помощью программного обеспечения Vitrea Lung Density Analysis с автоматической сегментацией анализировали полученные изображения.

Для количественной оценки использовался предложенный нами ранее 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 [16].

По трехмерным моделям, основанным на автоматической денситоволюметрии, 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 ($ИВ_2$); показатель объёма в среднем диапазоне плотности в инспираторную фазу в правом (ИСп) и левом лёгком (ИСл), показатель объёма в среднего диапазона плотности в инспираторную фазу в обоих лёгких ($ИС_2$); показатель объёма в нижнем диапазоне плотности в инспираторную фазу в правом (ИНп) и левом лёгком (ИНл), показатель объёма в нижнем диапазоне плотности в инспираторную фазу в обоих лёгких ($ИН_2$); инспираторный объём правого лёгкого (ИОп) (сумма ИВп и ИСп), инспираторный объём левого лёгкого (ИОл), инспираторный объём обоих лёгких ($ИО_2$); инспираторный индекс правого лёгкого (ИИп) – отношение ИВп к ИОп, инспираторный индекс левого лёгкого (ИИл) – отношение ИВл к ИОл, инспираторный индекс обоих лёгких ($ИИ_2$) – отношение $ИВ_2$ к $ИО_2$; экспираторная воздухонаполненность (экспираторная фаза верхний диапазон плотности) правого (ЭВп) и левого лёгкого (ЭВл), суммарная экспираторная воздухонаполненность обоих лёгких ($ЭВ_2$); показатель объёма в среднем диапазоне плотности в экспираторную фазу в правом (ЭСп) и левом лёгком (ЭСл), показатель объёма в среднем диапазоне плотности в экспираторную фазу в обоих лёгких ($ЭС_2$); показатель объёма в нижнем диапазоне плотности в экспираторную фазу в правом (ЭНп) и левом лёгком (ЭНл), показатель объёма в нижнем диапазоне плотности в экспираторную фазу в обоих лёгких ($ЭН_2$); 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 ($ЭО_2$) (сумма показателей $ЭВ_2$ и $ЭС_2$), экспираторный индекс правого лёгкого (ЭИп) – отношение ЭВп к ЭОп, экспираторный индекс левого лёгкого (ЭИл) – отношение ЭВл к ЭОл, экспираторный индекс обоих лёгких ($ЭИ_2$) – отношение $ЭВ_2$ к $ЭО_2$. Рассчитывали относительную остаточную воздухонаполненность, выраженную в процентах, для правого лёгкого (ОВп=ЭВп/ЭОп, %), для левого лёгкого (ОВл=ЭВл/Эол, %) и суммарную ($ОВ_2$) для обоих лёгких [16].

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 распределением, отличным от нормального, определяли медиану и интерквартильный размах. Для оценки достоверности различий использовали непарный критерий (t) (Стьюдента), непараметрические критерии Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных признаков при небольшом объеме выборки использовали 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

После анализа данных КТ пациенты были разделены на 5 групп согласно классификации J.G.Scadding [9]: группа 1 – стадия 0 (нет патологических изменений), группа 2 – стадия I (внутригрудная лимфаденопатия без поражения паренхимы лёгких); группа 3 – стадия II (внутригрудная лимфаденопатия с поражением паренхимы лёгких); группа 4 – стадия III (поражение паренхимы лёгких без внутригрудной лимфаденопатии); группа 5 – стадия 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%) [16].

Согласно комбинации качественных признаков – основных рентгенологических паттернов, характерных для саркоидоза, выделили также 5 групп пациентов: группа A – нет изменений или единичные очаговые уплотнения в паренхиме лёгких без увеличения лимфатических узлов; группа B – увеличение лимфатических узлов без изменений в паренхиме лёгких или/и увеличение лимфатических узлов и единичные очаговые уплотнения; группа C – диссеминация и увеличение лимфатических узлов или/и диссеминация, крупные фокусы, матовое стекло и увеличение лимфатических узлов; группа D – диссеминация без увеличения лимфатических узлов или/и очаговые уплотнения, консолидации без увеличения лимфатических узлов; группа E – необратимые фиброзные изменения и увеличение/изменения (уплотнение, кальцификация) лимфатических узлов. Объединение пациентов в данные группы основывалось только на визуальной (качественной) оценке данных КТ.

В сравнении с контрольной группой здоровых лиц (n=21), пациенты с саркоидозом (n=101) были старше по возрасту, ниже по росту и тяжелее по весу. Сравнительная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованного контингента больных (патоморфологические рентгенологические группы)

Показатели		Контроль (n=21)	Общая гр. (n=101)	Группа A (n=29)	Группа B (n=35)	Группа C (n=21)	Группа D (n=9)	Группа E (n=7)
Возраст, лет		40,7±3,1	46,8±1,3	46,5±2,2	46,3±2,3	46,1±2,9	45,5±5,1	55,7±4,9 p=0,0025
Пол, %	муж.	52,4%	29,7%	31%	20%	38,1%	22,2%	57,1%
	жен.	47,6%	70,3%	69%	80%	61,9%	77,8%	42,9%
Рост, см		173,7±2,6	166,2±0,9 p=0,002	166,7±1,3 p=0,0116	164,3±1,6 p=0,0017	168,7±2,3	165,7±4,7	166,8±4,6
Вес, кг		73,7±4,0	85,3±3,1 p=0,0399	79,3±3,5	89,7±3,5 p=0,005 p_2=0,0408	78,0±3,9 p_3=0,0366	86,3±9,36	75,2±3,0

Примечание: здесь и далее p – значимость различий в сравнении с контрольной группой (контроль); p_1 – значимость различий в сравнении с общей группой саркоидоза; p_2 – значимость различий в сравнении с группой A; p_3 – значимость различий в сравнении с группой B; p_4 – значимость различий в сравнении с группой C; p_5 – значимость различий в сравнении с группой D; p_6 – значимость различий в сравнении с группой 1; p_7 – значимость различий в сравнении с группой 2; p_8 – значимость различий в сравнении с группой 3; p_9 – значимость различий в сравнении с группой 4; p_{10} – значимость различий в сравнении с группой 5.

С поправкой на клинические данные, у пациентов общей группы регистрировались статистически значимо более низкие значения $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$, отражающих проходимость дистальных бронхов (табл. 2). У пациентов группы А выявлено достоверное снижение $ОФВ_1$ в сравнении с 3 группой и $МОС_{75}$ в сравнении с контрольной и 3 группами. В группе В отмечалось достоверное снижение $МОС_{75}$ и $СОС_{25-75}$ в сравнении с контрольной группой, значения $МОС_{75}$ были также достоверно ниже, чем в группе А. В группе С были достоверно снижены значения $ОФВ_1$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$ в сравнении с контрольной группой. $ОФВ_1$ также был достоверно ниже в сравнении с группой А. В группе D определилась достоверная разница показателей ИТ, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$ в сравнении с контрольной группой. В этой же группе ИТ, ПОС, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$ были достоверно ниже показателей группы А. В группе Е значения ИТ, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$, $СОС_{25-75}$, $\Delta ОФВ_1$ (%) β_2агонист были достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл. 2), а ИТ – ниже, чем в 5 группе (рис. 1, 2).

При сравнении показателей спирографии в группах, выделенных по классификации J.G.Scadding, установлено достоверное снижение $ОФВ_1$ (p=0,0156), $МОС_{75}$ (p=0,005) и $СОС_{25-75}$ (p=0,001) у пациентов 3 группы по сравнению с контрольной группой. В 4 группе из показателей спирометрии форсированного выдоха достоверно сниженным оказался лишь $МОС_{75}$ (p=0,0149), в 5 группе – $МОС_{50}$ (p=0,0260) [16].

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей спирографии

Показатели	Контроль (n=21)	Общая гр. (n=101)	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа Е (n=7)
ИТ, %	81,5±1,2	78,9±0,7	80,4±1,3	78,8±1,2	79,2±1,5	74,7±1,5 p=0,0059 p_2=0,0394	74,0±3,7 p=0,0191 p_7=0,0303 p_{10}=0,0432
ФЖЕЛ, % долж.	106,4±3.9	99,8±2,2	103,1±5,6	100,6±3	96,5±3,1	99,1±3,5	97,7±12,3
$ОФВ_1$, % долж.	106,9±4,1	99.3±1,8	106,1±3,8 p_8=0,0396	99,1±2,5	94,4±3,1 p=0,0231 p_2=0,0341	92,1±4,0	90,3±11,4
ПОС, % долж.	109,3±6,0	101,7±2,1	107,6±3,2	101,6±3,2	103,2±4,7	89,1±6,8 p_2=0,0142	91,4±14,3
$МОС_{50}$, % долж.	106,9±6,6	91,4±5,9	95,2±6,7	100,0±15,1	87,1±7,3	68,2±5,0 p=0,0022	65,6±12,0 p=0,0055
$МОС_{75}$, % долж.	99,2±9,0	67,2±3,1 p=0,0009	77,9±6,1 p=0,0486 p_8=0,0301	62,1±5,0 p=0,0002 p_2=0,0428	87,1±7,3 p=0,0131	49,8±5,1 p=0,0037 p_2=0,0303	60,3±13,2 p=0,0394
$СОС_{25-75}$, % долж.	106,5±7,1	83,8±3,1 p=0,0025	94,0±6,2	81,6±4,3 p=0,0026	83,6±7,1 p=0,0291	65,4±5,5 p=0,0028 p_2=0,0296	67,1±13,0 p=0,0130
$\Delta ОФВ_{1\ \beta 2\text{-агонист}}$, %	5,4 [2,1; 6,42]	3,5 [0,9; 7,32]	4,0 [0,01; 7,8]	3,6 [1,0; 7,5]	2,6 [1,0; 6,3]	2,0 [2,5; 9,8]	1,46 [0,01; 4,0] p=0,0435

При сравнении бронхиального сопротивления и параметров воздухонаполненности лёгких, полученных методом бодиплетизмографии, статистически значимой разницы не выявлено (табл. 3).

Ни в одной из групп больных саркоидозом не выявлено и изменений диффузионной способности легких и объемов, измеренных методом разведения гелия (табл. 4).

По данным КТ-денситоволюметрии, по всем инспираторным показателям определилась статистически значимая разница между группами пациентов с саркоидозом (табл. 5). Группа А значимо отличалась в сторону увеличения от общей группы саркоидоза по показателям ИВп, ИВл, $ИВ_2$; от группы 3 в сторону увеличения по показателям ИВп, ИВл, $ИВ_2$, ИОп, $ИО_2$ и в сторону уменьшения по ИНл, $ИН_2$; и от группы 5 в сторону уменьшения по показателям ИНл, $ИН_2$. Группа В значимо отличалась в сторону уменьшения от контрольной группы по показателям ИВп, ИВл, $ИВ_2$, ИОп, ИОл, $ИО_2$; от группы А по показателям ИВп, $ИВ_2$, ИОп, ИОл, $ИО_2$, ИИп, ИИл, $ИИ_2$; от группы 1 по показателям ИВп, $ИВ_2$; от группы 3 по показателям ИНп, $ИН_2$; от группы 5 по показателям ИНп, ИНл, $ИН_2$; в сторону увеличения от контрольной группы по показателям ИСп, $ИС_2$. Группа С имела статистически значимые различия с группой А в сторону увеличения по показателям ИНп, $ИН_2$, в сторону уменьшения по показателям ИИп, ИИл, $ИИ_2$; с группой В в сторону

увеличения по показателям ИНл, $ИН_2$. Группа D в сторону уменьшения достоверно отличалась от группы А по показателям ИВп, ИВл, $ИВ_2$, ИОп; ИИп, ИИл, $ИИ_2$; в сторону увеличения по показателям ИНп, ИНл, $ИН_2$; от группы В с сторону увеличения по показателям ИНл, $ИН_2$. Группа Е имела достоверные отличия с контрольной группой в сторону уменьшения по показателям ИВп, $ИВ_2$, $ИИ_2$; в сторону увеличения по показателям ИСп, ИСл, $ИС_2$, ИНп, ИНл, $ИН_2$; с группой А и группой 3 в сторону увеличения по показателям ИНп, ИНл, $ИН_2$; с группой В и группой 4 по показателям ИНл, $ИН_2$ в сторону увеличения (рис. 3).

При сравнении денситометрических показателей экспираторной фазы дыхания достоверно снижались по сравнению с контрольной группой следующие показатели: ЭОп в общей группе саркоидоза и в группе В; $ЭО_2$ в общей группе саркоидоза; ЭСп в общей, группе В и группе Е; $ЭС_2$ в общей и группе В; ЭНп в группе Е (табл. 6). Также выявлена и межгрупповая разница показателей: ЭВп в группе В был значимо ниже его значений в группе А. Показатели ЭОп в группе D были значимо ниже, чем в группах А и С. ЭОл был значимо ниже в группе D, чем в группе С. Показатели $ЭО_2$, ЭСп и $ЭС_2$ в группе D были значимо ниже показателей групп А, В, С. Показатели ЭНп, $ЭН_2$ группы А достоверно отличались в сторону уменьшения от группы 5. Показатели ЭНп, ЭНл, $ЭН_2$ группы С были достоверно выше, чем группы А, те же показатели группы D выше показателей групп А и В. ЭНп и $ЭН_2$ группы Е были выше, чем в группе А.

Таблица 3

Сравнительный анализ показателей бодиплетизмографии

Показатели (% долж.)	Контроль (n=21)	Общая гр. (n=101)	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа Е (n=7)
ОЕЛ	109,0 [87,0; 114,0]	109,0 [95,0; 123,0]	114,0 [102,5; 125,0]	114,0 [95,5; 123,0]	101,0 [92,0; 112,5]	100,0 [92,0; 120,5]	88,0 [83,0; 108,0]
ВГО	104,0 [91,0; 121,0]	105,0 [88,0; 129,0]	105,0 [84,5; 135,0]	102,0 [88,0; 122,0]	106,0 [91,0; 112,5]	98,0 [92,0; 132,5]	96,0 [93,0; 112,0]
ООЛ	108,0 [73,0; 134,0]	117,5 [98,0; 150,0]	115,0 [98,0; 147,5]	121,0 [98,0; 145,0]	110,5 [97,0; 124,5]	118,0 [104,0; 149,5]	102,0 [83,0; 137,0]
ООЛ/ОЕЛ	104,0 [75,0; 112,0]	109,0 [94,0; 126,0]	106,0 [92,5; 124,5]	111,6 [93,0; 120,5]	103,5 [93,5; 119,5]	116,0 [107,0; 125,0]	124,0 [88,0; 126,0]
ВГО/ОЕЛ	99,0 [85,0; 109,0]	98,0 [88,0; 112,0]	98,0 [81,5; 114,0]	94,0 [88,5; 106,5]	99,5 [90,0; 113,5]	101,0 [98,5; 108,0]	107,0 [97,0; 14,0]

Таблица 4

Сравнительный анализ показателей диффузионной способности и объемов лёгких

Показатели	Контроль (n=21)	Общая гр. (n=101)	Группа А (n=29)	Группа В (n=35)	Группа С (n=21)	Группа D (n=9)	Группа Е (n=7)
ERV-He, л	1,08 [0,9; 1,3]	0,8 [0.5; 1,1]	0,9 [0,3; 1,1]	0,5 [0,4; 0,7]	1,1 [1,0; 1,8]	0,9 [0,3; 1,8]	1,1 [0,5; 1,7]
TLC-He, %	97,0 [83,0; 105,0]	92,5 [82,0; 104,0]	96,0 [86,0; 107,5]	92,0 [85,0; 104,0]	87,0 [77,5; 101,0]	95,0 [82,0; 105,5]	86,0 [84,0; 100,0]
FRC-He, %	97,0 [92,0; 103,0]	86,0 [74,0; 106,0]	89,0 [73,0; 106,0]	83,0 [71,5; 102,5]	98,0 [79,0; 109,0]	84,5 [75,0; 111,5]	85,0 [78,0; 86,0]
RV-He, %	87,0 [87,0; 97,0]	84,0 [68,0; 103,0]	85,0 [69,5; 105,5]	91,0 [71,5; 103,5]	82,0 [68,5; 99,5]	87,0 [62,5; 99,5]	71,0 [68,0; 82,0]
RV/TLC-He, %	82,0 [79,0; 89,0]	88,5 [75,0; 108,0]	86,5 [73,0; 109,0]	98,0 [76,0; 109,5]	89,0 [76,0; 105,5]	83,5 [75,5; 102,0]	85,0 [78,0; 97,0]
DLCO, %	95,0 [92,0; 101,0]	97,0 [85,0; 106,0]	102,0 [86,0; 110,0]	97,0 [85,0; 103,0]	88,0 [84,0; 101,5]	101,5 [88,5; 104,0]	96,0 [94,0; 103,0]
KCO TLCO, %	93,0 [89,0; 104,0]	103,0 [93,5; 117.0]	102,5 [84,0; 119.5]	101,5 [94,5; 117.5]	104,0 [93,0; 116.0]	102,0 [93,5; 110.0]	110,0 [103,0; 112,0]
VA, л	5,4 [5,1; 5,9]	5,0 [4,1; 6,3]	5,2 [4,4; 6,2]	5,0 [4,1; 6,2]	4,8 [4,1; 6,5]	5,3 [4,0; 7,2]	5,6 [4,0; 7,6]

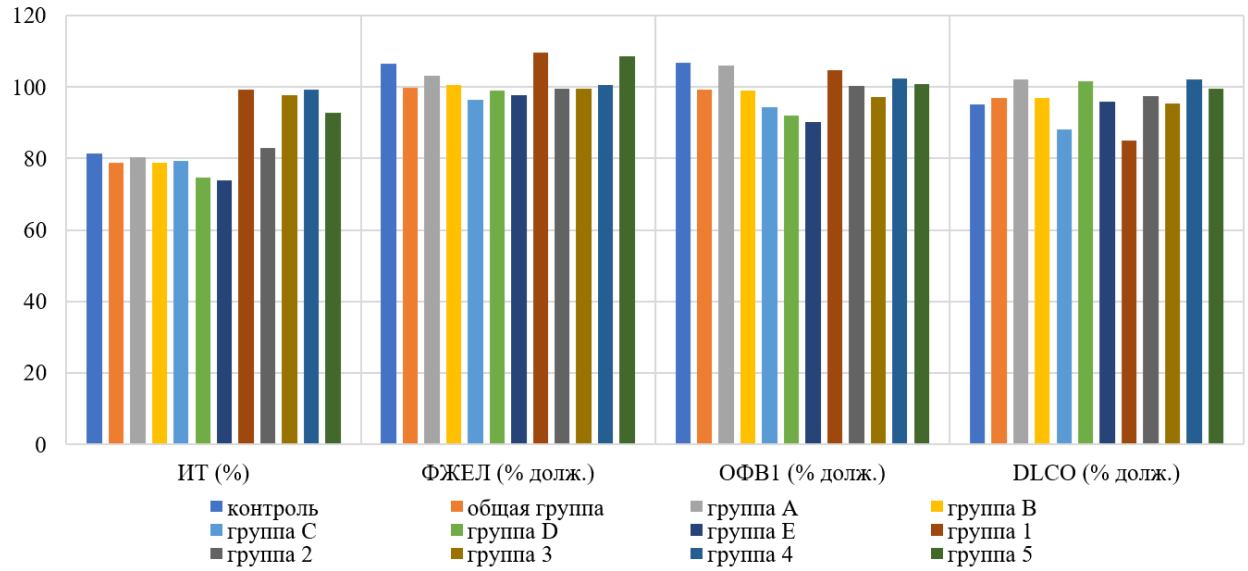


Рис. 1. Средние значения показателей функции внешнего дыхания.

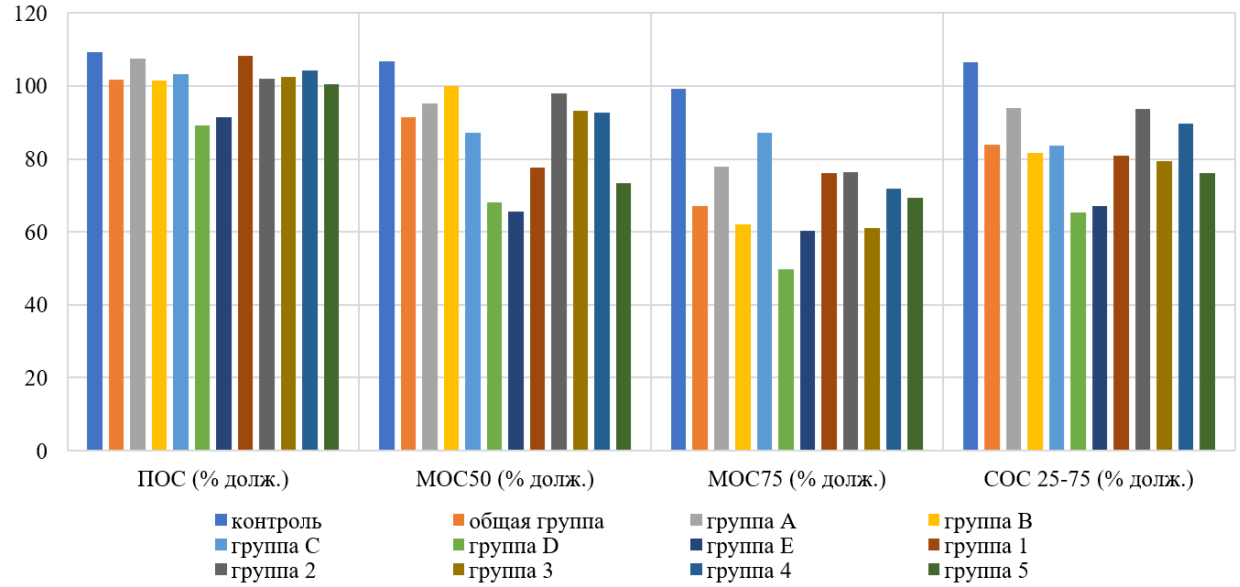


Рис. 2. Средние значения показателей функции внешнего дыхания.

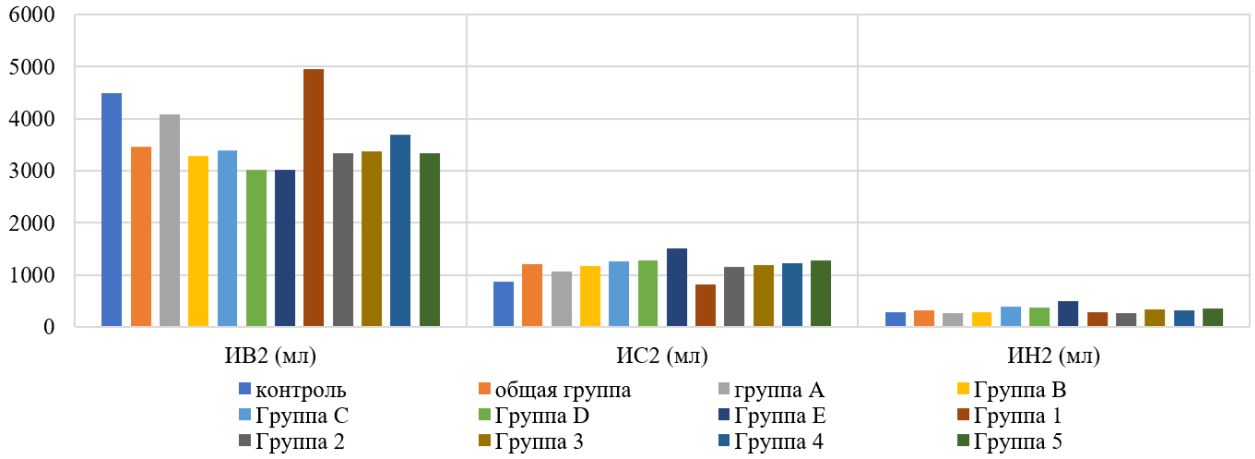


Рис. 3. Средние значения показателей КТ-денситоволюметрии.

Таблица 5

Сравнительный анализ инспираторных денситометрических показателей

Показатели	Контроль (n=21)	Общая гр. (n=101)	Группа A (n=29)	Группа B (n=35)	Группа C (n=21)	Группа D (n=9)	Группа E (n=7)
ИВп (мл)	2402,5±168,6	1824,3±71,8 p=0,0012	2160,7±135,9 p_1=0,0284 p_8=0,0171	1740,2±120,8 p=0,0019 p_2=0,0238 p_6=0,0363	1783,1±126,5	1593,0±139,4 p_2=0,0432	1580,9±392,2 p=0,034
ИВл (мл)	2078,8±162,2	1628,8±65,1 p=0,0057	1930,3±125,0 p_1=0,0308 p_8=0,0219	1533,5±110,0 p=0,0057	1610,3±118,4	1418,5±132,3 p_2=0,0478	1444,4±353,6
$ИВ_2$ (мл)	4483,9±329,4	3456,0±135,6 p=0,0024	4091,0±258,4 p_1=0,0287 p_8=0,019	3282,3±228,9 p=0,0033 p_2=0,0198 p_6=0,0494	3393,4±242,0	3011,5±268,9 p_2=0,0435	3025,3±733,7 p=0,0492
ИОп (мл)	2848,0±152,4	2460,1±58,6 p=0,0086	2687,1±98,4 p_8=0,0476	2382,5±102,3 p=0,0110 p_2=0,038	2466,6±125,4	2263,9±152,7 p_2=0,0457	2389,4±299,3
ИОл(мл)	2506,6±148,3	2170,8±55,8 p=0,0172	2376,0±100,5	2075,9±95,9 p=0,0136 p_2=0,0354 p_6=0,0499	2196,1±113,7	2023,5±169,3	2144,7±297,2
$ИО_2$ (мл)	5352,9±300,0	4630,9±113,3 p=0,0116	5063,1±197,6 p_8=0,0427	4458,5±197,0 p=0,0120 p_2=0,0356	4662,4±237,2	4287,4±319,4	4534,1±580,2
ИСп (мл)	445,0±39,5	641,6±33,3 p=0,0111	556,5±75,0	633,8±52,5 p=0,0158	683,4±58,3	671,0±74,1	808,4±146,7 p=0,0024
ИСл (мл)	424,6±35,3	661,9±77,4	500,2±68,6	550,2±44,4	1062,5±331,6	605,1±77,0	700,0±159,5 p=0,0183
$ИС_2$ (мл)	869,5±74,0	1199,7±63,2 p=0,0243	1056,7±143,1	1176,2±95,3 p=0,0308	1269,2±114,7	1276,1±149,5	1508,4±297,6 p=0,0057
ИНп (мл)	146,1±9,0	194,2±21,2	208,7±69,1	154,4±6,0 p_8=0,0384 p_{10}=0,0010	209,1±14,9 p_2=0,0002	204,4±23,6 p_2=0,0045	274,6±73,5 p=0,0078 p_2=0,0010 p_8=0,0044
ИНл (мл)	132,7±5,6	153,0±6,9	130,8±7,0 p_8=0,0325 p_{10}=0,0101	136,5±4,8 p_{10}=0,0060	184,3±15,5 p_1=0,0012 p_3=0,0008	169,1±18,4 p_2=0,0245 p_3=0,0177	224,0±66,4 p=0,0274 p_1=0,0227 p_2=0,0101 p_3=0,0061 p_8=0,0303 p_9=0,0202
$ИН_2$ (мл)	278,8±13,7	326,4±14,7	269,6±15,4 p_8=0,0081 p_{10}=0,0034	291,0±10,6 p_8=0,0438 p_{10}=0,0024	394,3±30,1 p_2=0,0002 p_3=0,0003	373,5±41,5 p_2=0,0070 p_3=0,0075	498,6±139,9 p=0,0138 p_1=0,0098 p_2=0,0034 p_3=0,0024 p_8=0,0114 p_9=0,0088
ИИп (%)	0,90 [0,80; 0,90]	0,70 [0,60; 0,90] p=0,0022	0,86 [0,79; 0,89]	0,74 [0,63; 0,86] p_2=0,0065	0,73 [0,66; 0,81] p_2=0,0001	0,68 [0,63; 0,75] p_2=0,0121	0,64 [0,48; 0,78]
ИИл (%)	0,80 [0,80; 0,90]	0,80 [0,61; 0,94]	0,85 [0,79; 0,90]	0,76 [0,62; 0,84] p_2=0,0046	0,73 [0,68; 0,81] p_2=0,0007	0,67 [0,63; 0,77] p_2=0,0097	0,72 [0,53; 0,77]
$ИИ_2$ (%)	0,90 [0,80; 0,90]	0,80 [0,63; 0,92] p=0,0034	0,85 [0,79; 0,88]	0,75 [0,63; 0,86] p=0,0062 p_2=0,0137	0,72 [0,67; 0,81] p_2=0,0214	0,68 [0,63; 0,76] p_2=0,0198	0,68 [0,50; 0,78] p=0,0114

Таблица 6

Сравнительный анализ экспираторных денситометрических показателей

Показатели	Контроль (n=21)	Общая гр. (n=101)	Группа A (n=29)	Группа B (n=35)	Группа C (n=21)	Группа D (n=9)	Группа E (n=7)
ЭВп, мл	86,0 [41,0; 202,0]	51,0 [10,5; 116,0]	69,0 [10,0; 148,0]	34,0 [13,0; 106,0] p_2=0,0220	66,0 [23,0; 96,0]	14,5 [2,0; 122,0]	89,0 [8,0; 319,0]
ЭВл, мл	53,0 [11,0; 122,0]	27,0 [6,0; 90,0]	30,0 [5,5; 134,0]	28,5 [7,0; 89,0]	54,0 [14,0; 98,0]	11,0 [2,0; 44,0]	20,0 [4,0; 201,0]
$ЭВ_2$, мл	143,0 [69,0; 339,5]	85,0 [16,5; 224,0]	99,0 [15,0; 343,0]	52,0 [19,5; 158,5]	134,0 [33,0; 193,0]	28,0 [3,5; 156,5]	149,0 [11,0; 500,5]
ЭОп, мл	1323,5±304,22	788,2±35,9 p=0,001	888,9±66,1	781,9±56,9 p=0,0316	786,4±63,9	537,4±96,9 p_2=0,0143 p_4=0,0472	879,1±200,9
ЭОл, мл	769,0±80,3	788,2±35,9 p=0,001	936,8±248,1	649,9±48,6	683,9±59,4	457,3±72,6 p_4=0,0428	742,4±199,9
$ЭО_2$, мл	1780,1±163,1	1451,8±66,5 p=0,0458	1587,6±125,5	1460,2±101,0	1470,24±120,6	994,6±167,6 p_2=0,0264 p_3=0,0464 p_4=0,0410	1622,7±399,7
ОВп, %	0,05 [0,03; 0,07]	0,04 [0,01;0,11]	0,04 [0,02; 0,11]	0,04 [0,01; 0,06]	0,04 [0,02; 0,05]	0,06 [0,01; 0,12]	0,15 [0,01; 0,22]
ОВл, %	0,04 [0,02; 0,06]	0,04 [0,01; 0,09]	0,04 [0,01; 0,09]	0,03 [0,02; 0,06]	0,03 [0,01; 0,08]	0,02 [0,01; 0,05]	0,16 [0,05; 0,25]
$ОВ_2$, %	0,04 [0,02; 0,07]	0,03 [0,02;0,08]	0,03 [0,02; 0,10]	0,03 [0,02; 0,07]	0,03 [0,02; 0,05]	0,05 [0,01; 0,07]	0,13 [0,11; 0,23]
ЭСп, мл	889,1±66,1	695,5±26,3 p=0,0038	767,6±47,9	723,0±41,9 p=0,0302	715,6±55,7	478,9±79,6 p_2=0,0069 p_3=0,0145 p_4=0,0294	627,6±86,6 p=0,0443 p_6=0,0375
ЭСл, мл	704,0±66,5	644,4±71,6	616,6±45,8	770,1±194,5	618,7±51,4	435,9±183,2	564,1±105,1
$ЭС_2$, мл	1593,0±130,3	1273,9±49,3 p=0,0014	1384,1±92,7	1306,5±77,7 p=0,0490	1334,3±105,5	914,8±142,3 p_2=0,0198 p_3=0,0321 p_4=0,0384	1191,7±188,7
ЭНп, мл	330,3±23,5	393,8±15,0	337,3±24,0 p_{10}=0,0352	365,5±23,7	438,3±26,1 p_2=0,7090	497,9±63,6 p_2=0,0072 p_3=0,0276	473,6±80,4 p=0,0269 p_2=0,0352
ЭНл, мл	336,7±26,1	352,8±13,8	317,1±20,8	326,6±20,2	384,3±25,5 p_2=0.0450	430,3±61,8 p_2=0,0323 p_3=0,0495	425,1±92,1
$ЭН_2$, мл	667,0±48,7	738,0±29,1	626,4±47,2 p_{10}=0,0380	691,3±42,9	822,6±50,7 p_2=0,0075	928,1±124,5 p_2=0,0098 p_3=0,0326	898,7±171,9 p_2=0,0380
ЭИп, %	0,09 [0,05; 0,18]	0,07 [0,03; 0,30]	0,09 [0,05; 0,12]	0,04 [0,03; 0,11]	0.09 [0.03; 0.12]	0,04 [0,01; 0,17]	0,08 [0,01; 0,31]
ЭИл, %	0,09 [0,04; 0,13]	0,05 [0,02; 0,12]	0,05 [0,01; 0,16]	0,05 [0,02; 0,08]	0,08 [0,03; 0,13]	0,03 [0,01; 0,05]	0,03 [0,01; 0,05]
$ЭИ_2$, %	0,09 [0,04; 0,16]	0,06 [0,02; 0,13]	0,08 [0,04; 0,80]	0,04 [0,03; 0,12]	0,09 [0,04; 0,11]	0,02 [0,01; 0,13]	0,07 [0,01; 0,27]

При корреляционном анализе в группе А установлено наличие достоверных связей между показателями воздухонаполненности легких и проходимости бронхов, полученных при спирографии, бодиплетизмографии и диффузиометрии, с показателями КТ-денситоволюметрии. Показатель $ИВ_2$ с высокой достоверностью коррелировал с ФЖЕЛ (r=0,4; p=0,0455) и $ОФВ_1$ (r=0,4; p=0,0368), $ИО_2$ с ФЖЕЛ (r=0,39; p=0,0489) и $ОФВ_1$ (r=0,4; p=0,0404). У показателей $ЭО_2$ и $ЭН_2$ определены достоверные связи с ИТ (соответственно, r=-0,44; p=0,0226 и r=0,45; p=0,0179), $МОС_{50}$ (соответственно, r=-0,54; p=0,0033 и r=0,41; p=0,0337) и $СОС_{25-75}$ (соответственно, r=-0,46; p=0,0154 и r=0,38; p=0,0477). У $ЭВ_2$ установлена достоверная отрицательная связь с ИТ. $ЭС_2$ отрицательно коррелировал с показателями $МОС_{50}$ (r=-0,56; p=0,0026) и $СОС_{25-75}$ (r=-0,46; p=0,0159). У показателя $ЭИ_2$ выявлены достоверные отрицательные связи с ИТ (Rs=-0,49; p=0,0157) и $МОС_{50}$ (Rs=-0,45; p=0,0269). $ОВ_2$ положительно коррелировал с ФЖЕЛ (r=0,45; p=0,0466).

Выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между параметрами бодиплетизмографии и КТ у пациентов группы А: $ИВ_2$ и RV/TLC (r=-0,44; p=0,0209), $ИО_2$ и RV/TLC (r=-0,52; p=0,0053). В группе В также установлено наличие достоверных связей между показателями воздухонаполненности легких и проходимости бронхов, полученных при спирографии и бодиплетизмографии, с показателями КТ-денситоволюметрии: $ИВ_2$ достоверно коррелировал с ФЖЕЛ (r=0,46; p=0,0114), $ИО_2$ с ПОС (r=0,39; p=0,0339). Достоверные отрицательные и положительные корреляции определены между $ЭВ_2$ и ИТ (Rs=-0,68; p<0,0001), $ЭВ_2$ и $МОС_{75}$ (Rs=-0,59; p=0,0006), $ЭВ_2$ и $СОС_{25-75}$ (Rs=-0,72; p<0,0001); $ЭО_2$ и ИТ (r=-0,75; p<0,0001), $ЭО_2$ и $МОС_{75}$ (r=-0,51; p=0,004), $ЭО_2$ и $СОС_{25-75}$ (r=-0,58; p=0,0007); $ЭС_2$ и ИТ (r=-0,7; p<0,0001), $ЭС_2$ и $МОС_{75}$ (r=-0,48; p=0,0067), $ЭС_2$ и $СОС_{25-75}$ (r=-0,56; p=0,0013); $ЭН_2$ и ИТ (r=0,48; p=0,0070), $ЭН_2$ и $МОС_{75}$ (r=0,47; p=0,0092), $ЭН_2$ и $СОС_{25-75}$ (r=0,47; p=0,0089); $ЭИ_2$ и ИТ (Rs=-0,6; p=0,0006), $ЭИ_2$ и $МОС_{75}$ (Rs=-0,57; p=0,0016), $ЭИ_2$ и $СОС_{25-75}$ (Rs=-0,69; p=0,0001); $ОВ_2$ и ИТ (Rs=-0,57; p=0,0038), $ОВ_2$ и $МОС_{50}$ (Rs=-0,53; p=0,0083), $ОВ_2$ и $СОС_{25-75}$ (Rs=-0,64; p=0,0008).

Положительные корреляционные взаимосвязи определены между параметрами вентиляционной функции лёгких и показателями КТ-денситометрии у пациентов из группы С: $ИО_2$ и $МОС_{75}$ (r=0,54; p=0,0208), $ИО_2$ и $СОС_{25-75}$ (r=0,47; p=0,0095). В группе С найдены положительные корреляционные взаимосвязи также между КСО, характеризующим диффузионную способность лёгких, и показателями КТ-денситоволюметрии: $ИО_2$ (r=0,46; p=0,0456) и $ЭС_2$ (r=0,46; p=0,0469). Диффузиометрический показатель альвеолярного объема прямо коррелировал с $ИВ_2$ (r=0,50; p=0,0297) и $ИО_2$ (r=0,48; p=0,0383).

Корреляционные связи в группах D и E не оценены в связи с малыми выборками.

Обсуждение результатов исследования

Значения показателей количественной КТ органов грудной клетки, определённые новым методом КТ-денситоволюметрии, отличались от контрольной группы здоровых лиц в общей группе больных саркоидозом, в группах по классификации J.G.Scadding [9] и группах, объединённых по рентгенологическим паттернам. Также выявлены и межгрупповые статистически значимые различия. При этом если радиометрические показатели в рентгеноморфологических группах, как правило, последовательно возрастали или уменьшались в зависимости от объёма выявленных изменений, то в группах по J.G.Scadding не всегда прослеживались последовательные тенденции в зависимости от стадии. Это 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 без учёта объёма поражения и имеет более обобщённое значение в отношении характерных для саркоидоза рентгенологических паттернов, хотя из полученных данных не ясно, какой из паттернов вносит наибольший вклад [10, 16]. Деление пациентов на группы, согласно сочетаниям рентгенологических признаков болезни, позволило выявить достоверную межгрупповую разницу показателей спирографии, чего не удалось классификации J.G.Scadding. Это подтверждает диагностическую значимость определения степени тяжести, соответствующей объёму патологических изменений в органе, а не «условной» стадии заболевания. Следовательно, количественная КТ-денситоволюметрия может использоваться для определения степени тяжести заболевания, но необходима дальнейшая работа по стандартизации количественных значений показателей плотности легочной ткани.

Мы обнаружили, что радиометрические данные различались как в левом, так и в правом легком, при этом большая часть статистически значимых различий в группах, основанных на классификации J.G. Scadding, обусловлена стадиями II и IV [16], а в группах, основанных на рентгеносемиотике, разница определялась объёмом изменений в группах А, В и Е. По инспираторным показателям верхнего диапазона плотности (от -850 HU и ниже) в обоих случаях стратификации выявилась тенденция к снижению значений в зависимости от объёма изменений и стадии заболевания по J.G.Scadding, как и к увеличению по показателям среднего (от -850 до - 650 HU) и нижнего (от -650 до 0 HU) диапазонов плотности, но в случае деления по J.G.Scadding достоверные различия определялись только с контрольной группой и общей группой саркоидоза, а в группах по рентгенологическим паттернам определялись ещё и межгрупповые различия, в том числе и в сравнении с группами J.G.Scadding. Увеличение объёма плотных структур влечёт за собой уменьшение объёма лёгких на высоте вдоха за счёт снижения

эластичности лёгочной ткани, что объясняет рестриктивный тип нарушения вентиляции. Последовательных тенденций у этих же показателей в экспираторную фазу не наблюдалось. На КТ-плотность лёгких могут влиять несколько физиологических факторов, при этом объем легких является основным фактором, влияющим на воспроизводимость как визуальных, так и количественных изменений. Плотность легких в индивидуальном порядке может варьироваться на 80–100 единиц Хаунсфилда (HU) от полного вдоха до конца выдоха [7].

Показатели среднего и нижнего диапазонов плотности, отображающие количественное увеличение объёма патологических малоаэрируемых и неаэрируемых изменений в лёгких согласно комбинации рентгенологических паттернов и степени поражения анатомических структур, диагностически значимы, на наш взгляд, только в инспираторную фазу, так как в средний диапазон входит объём нормальной лёгочной ткани и патологические структуры, сходные по денситометрическим показателям, например, малоинтенсивные очаговые уплотнения или изменения по типу «матового стекла», тогда как в экспираторную фазу плотность нормальной лёгочной ткани физиологически увеличивается за счёт гиповентиляции и может некорректно отображать недостоверное увеличение объёма патологических структур.

Нами были обнаружены также и корреляционные связи между денситоволюметрическими 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. Главными преимуществами радиометрического анализа являются автоматизированная вычислительная эффективность, быстрота исполнения, воспроизводимость, операторонезависимость, что расширяет возможности использования этих методов в клинических условиях.

Заключение

Оценка характера поражения исследуемого органа патологическим процессом – основная задача врача-рентгенолога, поскольку позволяет индивидуализировать и рационализировать последующее ведение пациента. Разработанный несколько десятилетий назад принцип классификации по J.G.Scadding не отражает реальное состояние поражённых саркоидозом органов дыхания, его эффективность в настоящее время значительно ниже, чем в момент создания по причине ограниченной чувствительности в определении распространённости и степени тяжести патологического процесса. Метод количественной оценки данных – КТ-денситоволюметрия – определил диагностическую разницу между подходами к стратификации пациентов с лёгочным саркоидозом, подтвердил большую клиническую значимость распределения пациентов в группы по сочетанию рентгенологических паттернов, но единой классификации, основанной на качественных характеристиках интерстициальных изменений при КТ в настоящее время не разработано, что представляет собой перспективное направление для дальнейших исследований.

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. Castro M.D.C., Pereira C.A.C., Soares M.R. Prognostic features of sarcoidosis course in a Brazilian cohort // J. Bras. Pneumol. 2022. Vol.48, Iss.1. Article number: e20210366. https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210366

2. 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

3. Neville E., Walker A.N., James D.G. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis an analysis of 818 patients // Q. J. Med. 1983. Vol.52, Iss.208. P.525–533. PMID: 6657915

4. Walsh S.L., Wells A.U., Sverzellati N., Keir G.J., Calandriello L., Antoniou K.M. An integrated clinicoradiological 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. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., Greaves M.S., Hansell D.M., Harrison N.K., Hirani N., Hubbard R., Lake F., Millar A.B., Wallace W.A., Wells A.U., Whyte M.K., Wilsher M.L.; British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society // Thorax. 2008. Vol.63, Suppl.5. P.v1–v58. https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691

6. Beigelman-Aubry C., Hill C., Guibal A., Savatovsky J., Grenier P.A. Multi-detector row CT and postprocessing techniques in the assessment of diffuse lung disease // Radiographics. 2005. Vol.25, Iss.6. P.1639–1652. https://doi.org/10.1148/rg.256055037

7. Hansell D.M., Goldin J.G., King T.E. Jr, Lynch D.A., Richeldi L., Wells A.U. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society // Lancet Respir. Med. 2015. Vol.3, Iss.6. P.483–496. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00096-X

8. 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

9. 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

10. 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

11. Леншин А.В., Игнатьева 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. EDN: OMJNYU. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-8-20

12. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: основные положения проекта федеральных клинических рекомендаций // Терапия. 2019. №5. С.20–26. EDN:NXCGQZ. https://doi.org/10.18565/therapy.2019.5.20-26

13. 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

14. 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

15. 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

16. Игнатьева Е.А., Ильин А.В., Перельман Ю.М. Диагностика лёгочного саркоидоза методом компьютерно-томографической денситоволюметрии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.49–62. EDN: SSHCUV. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-49-62

REFERENCES

1. Castro M.D.C., Pereira C.A.C., Soares M.R. Prognostic features of sarcoidosis course in a Brazilian cohort. *J. Bras. Pneumol.* 2022; 48(1):e20210366. https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20210366

2. 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

3. Neville E., Walker A.N., James D.G. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis an analysis of 818 patients. *Q. J. Med.* 1983; 52(208):525–533. PMID: 6657915

4.Walsh S.L., Wells A.U., Sverzellati N., Keir G.J., Calandriello L., Antoniou K.M. An integrated clinicoradiological 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. Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., Greaves M.S., Hansell D.M., Harrison N.K., Hirani N., Hubbard R., Lake F., Millar A.B., Wallace W.A., Wells A.U., Whyte M.K., Wilsher M.L.; British Thoracic Society Interstitial Lung Disease Guideline Group, British Thoracic Society Standards of Care Committee; Thoracic Society of Australia; New Zealand Thoracic Society; Irish Thoracic Society. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63(Suppl. 5):v1–v58. https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691

6. Beigelman-Aubry C., Hill C., Guibal A., Savatovsky J., Grenier P.A. Multi-detector row CT and postprocessing techniques in the assessment of diffuse lung disease. *Radiographics* 2005; 25(6):1639–1652. https://doi.org/10.1148/rg.256055037

7. Hansell D.M., Goldin J.G., King T.E. Jr, Lynch D.A., Richeldi L., Wells A.U. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet*

Respir. Med. 2015; 3(6):483–496. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00096-X

8. 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

9. 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

10. 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

11. Lenshin A.V., Ignat'eva E.A., Il'in A.V., Perelman J.M. [To the question of reforming the classification of thoracic sarcoidosis]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ=Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2004; (79): 8–20 (in Russian). https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-8-20

12. 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

13. 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

14. 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

15. 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

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

Информация об авторах:

Елена Александровна Игнатьева, 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: e-mail: ignatyevalena6618@gmail.com

Поступила 19.08.2022
Принята к печати 31.08.2022

Received August 19, 2022
Accepted August 31, 2022

УДК 615.8:616-08-07]578.834.1″COVID-19″

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-78-83

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ОГРАНИЧЕНИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЗДОРОВЬЯ ПРИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ COVID-19

Л.Ш.Дудченко, В.И.Мизин, П.Е.Григорьев, Е.А.Соловьева

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКИ) потребовало перестройки всех звеньев оказания специализированной медицинской помощи, в том числе и этапов медицинской реабилитации. Организация медицинской реабилитации пациентов с НКИ находится в процессе активного формирования. Для объективной оценки санаторно-курортной реабилитации необходимо использовать критерии Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ). **Цель.** Разработать набор доменов МКФ на период санаторно-курортной медицинской реабилитации больных после НКИ для оценки исходного состояния и результатов реабилитации. **Материалы и методы.** Всем больным при поступлении и при выписке проводилось клиническое, лабораторное, функциональное обследование. Медицинская реабилитация осуществлялась в условиях санаторно-курортного учреждения на климатическом курорте. **Результаты.** Набор доменов МКФ должен отвечать целям и задачам каждого конкретного этапа реабилитации. Разработан набор доменов МКФ для больных, поступающих на санаторно-курортную реабилитацию после НКИ. Домены наполнены параметрами клинического, функционального и лабораторного обследования. **Заключение.** Разработанная методология может быть использована для оценки эффективности санаторно-курортной медицинской реабилитации больных после НКИ.

Ключевые слова: COVID-19, санаторно-курортная медицинская реабилитация, Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья.

APPLICATION OF INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH IN MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS AFTER COVID-19

L.Sh.Dudchenko, V.I.Mizin, P.E.Grigoriev, E.A.Solovyova

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

SUMMARY. Introduction. The spread of the novel coronavirus infection COVID-19 required the restructuring of all links in the provision of specialized medical care, including the stages of medical rehabilitation. The organization of medical rehabilitation of patients with COVID-19 is in the process of active formation. For an objective assessment of a health-resort rehabilitation, it is necessary to use the criteria of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). **Aim.** To develop a set of ICF domains for the period of health-resort medical rehabilitation of patients after COVID-19 to assess the initial state and rehabilitation results. **Materials and methods.** Clinical, laboratory, functional examination was carried out for all patients upon admission and discharge. Medical rehabilitation was carried out in the conditions of a climatic health-resort institution. **Results.** The set of ICF domains should meet the goals and objectives of

Контактная информация
Лейла Шамилевна Дудченко, д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отделом пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3. E-mail: vistur@mail.ru

Correspondence should be addressed to
Leyla Sh. Dudchenko, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Research Department of Pulmonology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation. E-mail: vistur@mail.ru

Для цитирования:
Дудченко Л.Ш., Мизин В.И., Григорьев П.Е., Соловьева Е.А. Применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при медицинской реабилитации больных после COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.78–83. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-78-83

For citation:
Dudchenko L.Sh., Mizin V.I., Grigoriev P.E., Solovyova E.A. Application of International Classification of Functioning, Disability and Health in medical rehabilitation of patients after COVID-19. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):78–83 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-78-83

each stage of rehabilitation. A set of ICF domains has been developed for patients entering health-resort rehabilitation after the COVID-19. Domains are filled with parameters of clinical, functional and laboratory examination. **Conclusion.** The developed methodology can be used to assess the effectiveness of health-resort medical rehabilitation of patients after COVID-19.

Key words: COVID-19, health resort medical rehabilitation, International Classification of Functioning, Disability and Health.

Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (НКИ) потребовало оперативного решения задач, связанных с установлением особенностей ее клинических проявлений, определением порядков лечения, диагностики, системы профилактики и вакцинации населения, а также методов медицинской реабилитации лиц, перенесших COVID-19, учитывающих тяжесть и специфику течения заболевания [1, 2].

В связи с прогнозом быстрого нарастания удельного веса больных с инвалидностью, связанной с НКИ, эффективная медицинская реабилитация имеет решающее значение для оптимизации конечных результатов специализированной медицинской помощи. Задачи реабилитации после коронавирусной инфекции – как можно быстрее вернуть пациента к обычной жизни, социальной и трудовой деятельности [2, 3].

Определенную сложность в проведении реабилитационных мероприятий оказывает отсутствие достаточного объема научных исследований по данному направлению, так как COVID-19 является новым заболеванием, сведений о эпидемиологических особенностях, клиническом течении и лечении которого еще недостаточно. В связи с этим организация медицинской реабилитации пациентов с НКИ находится в процессе активного формирования, поскольку традиционные методы реабилитации, применяемые после перенесенных пневмоний или же иных респираторных заболеваний, могут быть недостаточно эффективными, а в определенных случаях и небезопасными [4, 5].

Реабилитация после НКИ, по мнению экспертов, должна быть выделена в отдельное направление в соматической реабилитации, ввиду особенности патологии, мультиморбидности постковидных проявлений и потребности в новых технологиях. Национальными медицинскими исследовательскими центрами ведется разработка новых (ранее не применявшихся) методов реабилитации с использованием современных медицинских технологий [2].

Важным является применение Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) как единого языка общения реабилитологов и специалистов по различным профилям в соответствии с «Порядком организации медицинской реабилитации взрослых», утвержденным приказом МЗ РФ от 31.07.2020 г. №788н. В клинических условиях МКФ используется для оценки функционального состояния организма, при постановке задач, планировании и мониторинге реабилитации, для измерения результатов реабилитации [6].

Данная работа посвящена разработке методологии использования МКФ для оценки эффективности медицинской реабилитации больных после COVID-19.

Цель работы – разработать набор доменов МКФ на период медицинской реабилитации больных после НКИ для оценки исходного состояния и результатов реабилитации.

Материалы и методы исследования

Всем больным при поступлении и при выписке проводилось клиническое, лабораторное и функциональное обследование. Функциональные исследования включали электрокардиограмму, спирограмму, 6-минутный шаговый тест. Применены опросники одышки (шкала одышки mMRC, транзиторный индекс одышки BDI/TDI, диаграмма цены кислорода OCD, шкала Борга, визуально-аналоговая шкала). Психологические тесты (шкала оценки усталости FAS, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, рейтинг состояния здоровья, оценка качества жизни по опросникам EQ-5D и SF-36) [3].

В процессе санаторно-курортной реабилитации применялись методы: климатотерапия на Южном берегу Крыма в соответствии с сезоном года; лечебное диетическое питание; медикаментозная терапия при необходимости; лечебная дыхательная гимнастика, терренкуры, различные методы респираторная терапии (дыхательные тренажеры, тренировки диафрагмального дыхания, высокочастотная осцилляция органов дыхания, гипоксически-гиперкапнические тренировки), массаж органов грудной клетки.

Результаты исследования и их обсуждение

В МКФ используются домены – практически и теоретически значимый набор взаимосвязанных физиологических функций, анатомических структур, действий, задач и сфер жизнедеятельности. МКФ включает несколько шкал: функции и структуры организма, активность и участие. Функции организма кодируются одним определителем, отражающим степень или величину нарушения. Нарушения оцениваются с помощью единой шкалы: 0 – нет проблем, 1 – легкие проблемы, 2 – умеренные проблемы, 3 – тяжелые проблемы, 4 – абсолютные проблемы [6].

Исходя из принципов применения МКФ, перед каждым курсом реабилитации определяется набор доменов, актуальных для данного этапа реабилитации, с точки зрения описания состояния пациента и с позиций возможного влияния реабилитационных программ на нарушенные функции на данном этапе. Исходя из накопленных за два года данных, нами был определен

актуальный набор доменов. Для оценки одного домена применялись от одного до нескольких измеряемых показателей, величина определителя рассчитывалась как среднее арифметическое. Все описательные клинические параметры, такие как характеристики кашля, мокроты, дыхания в легких, подвергались кодированию в баллах в рамках 5-ти градационной шкалы от 0 до 4 баллов, совпадающей со шкалой МКФ (изменения отсутствуют – 0 баллов, незначительные – 1 балл, умеренные – 2 балла, значительные – 3 балла и резко выраженные – 4 балла [7]. Разработан ряд количественных показателей обследования, которые в доступной литературе имели опубликованные градации выраженности отклонения от нормы, не менее 5 диапазонов. Использован ряд опросников, рекомендуемых Временными методическими рекомендациями по реабилитации больных после НКИ. Если опросники имели авторское разбиение на 5 диапазонов, они приравнивались к 5-ти балльной шкале МКФ. Если опросники не имели авторское разбиение на 5 диапазонов, но имели оценку в баллах (при числе баллов 10 и более), проводилось определение количественных значений согласно рекомендациям МКФ: «0 баллов» – отсутствие проблем – 0-4% от всего диапазона значений оценок по опроснику, «1» – легкие проблемы – 5-24%, «2» – умеренные проблемы – 25-49%, «3» – выраженные проблемы – 50-95% и «4» – абсолютные проблемы – 96-100%.

В предыдущих наших публикациях мы последовательно представляли разрабатываемую в «АНИИ им. И.М. Сеченова» (г. Ялта) методологию использования МКФ при патологии кардио-респираторной системы, у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких [8–11]. К предложенной ранее методологии, в связи с особенностями реабилитации больных после НКИ, внесены дополнения. Предлагается следующая методика оценки функционального состояния пациента в процессе реабилитации. По каждому домену МКФ даны ссылки на источники, в которых опубликованы составные части оценок, а также дополнения с описанием новых составных частей оценок.

Домен b280 «Ощущение боли», оценка включает: а) жалобы (на головную боль, на боль в области сердца, на боль в левом плече, на боль в груди при кашле и дыхании) [8–11]; б) субшкалу боли (СБ) SF-36 [8–11]; в) визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) болевых ощущений (0 баллов – отсутствие проблем – 0-4% от всего диапазона ВАШ, «1» – легкие проблемы – 5-24%, «2» – умеренные проблемы – 25-49%, «3» – выраженные проблемы – 50-95% и «4» – абсолютные проблемы – 96-100%).

Домен b410 «Функции сердца», оценка включает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и недостаточность коронарного кровотока – функциональный класс (ФК) [8–10].

Домен b420 «Функции артериального давления», оценка включает систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и пульсовое (ПАД) артериальное давление крови [8–10].

Домен b430 «Функции системы крови», оценка включает количество эритроцитов, содержание гемоглобина в крови, цветовой показатель крови, протромбиновый индекс, фибриноген крови и сатурацию артериальной крови кислородом SpO_2 [8–10].

Домен b4402 «Функции, связанные с объемом расширения легких при дыхании», оценка включает: а) объем форсированного выдоха ($ОФВ_1$) и форсированный объем жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [8–10]; б) пиковую скорость выдоха (ПОС) и емкость вдоха (ЕВ): 0 баллов при 91-100% показателя спирографии, 1 балл при 81-90%, 2 балла при 51-80%, 3 балла при 31-50%, 4 балла при менее 30% показателя.

Домен b4408 «Функции дыхания другие, уточненные», оценка включает выраженность и частоту приступов удушья, использование бронхолитиков короткого действия для скорой помощи, характер дыхания и перкуторного звука, характеристики сухих и влажных хрипов [9, 10].

Домен b450 «Дополнительные дыхательные функции», оценка включает характеристики кашля и мокроты [9, 10].

Домен b4550 «Переносимость физической нагрузки», оценка включает: а) 6-ти минутный тест шаговой ходьбы (6МТХ), физическую активность днем, субшкалы ролевой физической активности (РФА) и физической активности (ФА) SF-36 [9–11].

Домен b4551 «Аэробный резерв», оценка включает: а) пробу с задержкой дыхания на выдохе – пробу Генчи, шкалу mMRC [8–10]; б) диаграмму цены кислорода: 0 баллов МКФ при 96-100% шкалы, 1 балл при 50-95%, 2 баллов при 25-49%, 3 балла при 5-24%, 4 балла при 0-4% шкалы; в) индекс одышки BDI/TDI: 0 баллов МКФ при 12 баллах индекса, 1 балл при 9-11 баллах, 2 балла при 6-8 баллах, 3 балла при 3-5 баллах, 4 балла при менее 3 баллов индекса.

Домен b4552 «Утомляемость», оценка включает: а) жалобы на утомляемость [8–10]; б) шкалу оценки усталости FAS: 0 баллов МКФ при 10 баллах шкалы, 1 балл при 11-20, 2 балла при 21-30, 3 балла при 31-40, 4 балла при 41-50 баллах шкалы.

Домен b460 «Ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной систем» включает описание одышки [9, 10].

Домен d230 «Выполнение повседневного распорядка», оценка включает а) субшкалу жизнеспособности (СЖ) SF-36: 0 баллов МКФ при 96-100 баллах СЖ, 1 балл при 50-95, 2 балла при 25-49, 3 балла при 5-24, 4 балла при 0-4 баллах субшкалы.

Домен d240 «Преодоление стресса и других психологических нагрузок», оценка включает: а) субшкалу ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) SF-36, уровень психологического стресса – тест Л.Ридер (ТР), уровень реактивной (ситуационной) тре-

вожности – шкала СТ теста Спилбергера-Ханина, жалобы на тревожность и на повышенную потливость [8–10]; б) субшкалу психическое здоровье (ПЗ) SF-36: 0 баллов МКФ при 96-100 баллах, 1 балл при 50-95, 2 балла при 25-49, 3 балла при 5-24, 4 балла при 0-4 баллах субшкалы; субшкалу социальная активность (СА) SF-36: 0 баллов МКФ при 96-100 баллах, 1 балл при 50-95, 2 балла при 25-49, 3 балла при 5-24, 4 балла при 0-4 баллах субшкалы; субшкалу общее здоровье (ОЗ) SF-36: 0 баллов МКФ при 96-100 баллах, 1 балл при 50-95, 2 балла при 25-49, 3 балла при 5-24, 4 балла при 0-4 баллах субшкалы.

Домен d599 «Самообслуживание, другое неуточненное», оценка включает общий балл опросника EQ-5D: 0 баллов при 6 баллах опросника, 1 балл МКФ при 7-9, 2 балла при 10-12, 3 балла при 13-17, 4 балла при 18 баллах опросника.

Пример использования предложенного набора доменов МКФ для постковидной реабилитации представлен на рисунке. Пациент, прошедший курс санаторно-курортной реабилитации в отделении пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова» после перенесенной двусторонней полисегментарной пневмонии, вызванной COVID-19, тяжелого течения. По диаграмме видно, что по большинству анализируемых доменов состояние пациента улучшилось, уменьшилась величина определителя доменов МКФ. Уменьшилась выраженность болевого синдрома (b280) с 1 до 0,75 балла, уменьшилась степень нарушения функции дыхания (b440) с 1,4 до 0,3 балла, переносимость физической нагрузки (b455) с 2,2 до 1,8 балла, ощущения, связанные с функционированием сердечно-сосудистой системы (b460) с 2 до 1 балла. Домены, описывающие функции сердца и функции системы крови (b410 и b430) у данного пациента не имели отклонения от нормальных значений, однако не учитывать эти важные показатели у больных после НКИ нельзя. Из шкал активности и участия – уменьшились проблемы с преодолением стресса (d240) с 1 до 0,5 балла и проблемы с выполнением повседневного распорядка (d230) с 2 до 1 балла. Проблемы с нарушением самообслуживанием (d599) у пациента снизились после курса реабилитации с 2 до 1 балла.

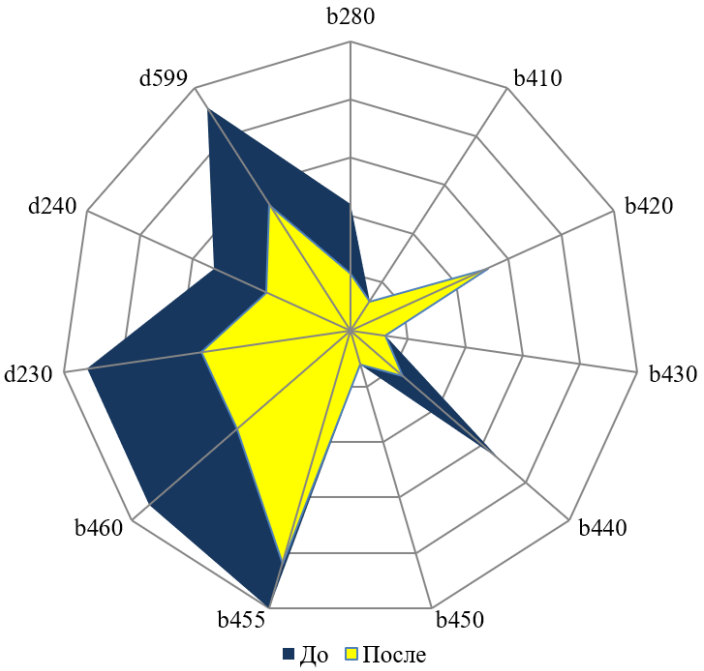


Рис. Динамика доменов МКФ у пациента, перенесшего НКИ после курса санаторно-курортной медицинской реабилитации

Выводы

1. Постковидная реабилитация должна занять самостоятельное место в соматической медицинской реабилитации. Методология проведения медицинской реабилитации продолжает совершенствоваться.

2. Языком реабилитации является МКФ. Набор доменов МКФ должен соответствовать целям и задачам соответствующего этапа реабилитации.

3. Предложенный набор доменов МКФ и методология их оценки могут быть использованы для определения функционального состояния больных после НКИ и эффективности медицинской реабилитации.

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. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf

2. Аналитический вестник №5 (765). Реабилитация после COVID-19: проблемы и возможности. Материалы заседания Совета по региональному здравоохранению при Совете Федерации Федерального Собрания Российской Федерации 11.02.2021. Под общей редакцией А.Е.Петрова. URL: http://council.gov.ru/media/files/k2bagAToYCeVPZ9QMSTX78x3CEqpMFvg.pdf

3. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2.0 (31.07.2020). URL: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf

4. Michelen M., Manoharan L., Elkheir N., Cheng V., Dagens D., Hastie C., O'Hara M., Suett J.C., Burls A., Foote C., Carson G., Olliaro P., Sigfrid L., Stavropoulou C. Characterising long-term Covid-19: a rapid living systematic review // MedRxiv. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.12.08.20246025

5. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Мишина И.Е., Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России // Вестник восстановительной медицины. 2020., №3(97). С.14−21. EDN: IQCDYE. https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21

6. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: Всемирная Организация Здравоохранения, 2001. 342 с. URL: http://who-fic.ru/icf/

7. Савченко В.М. Унифицированная стандартизация значений показателей исследования в клинической пульмонологии // Украинский пульмонологический журнал. 2002. №3. С.22–26.

8. Иващенко А.С., Мизин В.И., Ежов В.В., Северин Н.А., Дудченко Л.Ш., Масликова Г.Г., Беляева С.Н. Методика оценки эффективности санаторно-курортной медицинской реабилитации при заболеваниях кардио-респираторной системы с использованием критериев «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья». Методические рекомендации. Ялта, 2017. 30 с.

9. Дудченко Л.Ш., Мизин В.И., Беляева С.Н., Масликова Г.Г., Кожемяченко Е.Н., Колесник Д.С., Дмитриевский А.А. Оценка эффективности санаторно-курортной медицинской реабилитации больных бронхиальной астмой с использованием международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2018. Т.17, №3. С.133–140. EDN: QBASBJ. https://doi.org/10.18821/1681-3456-2018-17-3-133-140

10. Дудченко Л.Ш., Мизин В.И., Ежов В.В. Оценка эффективности санаторно-курортной медицинской реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких с использованием критериев «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» // Вестник физиотерапии и курортологии. 2020. Т.26, №4 С.90−95. EDN: EKWFVU. https://doi.org/10.37279/2413-0478-2020-26-4-90-95

11. Мизин В.И., Ежов В.В., Царев А.Ю., Яновский Т.С., Ежов А.В., Шилина Д.А. Использование опросника SF-36 в оценке эффективности медицинской реабилитации на основе критериев «Международной классификации функционирования, нарушения жизнедеятельности и здоровья» // Вестник физиотерапии и курортологии. 2020. Т26, №4. С.85–89. EDN: AMXMVZ. https://doi.org/10.37279/2413-0478-2020-26-4-85-89

REFERENCES

1. [Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (02/22/2022)] (in Russian). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf

2. [Analytical Bulletin No.5 (765). Rehabilitation after COVID-19: problems and opportunities. Materials of the meeting of the Council for Regional Health under the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation on February 11, 2021] (in Russian). Available at: URL: http://council.gov.ru/media/files/k2bagAToYCeVPZ9QMSTX78x3CEqpMFvg.pdf

3. [Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Medical rehabilitation for novel coronavirus infection (COVID-19). Version 2.0 (07/31/2020)] (in Russian). Available at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf

4. Michelen M., Manoharan L., Elkheir N., Cheng V., Dagens D., Hastie C., O'Hara M., Suett J.C., Burls A., Foote C., Carson G., Olliaro P., Sigfrid L., Stavropoulou C. Characterising long-term Covid-19: a rapid living systematic review. *MedRxiv* 2020. https://doi.org/10.1101/2020.12.08.20246025

5. Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V., Mishina I.E., Ivanova G.E. [Medical rehabilitation for coronavirus infection: new challenges for physical and rehabilitation medicine in Russia]. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny = Bulletin of Rehabilitation Medicine* 2020; (3):14−21 (in Russian). https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21

6. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Zheneva: WHO; 2001. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9241545429.pdf?sequence=1.

7. Savchenko V.M. [The unified standardization of values of indexes of a research in clinical pulmonology]. *Ukrainskiy pul'monologicheskiy zhurnal* 2002; (3):22–26 (in Russian).

8. Ivashhenko A.S., Mizin V.I., Ezhov V.V., Severin N.A., Dudchenko L.Sh., Maslikova G.G., Beljaeva S.N. [Technique of assessment of effectiveness of sanatorium medical rehabilitation at diseases of cardiorespiratory system with use of criteria of "The international classification of functioning, restrictions of activity and health": Guidelines]. Yalta; 2017 (in Russian).

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

10. Dudchenko L.Sh., Mizin V.I., Ezhov V.V. [Assessment of effectiveness of health resort medical rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease by criteria of International classification of functioning, disability and health]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2020; 26(4):90–95 (in Russian). https://doi.org/10.37279/2413-0478-2020-26-4-90-95

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

Информация об авторах:

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

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

Павел Евгеньевич Григорьев, д-р биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела физиотерапии, медицинской климатологии и курортных факторов, ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; e-mail: grigorievpe@cfuv.ru. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7390-9109

Елена Александровна Соловьёва, научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии, ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова»; e-mail: elenasolovjova0507@gmail.com; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7882-8885

Author information:

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

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

Pavel E. Grigoriev, PhD, DSc (Biol.), Associate Professor, Leading Staff Scientist of Research Department of Physiotherapy, Medical Climatology and Resort Factors, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; e-mail: rugrigorievpe@cfuv.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0001-7390-9109

Elena A. Solovyova, Senior Staff Scientist of Research Department of Pulmonology, Academician Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M.Sechenov; e-mail: elenasolovjova0507@gmail.com; ORCID: orcid.org/0000-0001-7882-8885

Поступила 15.08.2022
Принята к печати 29.08.2022

Received August 15, 2022
Accepted August 29, 2022

УДК 616-092.12:612:616.12-008.331.1]796.071.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-84-90

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И УРОВНЯ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА У СПОРТСМЕНОВ-ЕДИНОБОРЦЕВ С МАСКИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е.Н.Местникова

Государственное бюджетное учреждение Республики Саха (Якутия) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)», Центр спортивной медицины и реабилитации, 678013, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ойунского, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Выявить особенности психофизиологического статуса и уровня миокардиального стресса у спортсменов-единоборцев с маскированной артериальной гипертензией. **Материалы и методы.** Обследовано 125 спортсменов-единоборцев в возрасте от 18 до 30 лет, мужского пола, якутской национальности, высокого спортивного мастерства (кандидат в мастера спорта, мастер спорта). В зависимости от уровня артериального давления спортсмены разделены на 2 группы: группа 1 – спортсмены с нормальным уровнем артериального давления (n=80, 64,0%); группа 2 – спортсмены с маскированной артериальной гипертензией (n=45, 36,0%). Проведен клинический осмотр, антропометрия, измерение офисного и суточного уровня артериального давления, эхокардиографическая оценка левого желудочка. **Результаты.** У спортсменов с маскированной артериальной гипертензией преобладает высокий уровень реактивной тревожности, который в 2,6 раза увеличивает относительный шанс развития артериальной гипертензии (ОШ 2,601 [95%ДИ: 1,123–6,023], p<0,05), отмечен симпатикотонический тип регуляции сердечно-сосудистой системы, повышение систолического миокардиального стресса и высокие показатели толщины стенки левого желудочка, по сравнению со спортсменами с нормальным уровнем артериального давления. **Заключение.** Высокая реактивная тревожность может служить фактором риска развития маскированной артериальной гипертензии у спортсменов. Необходима комплексная оценка психофизиологического статуса и индивидуально-типологических особенностей спортсменов для предупреждения развития предпатологических и патологических изменений сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: маскированная артериальная гипертензия, спортсмены, симпатоадреналовая система, психофизиологический статус, миокардиальный стресс.

FEATURES OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATUS AND LEVEL OF MYOCARDIAL STRESS IN WRESTLERS WITH MASKED HYPERTENSION

E.N.Mestnikova

Republican Center for Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia), Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Yakutsk, 26 Oyunskogo Str., Yakutsk, 678013, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To reveal the features of the psychophysiological status and the level of myocardial stress in wrestlers with masked hypertension. **Materials and methods.** We examined 125 athletes, aged 18 to 30, male, Yakut nationality, high sportsmanship (candidate master of sports, master of sports). Depending on the level of blood pressure, athletes were divided into 2 groups: group 1 – athletes with normal blood pressure (n=80, 64.0%); group 2 – athletes with masked hypertension (n=45, 36.0%). A clinical examination, anthropometry, measurement of office and daily blood pressure levels, echocardiography of the left ventricle were performed. **Results.** In athletes with masked hypertension, a high level of reactive anxiety prevails, which increases the relative chance of developing hypertension by 2.6 times (OR 2.601 [95% CI:

Контактная информация
Екатерина Николаевна Местникова, врач-кардиолог Центра спортивной медицины и реабилитации, Государственное бюджетное учреждение «Республиканский Центр спортивной подготовки сборных команд» Республики Саха (Якутия)», 678013, Россия, Республика Саха (Якутия), г. Якутск, ул. Ойунского, 26. E-mail: katemestnikova@mail.ru

Correspondence should be addressed to
Ekaterina N. Mestnikova, MD, Cardiologist, Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the Republican Center for Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia), 26 Oyunskogo Str., Yakutsk, 678013, Russian Federation. E-mail: katemestnikova@mail.ru

Для цитирования:
Местникова Е.Н. Особенности психофизиологического статуса и уровня миокардиального стресса у спортсменов-единоборцев с маскированной артериальной гипертензией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.84–90. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-84-90

For citation:
Mestnikova E.N. Features of psychophysiological status and level of myocardial stress in wrestlers with masked hypertension. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):84–90 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-84-90

1.123–6.023], p<0.05), a sympathicotonic type of regulation of the cardiovascular system was noted, an increase in systolic myocardial stress and high levels of left ventricular wall thickness compared with athletes with normal blood pressure. **Conclusion.** High reactive anxiety can serve as a risk factor for the development of masked hypertension in athletes. A comprehensive assessment of the psychophysiological status and individual typological characteristics of athletes is necessary to prevent the development of prepathological and pathological changes in the cardiovascular system in athletes.

Key words: masked hypertension, athletes, sympathoadrenal system, psychophysiological status, myocardial stress.

Чрезмерное или длительное воздействие стресса (как психоэмоционального, так и физического) приводит к истощению регуляторных механизмов организма и развитию стресс-индуцированных патологических состояний [1].

Основными системами, обеспечивающими ответную реакцию на стресс, являются симпато-адреналовая и гипофизарно-гипоталамо-надпочечниковая. Известно, что наиболее частой физиологической реакцией организма на стресс является подъем артериального давления. Механизмом гипертензивной реакции служит изменение реактивности сосудистой стенки, которое под воздействием гормонов стресса (адреналин, норадреналин, кортизол и др.), приводит к повышению тонуса сосудов, вазоконстрикции, повышению периферического сопротивления сосудов, увеличению сердечного выброса. Избыточная секреция ренина, под воздействием катехоламинов, ведет к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что также сопровождается вазоконстрикторным эффектом и увеличением объема циркулирующей крови за счет задержки натрия и воды [2].

Одним из примеров гипертензивной реакции на стресс может служить развитие «гипертензии белого халата», обусловленное повышением артериального давления в присутствии медицинского работника, или маскированная форма артериальной гипертензии, которая характеризуется избыточным повышением артериального давления в ответ на инструментальное измерение давления [3, 4].

Выраженность ответа организма на стресс, характер влияния вегетативной регуляции на состояние центральной гемодинамики зависит от исходного состояния сердечно-сосудистой системы и индивидуально-типологических особенностей организма [5].

В исследованиях с участием высококвалифицированных спортсменов показано, что воздействие хронического стресса (соревновательный стресс, предстартовая «лихорадка», высокая конкуренция) связано с развитием гипертрофии левого желудочка. Авторы пришли к выводу, что длительное повышение катехоламинов в крови может обладать кардиотоксичным воздействием [6, 7]. При этом не стоит забывать, что чрезмерные физические нагрузки, присущие современному спорту высших достижений, выступают самостоятельным фактором риска развития предпатологических состояний, связанных с нарушением процессов адаптации [8, 9].

В связи с этим, целью настоящего исследования является выявление особенностей психофизиологического статуса и уровня миокардиального стресса у спортсменов-единоборцев с маскированной артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования

Обследовано 125 спортсменов-единоборцев в возрасте от 18 до 30 лет, мужского пола, якутской национальности, высокого спортивного мастерства (кандидат в мастера спорта, мастер спорта). Все спортсмены дали добровольное письменное согласие на участие, получено одобрение протокола исследования локальным Этическим комитетом по биомедицинской этике Медицинского института Северо-восточного федерального университета (Протокол №10 от 22 мая 2017 г.).

В зависимости от уровня артериального давления спортсмены были разделены на 2 группы: группа 1 – спортсмены с нормальным уровнем артериального давления (n=80, 64,0%); группа 2 – спортсмены с маскированной артериальной гипертензией (n=45, 36,0%).

Проведен клинический осмотр, антропометрия с измерением длины тела (ДТ, см), массы тела (МТ, кг), и расчетом индекса массы тела (ИМТ, кг/м^2): *ИМТ=МТ(кг)/ДТ(м^2)*; площади поверхности тела (ППТ, м^2) по формуле Дюбуа: $ППТ = 0{,}007184 \times МТ(кг)^{0{,}425} \times ДТ(см)^{0{,}725}$.

Всем спортсменам проведено измерение «офисного» и суточного артериального давления. Измерение «офисного» артериального давления проводилось механическим тонометром (Little Doctor LD-71, Сингапур) по методу Н.С.Короткова по общепринятой методике. Суточное мониторирование артериального давления проводилось с использованием портативного регистратора артериального давления осциллометрическим методом в дни отсутствия тренировок (МДП-НС-02с «ДМС Передовые технологии», Россия). Кратность измерений артериального давления днем каждые 20 минут, ночью – каждые 30 мин. Анализ данных проводили при числе успешных измерений более 70% от всех измерений за сутки.

Критериям артериальной гипертензии по результатам суточного мониторирования соответствовало среднесуточное систолическое/диастолическое артериальное давление ≥130/80 мм рт. ст. и/или среднедневное ≥135/85 мм рт. ст. и/или средненочное ≥120/70 мм рт. ст. За маскированную артериальную гипертензию принято сочетание нормального уровня офисного артериального давления (<140/90 мм рт. ст.) и повышенного суточного артериального давления по результатам суточного мониторирования артериального давления [2].

Вегетативную регуляцию сердечного ритма оцени-

вали на АПК «Омега-Спорт» (Россия), в утреннее время, в положении сидя. Электроды накладывали на руки спортсменов в области запястий, контактной площадкой с внутренней стороны. Оценивали спектральные показатели вариабельности ритма сердца: индекс напряжения, индекс вегетативного равновесия, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции.

Для оценки уровня тревожности использовали тест Спилбергера-Ханина, определяющий тревожность (реактивная и личностная). Результат оценивали в следующей градации: <30 баллов – низкий уровень, 31-45 баллов – умеренный, ≥46 баллов – высокий уровень.

Линейные и объемные показатели сердца исследовали методом трансторакальной эхокардиографии (DC-3 Mindray, Китай) в стандартных позициях. Оценивали линейные и объемные размеры: конечно-систолический размер (КСР, см), конечно-диастолический размер (КДР, см), конечно-систолический объем (КСО, мл), конечно-диастолический объем (КДО, мл), толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ, см) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.B.Devereux et al. (1986): $ММЛЖ=0,8\times\{1,04\times([ТМЖП+КДР+ТЗСЛЖ]^3-[КДР]^3)\}+0,6$ и индексировали на площадь поверхности тела (г/м^2), для нивелирования разницы антропометрических показателей. Относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка вычисляли по формуле: $ОТС=(2\times ТЗСЛЖ)/КДР$. Пороговым значением индекса массы миокарда левого желудочка принято значение ≤115 г/м^2, ОТС≥0,42 [2]. Миокардиальное напряжение (стресс), который является количественным отражением постнагрузки (в конце систолы) и преднагрузки (в конце диастолы) и оценивали по формуле: для систолического миокардиального стресса – $МСс=0,334\times КСР\times САД/ТЗСс\times(1+[ТЗСс/КСР])$; где 0,334 и 1 – коэффициенты расчета, КСР – конечно-систолический размер, САД – систолическое артериальное давление, ТЗСс – толщина задней стенки в систолу; для диастолического миокардиального стресса – $МСд=0,334\times КДР\times ДАД/ТЗСд\times(1+[ТЗСд/КДР])$, где КДР – конечно-диастолический размер, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТЗСд – толщина задней стенки в диастолу. Оценку диастолической функции левого желудочка проводили по характеру скоростных показателей трансмитрального кровотока в режиме тканевого импульсно-волнового допплера. Оценку систолической функции проводили по показателю фракции выброса (%),

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программного обеспечения SPSS, версия 19 (США). С учетом нормального распределения показателей (по критерию Шапиро-Уилка) количественные данные представлены в виде медианы и стандартного отклонения (Me±σ), качественные в виде частот и долей (n, %). Для оценки различий в двух независимых группах сравнения использовали параметрические методы – непарный критерий Стьюдента (для количественных переменных), четырехпольные таблицы сопряжённости – χ^2 по Пирсону (для качественных переменных). Критерии относительного шанса (ОШ) возникновения события рассчитывали с использованием таблиц сопряженности 2×2 с критерием χ^2 (95% ДИ) (OpenEpi, Версия 3.01).

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что группы исследования были сопоставимы по возрасту спортсменов, спортивному стажу, антропометрическим данным и уровню «офисного» артериального давления. Среднесуточное систолическое и диастолическое артериальное давление в группе 1 соответствовало нормальному уровню. В группе 2 по результатам суточного мониторирования артериального давления зарегистрирована систоло-диастолическая артериальная гипертензия (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика спортсменов в исследуемых группах (Me±σ)

Показатели		Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=45)	p
Возраст, лет		21,0±3,6	22,0±5,3	>0,05
Спортивный стаж, лет		9,0±3,7	10,0±4,3	>0,05
Масса тела, кг		65,8±11,8	66,0±14,0	>0,05
Длина тела, см		169,0±6,9	168,0±6,5	>0,05
ИМТ, кг/м^2		23,0±2,9	23,9±4,0	>0,05
ППТ, м^2		1,7±0,2	1,8±0,2	>0,05
Уровень «офисного» артериального давления, мм рт. ст.	САД	110,0±3,6	115,0±3,2	>0,05
	ДАД	75,0±2,7	80,0±2,8	>0,05
Уровень среднесуточного артериального давления, мм рт. ст.	САД	121,5±8,5	144,4±8,2	<0,001
	ДАД	75,4±7,1	87,1±11,0	<0,001

На первом этапе исследования проведена оценка реактивной и личностной тревожности в исследуемых группах. Выявлено, что средние баллы реактивной и личностной тревожности выше в группе 2: реактивная тревожность – 43,0±5,8 балла, против 41,0±5,3 балла в группе 1; личностная тревожность – 41,0±7,2 балла, против 37,0±7,4 балла в группе 1. Несмотря на высокие значения количественного значения тревожности в группе 1 (спортсмены с маскированной артериальной гипертензией), статический анализ значимых различий не выявил (p>0,05).

Сравнительный анализ частоты встречаемости различных уровней реактивной и личностной тревожности показал, что высокий уровень реактивной тревожности встречается в 2 раза чаще у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией, по сравнению со спортсменами с нормальным уровнем артериального давления (p<0,05). Уровень низкой и умеренной реактивной тревожности в исследуемых группах статистически значимо не различался. Схожая тенденция наблюдается и в отношении личностной тревожности, но показатели не достигли статистически значимых различий (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости различных уровней реактивной и личностной тревожности

Уровни тревожности		Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=45)	p
Реактивная тревожность	низкая	20 (25%)	6 (13,3%)	>0,05
	умеренная	46 (57,5%)	23 (51,1%)	>0,05
	высокая	14 (17,5%)	16 (35,6%)	<0,05
Личностная тревожность	низкая	18 (22,5%)	6 (13,3%)	>0,05
	умеренная	35 (43,7%)	21 (46,7%)	>0,05
	высокая	27 (33,8%)	18 (40,0%)	>0,05

Оценку регуляции сердечного ритма проводили по спектральным показателям вариабельности ритма сердца. В группе 2 отмечены признаки централизации управления сердечным ритмом и преобладание влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы, о чем свидетельствуют более высокие (p<0,05) показатели индекса напряжения и вегетативного равновесия (табл. 3). О смещении вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела нервной системы у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией также говорит более высокое (p<0,05) значение вегетативного показателя ритма (табл. 3).

Таблица 3

Спектральные показатели вариабельности ритма сердца (Me±σ)

Спектральные показатели	Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=45)	p
Индекс напряжения	73,3±59,4	87,7±65,3	<0,05
Индекс вегетативного равновесия	124,9±93,6	130,1±92,9	<0,05
Вегетативный показатель ритма	0,29±0,08	0,31±0,08	<0,05
Показатель адекватности процессов регуляции	34,7±14,6	36,7±16,8	<0,05

Эхокардиографическое исследование выявило, что показатели толщины стенок левого желудочка были статистически значимо (p<0,05) выше у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией по сравнению со спортсменами с нормальным уровнем артериального давления (табл. 4). Индекс массы миокарда левого желудочка и относительная толщина стенки левого желудочка также оказались статистически достоверно (p<0,001) выше в группе 2 (табл. 4). Линейные (конечно-систолический, конечно-диастолический размеры), объемные (конечно-систолический, конечно-диастолический объемы) показатели в исследуемых группах статистически значимо не различались (табл. 4).

Для оценки пред- и постнагрузки левого желудочка проведен сравнительный анализ систолического и диастолического миокардиального стресса. Известно, что миокардиальный стресс является важным прогностическим признаком, характеризующим натяжение волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки левого желудочка [10]. Как следует из данных, представленных в таблице 4, у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией (группа 2) статистически значимо выше величина постнагрузки, о которой свидетельствует систолический миокардиальный стресс (190,4±20,6 против 186,0±26,0 у.е. в

группе 1, p<0,05). Показатель преднагрузки (диастолический миокардиальный стресс) у спортсменов с разным уровнем артериального давления значимо не различался (170,4±26,6 у.е. в группе 1 против 175,4±21,2 у.е. в группе 2, p>0,05) (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей (Me±σ)

Показатели		Группа 1 (n=80)	Группа 2 (n=45)	p
Конечно-диастолический размер, см		4,9±0,3	4,9±0,4	>0,05
Конечно-систолический размер, см		3,1±0,3	3,0±0,3	>0,05
Конечно-диастолический объем, мл		112,8±21,7	112,8±22,6	>0,05
Конечно-систолический объем, мл		37,9±12,8	36,4±10,1	>0,05
Толщина задней стенки левого желудочка, см		0,9±0,2	1,0±0,2	<0,05
Толщина межжелудочковой перегородки, см		0,9±0,2	1,0±0,2	<0,05
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м^2		85,7±18,8	100,3±20,6	<0,001
Относительная толщина стенки левого желудочка		0,36±0,05	0,42±0,05	<0,001
Фракция выброса, %		67,0±9,2	68,0±3,9	>0,05
Миокардиальный стресс, у.е.	систолический	186,0±26,0	190,4±20,6	<0,05
	диастолический	170,4±26,6	175,4±21,2	>0,05

Таким образом, в нашем исследовании у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией преобладает высокий уровень реактивной тревожности, который в 2,6 раза увеличивает относительный шанс развития артериальной гипертензии (ОШ 2,601 [95%ДИ: 1,123–6,023], p<0,05).

У спортсменов с маскированной артериальной гипертензией отмечен симпатикотонический тип регуляции сердечно-сосудистой системы, повышение показателей систолического миокардиального стресса и высокие показатели толщины стенки левого желудочка, по сравнению со спортсменами с нормальным уровнем артериального давления. Известно, что активация симпатоадреналовой системы служит важным патогенетическим звеном развития первичной артериальной гипертензии. К тому же, симпатическая гиперреактивность ведет к повышению периферического сопротивления сосудов и, как следствие, к нарушению центральной гемодинамики (увеличению постнагрузки), что может расцениваться как прогностический фактор патологического ремоделирования миокарда левого желудочка, т.е. гипертрофии у спортсменов с маскированной артериальной гипертензией [10].

Заключение

Высокая реактивная тревожность может служить фактором риска развития маскированной артериальной гипертензии у спортсменов. Необходима комплексная оценка психофизиологического статуса и индивидуально-типологических особенностей спортсменов для предупреждения развития предпатологических и патологических изменений сердечно-сосудистой системы.

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. Орлова Н.В., Старокожева А.Я., Тимощенко А.В. Психоэмоциональный стресс в обзоре рекомендаций ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии и результатов клинических исследований // Медицинский алфавит. 2019. Т.2, №30. С.44–47. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-44-47

2. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардио-

логический журнал. 2020. Т.25, №3. С.149–218. EDN: TCRBRB. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786

3. Anstey D.E., Moise N., Kronish I., Abdalla M. Masked Hypertension: Whom and How to Screen? // Curr. Hypertens. Rep. 2019. Vol.21, Iss.4. Article number: 26. https://doi.org/10.1007/s11906-019-0931-1

4. Горшков А.Ю., Федорович А.А., Драпкина О.М. Маскированная артериальная гипертония: что известно и что предстоит узнать? // Профилактическая медицина. 2020. Т.23, №6-2. С.143–150. EDN: QATUGT. https://doi.org/10.17116/profmed202023062143

5. Яскевич Р.А., Кочергина К.Н., Каспаров Э.В. Влияние выраженности тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни больных артериальной гипертонией // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. Т.11, №5-2. С.146–151. EDN: XXYUDH. https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-146-151

6. Lopes S., Afreixo V, Teixeira M., Garcia C., Leitão C., Gouveia M., Figueiredo D., Alves A.J., Polonia J., Oliveira J., Mesquita-Bastos J., Ribeiro F. Exercise training reduces arterial stiffness in adults with hypertension: a systematic review and meta-analysis // J. Hypertens. 2021. Vol.39, Iss.2. P.214–222. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002619

7. Mohammed L.L.M., Dhavale M., Abdelaal M.K., Alam A.B.M.N, Blazin T., Prajapati D., Mostafa J.A. Exercise-Induced Hypertension in Healthy Individuals and Athletes: Is it an Alarming Sign? // Cureus. 2020. Vol.12, Iss.12. Article number: e11988. https://doi.org/10.7759/cureus.11988

8. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. Общая. Спортивная. Возрастная: учебник. 8-е изд. М.: Спорт, 2018. 620 с. ISBN: 978-5-9500179-3-3

9. Пономарева А.И. Физиология физической культуры и спорта: учебное пособие / Южный федеральный университет. Ростов-на-Дону; Таганрог: Изд. Южного федерального университета, 2019. 212 с. ISBN: 978-5-9275-3441-8

10. Воробьев А.С., Коваленко Л.В., Николаев К.Ю., Урванцева И.А., Астраханцева И.Д., Садыков Р.Ч., Секисова В.Е. Роль миокардиального стресса и воспалительного ответа в формировании постинфарктного ремоделирования миокарда // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. №1 (43). С.66–74. EDN: KFWIOG. https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-1-66-74

REFERENCES

1. Orlova N.V., Starokozheva A.Y. [Psychoemotional stress in review of ESC/ESH recommendations for treatment of hypertension (2018) and clinical trial results]. *Medical alphabet* 2019; 2(30):44–47 (in Russian). https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-44-47

2. Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(3):3786 (in Russian). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786

3. Anstey D.E., Moise N., Kronish I., Abdalla M. Masked Hypertension: Whom and How to Screen? *Curr. Hypertens. Rep.* 2019; 21(4):26. https://doi.org/10.1007/s11906-019-0931-1

4. Gorshkov A.Yu., Fedorovich A.A., Drapkina O.M. [Masked arterial hypertension: what is known and what expected to be learned?] *Profilakticheskaya Meditsina* 2020; 23(6):143 150 (in Russian). https://doi.org/10.17116/profmed202023062143

5. Yaskevich R.A., Kochergina K.N., Kasparov E.V. [Effect of expression of anxiety-depressive disorders on the quality of life in patients with arterial hypertension]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture* 2019; 11(5-2):146–151 (in Russian). https://doi.org/10.12731/2658-6649-2019-11-5-2-146-151

6. Lopes S., Afreixo V., Teixeira M., Garcia C., Leitão C., Gouveia M., Figueiredo D., Alves A.J., Polonia J., Oliveira J., Mesquita-Bastos J., Ribeiro F. Exercise training reduces arterial stiffness in adults with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2021; 39(2):214–222. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002619.

7. Mohammed L.L.M., Dhavale M., Abdelaal M.K., Alam A.B.M.N, Blazin T., Prajapati D., Mostafa J.A. Exercise-Induced Hypertension in Healthy Individuals and Athletes: Is it an Alarming Sign? *Cureus* 2020; 12(12):e11988. https://doi.org/10.7759/cureus.11988.

8. Solodkov A.S., Sologub E.B. Human physiology. General. Sports. Age group. Moscow: Sport; 2022 (in Russian). ISBN: 978-5-9500179-3-3

9. Ponomareva A.I. Physiology of physical culture and sports: textbook. Taganrog: Southern Federal University; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-9275-3441-8

10. Vorobyov A.S., Kovalenko L.V., Nikolaev K.Yu., Urvantseva I.A., Astrakhantseva I.D., Sadykov R.C., Sekisova V.E. Myocardial stress and inflammatory response in the formation of post-infarction myocardial remodeling. *Vestnik SurGU. Medicina* 2020; (1(43)):66–74 (in Russian). https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-1-66-74

Информация об авторе:

Екатерина Николаевна Местникова, врач-кардиолог Центра спортивной медицины и реабилитации, Государственное бюджетное учреждение «Республиканский Центр спортивной подготовки сборных команд» Республики Саха (Якутия)»; e-mail: katemestnikova@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1009-9011

Author information:

Ekaterina N. Mestnikova, MD, Cardiologist, Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the Republican Center for Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia); e-mail: katemestnikova@mail.ru; ORCID: http://orcid.org/0000-0002-1009-9011

Поступила 05.08.2022
Принята к печати 19.08.2022

Received August 05, 2022
Accepted August 19, 2022

УДК 612.017.1:618.38:612.15:616.233-002-036.12]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-91-99

ИЗМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПУПОВИННОГО КРОВОТОКА У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТОГО БРОНХИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Л.Г.Нахамчен[1], В.П.Колосов[1], И.Н.Гориков[1], И.А.Андриевская[1], Н.А.Ишутина[1], А.Н.Одиреев[1], А.В.Бушманов[2], Т.В.Смирнова[1], Е.И.Карапетян[1]

[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет», 675027, г. Благовещенск, Игнатьевское шоссе, 21

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить изменение иммунологических показателей и пуповинного кровотока у беременных при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ). **Материалы и методы.** Исследовалась концентрация секреторного иммуноглобулина А (sIgA), иммуноглобулина Е (IgE), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-4 (IL-4) и систолодиастолического отношения (СДО) в артерии пуповины у 80 женщин с обострением хронического простого бронхита во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной острой фазой ЦМВИ. Первая группа была представлена 30 женщинами с серонегативной по цитомегаловирусу физиологической беременностью; вторая – 25 пациентками с обострением хронического простого бронхита, обусловленным реактивацией ЦМВИ, осложненной развитием хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН); третья – 25 женщинами с хроническим простым бронхитом в стадии обострения на фоне острой фазы ЦМВИ, инициирующей формирование хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) на 30-34 неделях гестации. **Результаты.** В первой группе содержание sIgA в сыворотке крови составляло 4,3±0,26 мг/л, IgE – 3,64±0,23 МЕ/мл, ЦИК – 0,091±0,005 ед. опт. пл., IL-6 – 2,41±0,21 пг/мл, IL-4 – 30,1±2,19 пг/мл, кортизола – 527,2±20,95 нмоль/л, а СДО в артерии пуповины – 3,41±0,06 отн. ед. У женщин второй группы в сопоставлении с первой отмечалось повышение концентрации sIgA в 1,40 раза ($p<0,01$), IgE – в 1,95 раза ($p<0,001$), ЦИК – в 1,83 раза ($p<0,001$), IL-6 – в 2,61 раза ($p<0,001$), IL-4 – в 1,29 раза ($p<0,05$), кортизола – в 1,35 раза ($p<0,001$) при отсутствии статистически значимых различий величины сосудистого сопротивления в пуповинной артерии. В третьей группе в сравнении с первой наблюдалось снижение показателей sIgA в 1,26 раза ($p<0,05$) на фоне повышения содержания IgE в 2,56 раза ($p<0,001$), ЦИК – в 2,09 раза ($p<0,001$), IL-6 – в 3,65 раза ($p<0,001$), IL-4 – в 1,64 раза ($p<0,001$), кортизола – в 1,52 раза ($p<0,001$) и СДО в артерии пуповины – в 1,27 раза ($p<0,001$). У женщин третьей группы в отличие от второй выявлялось падение концентрации sIgA в 1,77 раза ($p<0,001$), а также увеличение IgE в 1,31 раза ($p<0,01$), ЦИК – в 1,14 раза ($p<0,001$), IL-6 – в 1,39 раза ($p<0,001$), IL-4 – в 1,27 раза ($p<0,05$), кортизола – в 1,13 раза ($p<0,05$) и СДО в артерии пуповины – в 1,21 раза ($p<0,001$). Установлена прямая корреляционная связь между IL-6 и пуповинным кровотоком ($r=0,53$; $p<0,01$), а также обратная зависимость между sIgA и кортизолом ($r=-0,44$; $p<0,05$). **Заключение.** Во втором триместре гестации обострение хронического простого бронхита, обусловленное реактивацией ЦМВИ, инициирующей развитие ХСПН, в отличие от хронического простого бронхита в стадии обострения, ассоциированного с острой фазой хронической ЦМВИ, индуцирующей формирование ХКПН, сопровождается дисбалансом неспецифического местного и системного иммунного ответа, а также стресс-

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

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

Для цитирования:
Нахамчен Л.Г., Колосов В.П., Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Одиреев А.Н., Бушманов А.В., Смирнова Т.В., Карапетян Е.И. Изменение иммунологических показателей и пуповинного кровотока у беременных при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.91–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-91-99

For citation:
Nakhamchen L.G., Kolosov V.P., Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Odireev A.N., Bushmanov A.V., Smirnova T.V., Karapetyan E.A. Changes in immunological parameters and umbilical blood flow in pregnant women during exacerbation of chronic bronchitis associated with cytomegalovirus infection. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):91–99 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-91-99

реакцией, что приводит к росту СДО в артерии пуповины.

Ключевые слова: беременность, хронический простой бронхит, цитомегаловирусная инфекция, иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, кортизол, плацентарная недостаточность, артерия пуповины.

CHANGES IN IMMUNOLOGICAL PARAMETERS AND UMBILICAL BLOOD FLOW IN PREGNANT WOMEN DURING EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

L.G.Nakhamchen[1], V.P.Kolosov[1], I.N.Gorikov[1], I.A.Andrievskaya[1], N.A.Ishutina[1], A.N.Odireev[1], A.V.Bushmanov[2], T.V.Smirnova[1], E.I.Karapetyan[1]

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

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

SUMMARY. Aim. To evaluate changes in immunological parameters and umbilical blood flow in pregnant women with exacerbation of chronic bronchitis associated with cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and methods.** The concentration of secretory immunoglobulin A (sIgA), immunoglobulin E (IgE), circulating immune complexes (CIC), interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4) and systolic-diastolic ratio (SDR) in the umbilical artery was studied in 80 women with exacerbation of chronic bronchitis in the second trimester of pregnancy, uncomplicated and complicated by the acute phase of CMVI. The first group was represented by 30 women with cytomegalovirus seronegative physiological pregnancy; the second – 25 patients with exacerbation of chronic bronchitis caused by reactivation of CMVI, complicated by the development of chronic compensated placental insufficiency (CCPI); the third – 25 women with chronic simple bronchitis in the acute stage in the setting of the acute phase of CMVI, initiating the formation of chronic subcompensated placental insufficiency (CSPI) at 30-34 weeks of gestation. **Results.** In the first group, the concentration of sIgA in blood serum was 4.3±0.26 mg/L, IgE – 3.64±0.23 IU/mL, CIC – 0.091±0.005 AU, IL-6 – 2.41±0.21 pg/mL, IL-4 – 30.1±2.19 pg/mL, cortisol – 527.2±20.95 nmol/L, and SDR in the artery umbilical cord – 3.41±0.06 relative units. In women of the second group, in comparison with the first one, there was an increase in the concentration of sIgA by 1.40 times ($p<0.01$), IgE – by 1.95 times ($p<0.001$), CIC – by 1.83 times ($p<0.001$) , IL-6 – 2.61 times ($p<0.001$), IL-4 – 1.29 times ($p<0.05$), cortisol – 1.35 times ($p<0.001$) in the absence of statistically significant differences the magnitude of vascular resistance in the umbilical artery. In the third group, in comparison with the first one, there was a decrease in sIgA values by 1.26 times ($p<0.05$) in the setting of an increase in the concentration of IgE by 2.56 times ($p<0.001$), CIC – by 2.09 times ($p<0.001$), IL-6 – by 3.65 times ($p<0.001$), IL-4 – by 1.64 times ($p<0.001$), cortisol – by 1.52 times ($p<0.001$) and SDR in the umbilical artery – 1.27 times ($p<0.001$). In women of the third group, in contrast to the second one, a decrease in the concentration of sIgA by 1.77 times ($p<0.001$), as well as an increase in IgE by 1.31 times ($p<0.01$), CIC – by 1.14 times ($p<0.001$), IL-6 – 1.39 times ($p<0.001$), IL-4 – 1.27 times ($p<0.05$), cortisol – 1.13 times ($p<0.05$) and SDR in the umbilical artery – 1.21 times ($p<0.001$). A direct correlation was established between IL-6 and cord blood flow ($r=0.53$; $p<0.01$), as well as an inverse relationship between sIgA and cortisol ($r=-0.44$; $p<0.05$). **Conclusion.** In the second trimester of gestation, exacerbation of chronic simple bronchitis caused by reactivation of CMVI, which initiates the development of CSPI, in contrast to chronic bronchitis in the acute stage, associated with the acute phase of chronic CMVI, which induces the formation of CCPI, is accompanied by an imbalance of nonspecific local and systemic immune responses, as well as stress-reaction, which leads to the growth of SDR in the umbilical artery.

Key words: pregnancy, chronic bronchitis, cytomegalovirus infection, immunoglobulins, circulating immune complexes, cytokines, cortisol, placental insufficiency, umbilical cord artery.

В настоящее время возрастает роль цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в развитии хронического простого бронхита у беременных [1]. Это обусловлено влиянием вирусов на иммунную систему [2] и структурно-функциональное состояние эндотелиальной выстилки пуповины [3].

Учитывая патофизиологическую роль нарушения иммунных механизмов в регуляции кровотока, важное фундаментальное и прикладное значение имеет исследование взаимосвязи между неспецифическим иммунным ответом и сосудистым сопротивлением в артерии пупочного канатика во втором триместре гестации при хроническом простом бронхите в стадии обострения на фоне острой фазы ЦМВИ, инициирующей формирование хронической компенсированной (ХКПН) и субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ХСПН) в период ремиссии инфекционного заболевания.

Цель работы – оценить изменение иммунологических показателей и пуповинного кровотока у беременных при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с ЦМВИ.

Материалы и методы исследования

Проводилось исследование содержания sIgA, IgE, ЦИК, IL-6, IL-4, кортизола, а также сосудистого сопро-

тивления в артерии пуповины у 80 пациенток во втором триместре беременности, неосложненной и осложненной хроническим бронхитом в стадии обострения, инициированной острой фазой ЦМВИ. При ретроспективном анализе выделялись три группы. В первую группу (контрольную) вошли 30 ЦМВ-серонегативных женщин на 21-24 неделях гестации. Вторую группу составили 25 пациенток с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, обусловленной обострением ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН. В третью группу были включены 25 женщин с обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с реактивацией ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН в третьем триместре беременности.

Диагностика реактивации ЦМВИ у женщин с хроническим простым бронхитом в стадии обострения включала выделение ДНК ЦМВ в крови, буккальном эпителии, содержимом цервикального канала и моче. С помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялись антитела к ЦМВ и антитела 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 авидности IgG к ЦМВ и ВПГ-1,2 с использованием наборов «ВекторЦМВ-IgG-авидность» и «ВекторВПГ-1,2-IgG-авидность» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск)..

В сыворотке крови исследовалась концентрация секреторного sIgA, IgE и IL-4 с использованием реагентов «IgA секреторный-ИФА-БЕСТ», «IgE общий-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск); для определения концентрации IL-6 с использованы наборы ООО Цитокин» (г. Санкт-Петербург), уровня кортизола –«Стероид ИФА-кортизол» (АлкорБио, г. Санкт-Петербург).

Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществлялось турбидиментрическим методом (наборы ЦИК-ХЕМА, г. Москва).

При оценке кровотока в артерии пуповины у женщин во втором триместре беременности использовали аппарат ALOKA SSD-1700 (Япония) с датчиком 5 МГц. Определение величины систоло-диастолического отношения (СДО) включало расчет максимальной систолической (А) и конечной диастолической (В) скорости кровотока: СДО=(А/В в отн. ед.).

Диагностика стадии хронической плацентарной недостаточности основывалась на данных ультразвукового и допплерометрического анализа [4], а также на результатах морфологического исследования плаценты [5].

При проведении обследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» 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..

При статистической обработке материала использовали пакет программ Statistica 10.0. Установление различий между исследуемыми группами проводилось с помощью t критерия Стьюдента. Зависимость между показателями выявлялась посредством корреляционного анализа и метода аппроксимации кривой (пакет программ CurveFitting (Maple)[6]. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание в сыворотке периферической крови sIgA, IgE, ЦИК, IL-6, IL-4, кортизола и показатели СДО в артерии пуповины на 21-24 неделях гестации у женщин в исследуемых группах представлены в таблице.

У женщин первой группы при корреляционном анализе не обнаруживалась зависимость между концентрацией IgE, ЦИК, IL-6, IL-4 кортизола и величиной СДО в пуповинной артерии. Регистрировалась прямая корреляция показателей sIgA и СДО в пуповинной артерии ($r=0,45$; $p<0,05$), отражающая, по-видимому, влияние высокого уровня местной неспецифической защиты женщины на иммунные механизмы регуляции активности клеток эндотелия и гладкомышечных элементов стенки артерии пуповины при ЦМВ-серонегативной физиологической беременности.

Во второй группе в сравнении с первой (табл.) возрастал уровень sIgA в 1,40 раза ($p<0,01$), иллюстрирующий повышение местного гуморального иммунного ответа [7]. В то же время наблюдалось увеличение концентрации IgE в 1,95 раза ($p<0,001$) – маркера сенсибилизации [8], а также содержания ЦИК в 1,83 раза ($p<0,001$), являющихся ключевым признаком аутоиммунной перестройки в женском организме [9].

У женщин второй группы в сопоставлении с первой (табл.) возрастало содержание IL-6 в 2,61 раза ($p<0,001$), который часто обнаруживался у беременных с инфекционным поражением плаценты или внутриутробной вирусно-бактериальной агрессией [10, 11]. При этом выявлялись более высокие показатели IL-4 – в 1,29 раза ($p<0,05$), что стимулировало пролиферацию Т-клеток и трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клеточные элементы, а также выработку IgE [12].

Во второй группе в отличие от первой (табл.) возрастал уровень кортизола в 1,35 раза ($p<0,001$) – маркера стресс-реакции [13] при отсутствии значимых различий величины сосудистого сопротивления в пуповинной артерии. В исследуемой группе между сосудистым сопротивлением в артерии пуповины и содержанием IL-6 отмечалась прямая корреляционная связь ($r=0,41$; $p<005$), документирующая установление

иммуно-гемодинамических взаимоотношений. При этом выявлялась прямая корреляция уровня кортизола и sIgA (r=0,55; p<001), отражающая стимулирующее влияние гормона коры надпочечников на местный гуморальный иммунитет [14]. Одновременно определялась обратная корреляционная связь уровня кортизола и ЦИК (r=-0,44; p<005), указывающая на значимость гормона в угнетении аутоиммунных реакций.

Таблица

Изменение содержания в сыворотке периферической крови sIgA, IgE, ЦИК, IL-6, IL-4, кортизола и показателей СДО в артерии пуповины на 21-24 неделях гестации у женщин в исследуемых группах (M±m)

Показатели	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
sIgA, мг/мл	4,30±0,26	6,05±0,44 p<0,01	3,41±0,22 p<0,05; p_1<0,001
IgE, МЕ/мл	3,64±0,23	7,11±0,43 p<0,001	9,33±0,49 p<0,001; p_1<0,01
ЦИК, ед. опт. пл.	0,091±0,005	0,167±0,004 p<0,001	0,191±0,006 p<0,001; p_1<0,001
IL-6, пг/мл	2,41±0,21	6,3±0,50 p<0,001	8,81±0,53 p<0,001; p_1<0,001
IL-4, пг/мл	30,1±2,19	38,9±2,74 p<0,05	49,6±3,09 p<0,001; p_1<0,05
Кортизол, нмоль/л	527,2±20,95	712,2±28,96 p<0,001	805,2±21,78 p<0,001; p_1<0,05
СДО в артерии пуповины, отн. ед.	3,41±0,06	3,56±0,10 p>0,05	4,34±0,104 p<0,001; p_1<0,001

Примечание: p – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_1 – то же с показателями второй группы.

У женщин третьей группы в отличие от первой (табл.) снижалось содержание sIgA в 1,26 раза (p<0,05) и возрастали показатели IgE – в 2,55 раза (p<0,001), ЦИК – в 2,09 раза (p<0,001), IL-6 – в 3,65 раза (p<0,001), IL-4 – в 1,64 раза (p<0,001), кортизола – в 1,52 раза (p<0,001) и СДО в пуповинной артерии – в 1,27 раза (p<0,001). У пациенток третьей группы по сравнению со второй (табл.) отмечалось падение уровня sIgA (в 1,77 раза, p<0,001), а также рост концентрации IgE (в 1,31 раза, p<0,01), ЦИК (в 1,14 раза, p<0,001), IL-6 (в 1,39 раза, p<0,001), IL-4 (в 1,27 раза, p<0,05), кортизола (в 1,13 раза, p<0,05) и СДО в пуповинной артерии (в 1,21 раза, p<0,001).

У женщин второй группы с помощью метода аппроксимации кривой выявлялась зависимость между иммунологическими параметрами (sIgA, IL-6 и СДО в артерии пупочного канатика), которая выражалась формулой: *f = -1.2*x^2 + 5.9*x - 1.2*, а графически документировалась параболой (рис. 1).

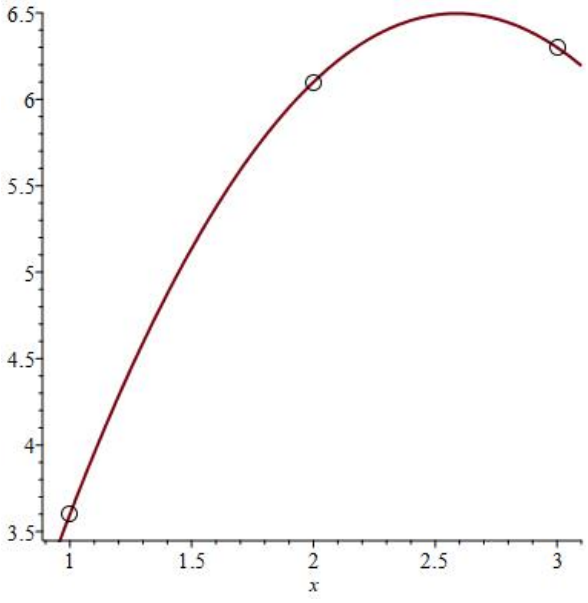


Рис. 1. Взаимосвязь СДО в артерии пуповины, sIgA и IL-6 у женщин во втором триместре гестации с обострением хронического простого бронхита, обусловленном реактивацией ЦМВИ, инициирующей формирование ХКПН.

Взаимосвязь иммунных и гемодинамических реакций фетоплацентарного комплекса во втором триместре гестации иллюстрировалась влиянием более высоких показателей местного гуморального и клеточного звеньев иммунитета на ограничение трансплацентарного поступления в фетальный кровоток вирусов и материнских антител. Контакт последних с эндотелиоцитами вызывал менее значимые структурно-функциональные изменения в стенке артерий пупочного канатика. Это способствовало поддержанию оптимального сосудистого сопротивления в бассейне пуповинной артерии при обострении хронического простого бронхита у пациенток с реактивацией ЦМВИ и развитием ХКПН в период ремиссии инфекционного заболевания.

Графическая визуализация взаимосвязи повышения уровня sIgA и IL-6 на фоне отсутствия статистически значимых изменений величины СДО в артерии пуповины регистрировалась при анализе хода трех кривых. Первая кривая отражала величину СДО в артерии пупочного канатика, вторая – содержание в сыворотке крови sIgA, а третья – содержание IL-6. Это позволило установить изменения их связей при обострении хронического простого бронхита, ассоциированного с реактивацией ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН в третьем триместре беременности. Так, в 7 наблюдениях обнаруживалось пересечение кривой СДО в артерии пуповины с IL-6, а в 5 случаях выявлялись контакты СДО в пуповинной артерии и концентрации sIgA (рис. 2).

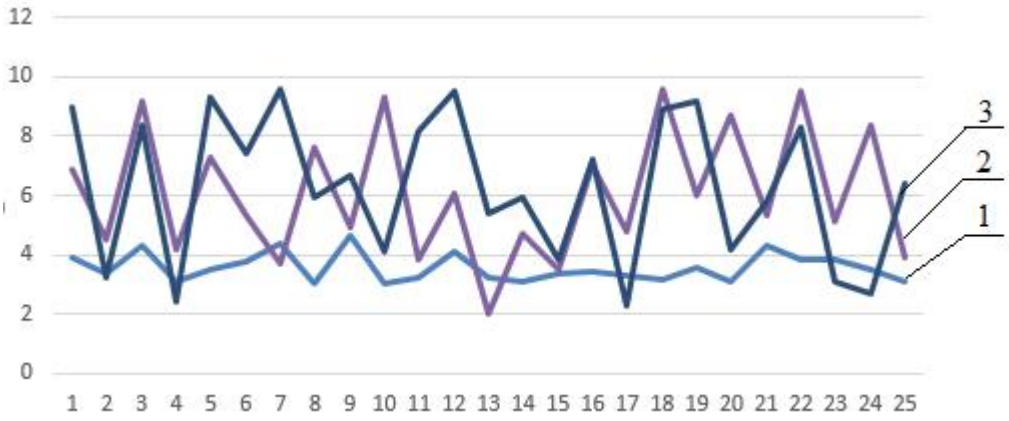


Рис. 2. Графическое выражение взаимосвязи индивидуальных кривых СДО в артерии пуповины, sIgA и IL-6 у женщин во втором триместре гестации при обострении хронического простого бронхита, инициированном острой фазой ЦМВИ, приводящей к развитию ХКПН. *Примечание:* 1 – показатели СДО в артерии пуповины; 2 – концентрация sIgA; 3 – концентрация IL-6.

В третьей группе между СДО в артерии пупочного канатика и IL-6 устанавливалась умеренная прямая корреляционная связь (r=0,53; p<0,01), иллюстрирующая вазоконстрикторное влияние высокой концентрации провоспалительного цитокина. Его источником могут являться эндотелиоциты и мигрирующие иммуноциты в более часто формирующиеся очаги воспаления в пуповине [3] и плаценте [15], а также продукты внутриутробного инфицирования плода [11].

При использовании метода аппроксимации кривой у пациенток третьей группы обнаруживалась взаимосвязь sIgA, IL-6 и СДО в пуповинной артерии, которая математически выражалась в виде уравнения: *f = 3.2*x^2 - 10.4*x + 11.6*. На графике она имела форму параболы (рис. 3).

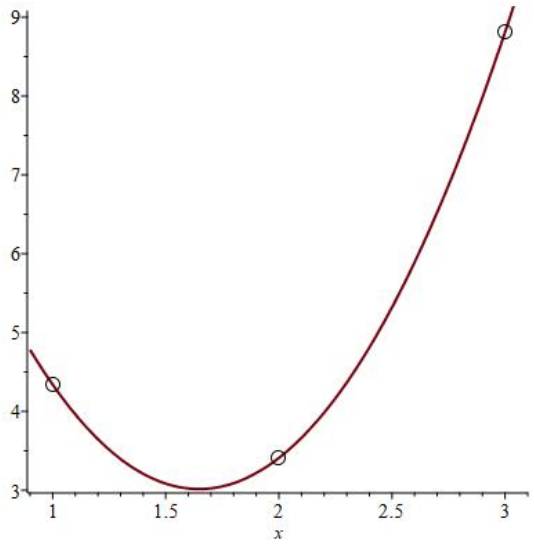


Рис. 3. Взаимосвязь СДО в артерии пуповины, sIgA и IL-6 у женщин во втором триместре гестации с обострением хронического простого бронхита, обусловленном реактивацией ЦМВИ, инициирующей формирование ХСПН.

Вышеуказанная зависимость раскрывает зависимость иммунных и гемодинамических показателей у пациенток с хроническим простым бронхитом в стадии обострения, инициированного реактивацией ЦМВИ, определяющей развитие ХСПН в третьей триместре беременности. Она указывает на важную патогенетическую роль более низкой иммунной защиты слизистой оболочки дыхательной и половой систем в повышении её проницаемости для инфекционных агентов и материнских антигенов. При этом возрастает риск их проникновения через поврежденный гематоплацентарный барьер в кровоток внутриутробного плода и воздействия с иммунными и эндотелиальными клетками артерии пупочного канатика. В этих условиях стимуляция активности эндотелиоцитов приводит к усилению ими синтеза эндотелина-1, который проникает в мышечный слой пуповинной артерии, взаимодействует с рецепторами типа А или В, повышает сократительную активность миоцитов, инициирует спазм и рост сосудистого сопротивления в пуповинной артерии.

Это обеспечивало стимуляцию Т-клеточного звена иммунитета и активацию эндотелиоцитов, повышающих выработку IL-6, участвующего в инициации вазоконстрикторной реакции и в росте сосудистого сопротивления в пуповинной артерии.

Зависимость кровотока в артерии пупочного канатика, показателей sIgA и IL-6 подтверждалась пересечением в 2 случаях кривой СДО в артерии пуповины с таковой провоспалительного цитокина, а также в 7 случаях контактами СДО в пуповинной артерии и уровня sIgA (рис. 4).

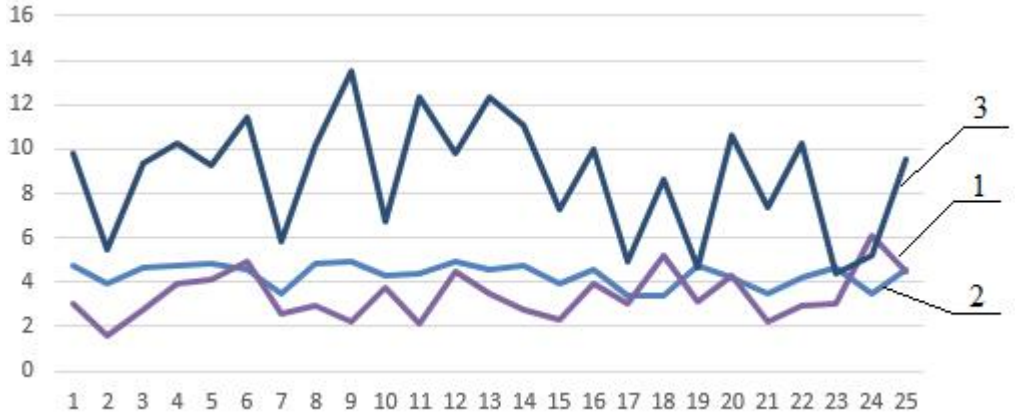


Рис. 4. Графическое выражение взаимосвязи индивидуальных кривых СДО в артерии пуповины, sIgA и IL-6 у женщин во втором триместре гестации при обострении хронического простого бронхита, инициированном острой фазой ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН. *Примечание:* 1 – показатели СДО в артерии пуповины; 2 – концентрация sIgA; 3 – концентрация IL-6.

При хроническом простом бронхите в стадии обострения, обусловленной реактивацией ЦМВИ во втором триместре гестации, приводящей к формированию ХСПН, падение содержания sIgA отражало угнетение местной иммунной защиты и снижение барьерных свойств гистогематических барьеров.

Во втором триместре беременности, осложненной обострением хронического простого бронхита, ассоциированным с реактивацией ЦМВИ, в формировании ХСПН в третьем триместре гестации важная роль отводится ЦИК, которые с помощью Fc-рецепторов взаимодействуют с мембраной клеток иммуноцитов и эндотелиоцитов [16]. Под влиянием комплекса антиген-антитело изменяются свойства клеточных элементов, что способствует их агглютинации и повышению фагоцитарной активности клеток макрофагального ряда. При этом возрастает процесс цитолиза, инициированного Т-клетками, натуральными киллерами и макрофагами [8]. Проникновение ЦИК через гематоплацентарный барьер в фетальный кровоток может приводить к повреждению эндотелиальной выстилки и мышечной стенки пуповинной артерии [9], а также способствовать повышению сосудистого сопротивления.

Таким образом, снижение концентрации sIgA, более высокое содержание IgE, ЦИК, кортизола и IL-6 в сыворотке крови при обострении хронического простого бронхита, ассоциированном с активацией во втором триместре гестации ЦМВИ, приводящей к развитию ХСПН в третьем триместре беременности, указывают на важное значение падения противовирусной резистентности и развития иммуно-гормонального дисбаланса в создании благоприятных условий для репликации и диссеминации вирусов, а также для нарушения кровотока в бассейне пуповинной артерии.

Выводы

1. Во втором триместре беременности при хроническом простом бронхите в стадии обострения, инициированной острой фазой ЦМВИ, приводящей к развитию ХКПН, по сравнению с ЦМВ-серонегативным физиологическим гестационным процессом, ре-

гистрируются более высокие показатели sIgA, IgE, IL-6, IL-4, кортизола на фоне отсутствия статистически значимых изменений сосудистого сопротивления в артерии пуповины. Изменение иммуно-гормонального статуса указывает на активацию их гуморального, Th-1 и Th2 звеньев клеточного иммунитета, сенсибилизацию и стресс-реакцию, запускающих компенсаторно-приспособительные реакции в системе мать-плацента-плод.

2. При обострении хронического простого бронхита во втором триместре беременности, осложненной острой фазой ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН в сопоставлении с неосложненным течением беременности, между кортизолом sIgA, IgE и ЦИК устанавливаются разнонаправленные корреляционные связи, иллюстрирующие взаимосвязь гормональных и иммунных гомеостатических показателей.

3. У женщин с обострением хронического простого бронхита, ассоциированном с ЦМВИ во втором триместре гестации и последующим развитием ХСПН, в сравнении с пациентками с аналогичной бронхолегочной патологией цитомегаловирусного генеза, приводящей к развитию ХКПН в третьем триместре беременности, снижается концентрация sIgA и отмечается более высокий уровень IgE, ЦИК, IL-6, IL-4, кортизола и СДО в пуповинной артерии. Вышеуказанные иммуно-гормонально-гемодинамические показатели отражают их важную роль в патогенезе ХСПН.

4. Обострение хронического простого бронхита на фоне острой фазы ЦМВИ во втором триместре беременности и развитие в последующем ХСПН, в отличие от хронического простого бронхита в стадии обострения, индуцированного ЦМВИ, приводящей к формированию ХКПН, сопровождается усилением прямой корреляционной связи между IL-6 и СДО в артерии пуповины, а также установлением обратной корреляции кортизола и sIgA. Обнаруженные зависимости иллюстрируют напряженность иммуно-гемодинамических и иммуно-гормональных механизмов регуляции, определяющих развитие ХСПН в третьем триместре гестации.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorikov I.N., Kolosov V.P., Nakhamchen L.G., Ishitina N.A., Andrievskaya I.A. The state of immune protection during exacerbation of chronic simple bronchitis, caused by the reactivation of chronic cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. 197:A7244.

2. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. 99:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

3. Дорофиенко Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Роль медиаторов воспаления в развитии эндотелиальной дисфункции сосудов пуповины при реактивации латентной цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре беременности // Acta Biomedica Scientifica. 2021. Т.6, №2. С.92–97. EDN: AFVFEV. https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.10

4. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. М.: Медицина, 1999. 448 с. ISBN: 978-5-225-02775-9

5. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В., Григорян Г.А. Мусаев З.М. Значение допплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и методов родоразрешения // Акушерство и гинекология. 1989. №3. С.24−27.

6. Маркина Н.В., Степанова О.А., Шамаева Т.Н., Болотов А.А. Учебное пособие по статистической обработке медико-биологических данных. Челябинск: ЮУГМУ, 2014. 108 с. URL: https://www.books-up.ru/ru/book/uchebnoe-posobie-po-statisticheskoj-obrabotke-mediko-biologicheskih-dannyh-11852324

7. Суслов А.В., Семенова Е.Ф., Митрошин А.Н., Моисеева И.Я. Экспериментальное исследование формирования микроэкологических, морфо-функциональных и иммунологических нарушений на фоне проводимой антибактериальной терапии // Инфекционные болезни. 2017. Т.15, №4. С.55–59. EDN: YLJOHO. https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-4-55-59

8. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. ISBN: 978-5-02-023237-2

9. Соловьева А.С., Луценко М.Т. Циркулирующие иммунные комплексы беременных с герпес-вирусной инфекцией // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. №1. С.54–56. EDN: IUDUAX.

10. Hatzidaki E., Gourgiotis D., Manoura A., Korakaki E., Bossios A., Galanakis E., Giannakopoulou C. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2005.

Vol.84, Iss.7. P.632–638. https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00747.x

11. Ломова Н.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Коган Е.А., Демура Т.А. Оценка факторов врожденного иммунитета в тканях последа при плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. Т.12, №5. С.41–45. EDN: PNUMMD.

12. Бойцова Е.А., Азимуродова Г.О., Косенкова Т.В. Интерлейкин-4. Биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. 2020. №2(75). С.70–79. EDN: QKROFE.

13. Луценко М.Т. Динамика активности кортизола в периферической крови беременных, перенесших герпесвирусную инфекцию // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2010. Вып.38. С.51–54. EDN: NCQPAN.

14. Хаустова С.А., Шкурников М.Ю., Тоневицкий А.Г. Кратковременные нагрузки высокой интенсивности вызывают изменение концентрации кортизола и секреторного IgA в слюне // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т.149, №5. С.569–573. EDN: MTYITR. https://doi.org/10.1007/s10517-010-1012-2

15. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43–47. EDN: XCKKMZ. https://doi.org/10.17116/patol20198104143

16. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т.5, №1. С.75−81. EDN: IBJJCF.

REFERENCES

1. Gorikov I.N., Kolosov V.P., Nakhamchen L.G., Ishutina N.A., Andrievskaya I.A. The state of immune protection during exacerbation of chronic simple bronchitis, caused by the reactivation of chronic cytomegalovirus infection in women in the second trimester of pregnancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197:A7244.

2. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 99:A6173. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173

3. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. [Role of Inflammatory Mediators in Endothelial Dysfunction of Umbilical Cord Vessels in Pregnant Women after Third-Trimester Nonprimary Cytomegaloviral Infection]. *Acta Biomedica Scientifica* 2021; 6(2):92–97 (in Russian). https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.2.10

4. Milovanov A.P. [Pathology of the mother-placenta-fetus system]. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN: 978-5-225-02775-9

5. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev M.V., Grigorian G.A., Musaev Z.M. [Value of utero-placental and feto-placental Doppler flowmetry in selecting rational tactics in the management of pregnancy and the method of delivery]. *Akush. Ginekol. (Mosk.)* 1989; (3):24−27 (in Russian).

6. Markina N.V., Stepanova O.A., Shamaeva T.N., Bolotov A.A. [Biomedical Data Statistical Tutorial]. Chelyabinsk: YuUGMU; 2014 (in Russian). Available at: https://www.books-up.ru/ru/book/uchebnoe-posobie-po-statisticheskoj-obrabotke-mediko-biologicheskih-dannyh-11852324

7. Suslov A.V., Semyonova E.F., Mitroshin A.N., Moiseeva I.Ya. [An experimental study of the formation of micro-ecological, morphofunctional and immunological disorders against the background of antibacterial therapy]. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)* 2017; 15(4):55–59 (in Russian). https://doi.org/10.20953/1729-9225-2017-4-55-59

8. Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. [Practical Aspects of Diagnosis and Treatment of Immune Disorders: A Guide for Physicians]. Novosibirsk: Nauka; 2009 (in Russian). ISBN: 978-5-02-023237-2

9. Solovieva A.S., Lutcenko M.T. [Circulating immune complexes in pregnant woman under herpes virus infection]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2008; (1):54–56 (in Russian).

10. Hatzidaki E., Gourgiotis D., Manoura A., Korakaki E., Bossios A., Galanakis E., Giannakopoulou C. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2005; 84(7):632–638. https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00747.x

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

12. Boytsova E.A., Azimurodova G.O., Kosenkova T.V. [Interleukin 4: biological functions and clinical importance in allergies development (review)]. *Preventive and Clinical Medicine* 2020; (2):70–79 (in Russian).

13. Lutsenko M.T. [Dynamics of cortisol activity in peripheral blood of pregnant women who suffered herpes-virus infection]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2010; (38):51–54 (in Russian).

14. Khaustova S.A., Shkurnikov M.U., Tonevitsky A.G. Short highly intense exercise causes changes in salivary concentrations of hydrocortisone and secretory IgA. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010; 149(5):635–639.

https://doi.org/10.1007/s10517-010-1012-2

15. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. [The architectonics of fetal placental veins in second trimester cytomegalovirus infection]. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2019; 81(4):43–47 (in Russian). https://doi.org/10.17116/patol20198104143

16. Sidorova I.S., Galinova I.L. [Endothelial dysfunction in the development of gestosis]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2006; 5(1):75–81 (in Russian).

Информация об авторах:

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

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

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

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

Наталия Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Андрей Николаевич Одиреев, д-р мед. наук, зав. лабораторией профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: bulleten.fpd@mail.ru

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

Татьяна Владимировна Смирнова, канд. мед. наук, зам. директора по лечебной работе, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Елена Ивановна Карапетян, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Author information:

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

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

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

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Natalia A. Ishutina, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

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

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

Tat′yana V. Smirnova, MD, PhD (Med.), Deputy Director on Clinical Work, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Elena I. Karapetyan, MD, PhD (Med.), Head of Department of Pulmonology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Поступила 29.08.2022
Принята к печати 12.09.2022

Received August 29, 2022
Accepted September12, 2022

УДК 618.36:578.825.12:616-036.65:611.013]616-092

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-100-107

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОТИЛЕДОНОВ СО СЛАБЫМ КОНТРАСТИРОВАНИЕМ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА В ПЛАЦЕНТАХ У ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Дать патоморфологическую характеристику котиледонов плаценты со слабо контрастированным кровеносным руслом у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Проводилось исследование инволютивно-деструктивных процессов в 153 котиледонах плаценты с хорошо и слабо контрастированным кровеносным руслом у женщин с беременностью, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ на 21-24 неделях гестации. В первую группу вошли 36 котиледонов плацент от женщин с ЦМВ-серонегативной неосложненной беременностью с хорошо контрастированными кровеносными сосудами; во вторую – 67 котиледонов плацент от пациенток с хронической компенсированной плацентарной недостаточностью (ХКПН) и слабо контрастированной сосудистой сетью; в третью – 30 котиледонов плацент от женщин с хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (ХСПН) с нечетко визуализированными кровеносными сосудами; в четвертую – 20 котиледонов плацент от пациенток с хронической декомпенсированной плацентарной недостаточностью (ХДПН). Дозированное введение свинцового сурика на олифе (1:3) в кровеносные сосуды плаценты осуществлялось через вену пуповины. Получение рентгенологических снимков котиледонов с хорошо и слабо контрастированными кровеносными сосудами в краевой части органа проводилось на аппарате РУМ-20М с УРИ Сапфир (Россия). Забор биоптатов котиледонов для гистометрии и гистохимического анализа осуществляли до их контрастирования, а для обзорной микроскопии − после нагнетания контрастной массы. **Результаты.** В первой группе количество фибриноида в строме ворсин равнялось 1,35±0,09%, периворсинкового фибриноида − 1,02±0,08% при отсутствии псевдонекрозов и кальцификатов. Во второй группе в отличие от первой преобладали котиледоны, в которых в 40-50% случаях обнаруживались слабо выраженные контуры кровеносных сосудов, наблюдалось увеличение удельного объёма фибриноида стромы в 1,82 раза ($p<0,001$), а фибриноида вокруг ворсинок в 2,04 раза ($p<0,001$); псевдонекрозы составляли 2,29±0,13%, а кальцификаты – 1,50±0,12%. В третьей группе в сопоставлении со второй чаще встречались котиледоны с 50-70% нечетко контурируемых сосудов, ворсины с отечными изменениями и коллагенизацией стромы; возрастало содержание фибриноида стромы в 1,47 раза ($p<0,001$), доля периворсинкового фибриноида − в 1,46 раза ($p<0,001$), псевдонекрозов – в 1,41 раза ($p<0,001$) и отложения солей кальция – в 1,57 раза ($p<0,001$). В четвертой группе по сравнению с третьей чаще встречались котиледоны, в которых определялось более 70% слабо контрастированных кровеносных сосудов, при этом в ворсинах увеличивалось количество коллагеновых волокон и кислых гликозаминогликанов; отмечалось повышение количества фибриноида вокруг ворсин в 1,24 раза ($p<0,01$), псевдонекрозов – в 1,23 раза ($p<0,05$) и кальцификатов – в 1,32 раза ($p<0,01$). **Заключение.** У женщин с обострением ЦМВИ во втором триместре гестации и ХСПН в отличие от пациенток с аналогичным инфекционным заболеванием и ХКПН, снижение поступления контраста в кровеносное русло котиледонов обусловлено более выраженным отеком, образованием коллагеновых волокон, фибриноида и солей кальция в строме ворсин, а также периворсинкового фиб-

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Гориков И.Н. Патоморфологическая характеристика котиледонов со слабым контрастированием кровеносного русла в плацентах у женщин, перенесших обострение цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.100–107. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-100-107

For citation:

Gorikov I.N. Pathomorphological characteristics of cotyledons with weak contrasting of the blood flow in the placenta of women who have undergone exacerbation of cytomegalovirus infection during the second trimester of pregnancy. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):100–107 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-100-107

риноида. При ХДПН цитомегаловирусной этиологии по сравнению с ХСПН слабо выраженное контрастирование сосудистого русла котиледонов связано с возрастающими изменениями стромы, участвующей в регуляции резистентности дренирующих вен и внутрикотиледонных кровеносных сосудов.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, плацента, хроническая плацентарная недостаточность, котиледоны, морфологическое строение котиледонов, кровеносное русло котиледонов, рентгенофлебография.

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COTYLEDONS WITH WEAK CONTRASTING OF THE BLOOD FLOW IN THE PLACENTA OF WOMEN WHO HAVE UNDERGONE EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

I.N.Gorikov

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

SUMMARY. Aim. To give pathomorphological characteristics of placental cotyledons with weakly contrasted bloodstream in women who had an exacerbation of cytomegalovirus infection (CMVI) in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** A study was made of involutive-destructive processes in 153 cotyledons of the placenta with well and weakly contrasted bloodstream in women with pregnancy, uncomplicated and complicated by exacerbation of CMVI at 21-24 weeks of gestation. The first group included 36 cotyledon placentas from women with CMV-seronegative uncomplicated pregnancy with well contrasted blood vessels; the second group – 67 cotyledon placentas from patients with chronic compensated placental insufficiency (CCPI) and poorly contrasted vascular network; the third group – 30 cotyledon placentas from women with chronic subcompensated placental insufficiency (CSPI) with indistinctly visualized blood vessels; the fourth group – 20 cotyledon placentas from patients with chronic decompensated placental insufficiency (CDPI). Dosed introduction of red lead on drying oil (1:3) into the blood vessels of the placenta was carried out through the umbilical cord vein. Obtaining X-ray images of cotyledons with well and weakly contrasted blood vessels in the marginal part of the organ was carried out on the apparatus RUM-20M with X-ray image intensifier Sapphire (Russia). Cotyledon biopsy specimens for histometry and histochemical analysis were taken before their contrasting, and for survey microscopy – after injection of the contrast mass. **Results.** In the first group, the amount of fibrinoid in the stroma of the villi was 1.35±0.09%, perivillous fibrinoid − 1.02±0.08% in the absence of pseudonecrosis and calcifications. In the second group, unlike the first one, cotyledons prevailed, in which in 40-50% of cases weakly expressed contours of blood vessels were found, an increase in the specific volume of stromal fibrinoid by 1.82 times was observed ($p<0.001$), and fibrinoid around villi by 2.04 times ($p<0.001$); pseudonecrosis accounted for 2.29±0.13%, and calcificates − 1.50±0.12%. In the third group, in comparison with the second one, cotyledons were more common with 50-70% of indistinctly contoured vessels, villi with edematous changes and stromal collagenization; the concentration of stromal fibrinoid increased by 1.47 times ($p<0.001$), the proportion of perivillous fibrinoid – 1.46 times ($p<0.001$), pseudonecrosis – 1.41 times ($p<0.001$) and the accumulation of calcium salt – 1.57 times ($p<0.001$). In the fourth group, compared to the third one, cotyledons were more common, in which more than 70% of weakly contrasted blood vessels were determined, while the number of collagen fibers and acid glycosaminoglycans increased in the villi; there was an increase in the amount of fibrinoid around the villi by 1.24 times ($p<0.01$), pseudonecrosis – by 1.23 times ($p<0.05$) and calcificates – by 1.32 times ($p<0.01$). **Conclusion.** In women with an exacerbation of CMVI in the second trimester of gestation and CSPI, in contrast to patients with a similar infectious disease and CCPI, a decrease in the flow of contrast into the bloodstream of cotyledons is due to more pronounced edema, the formation of collagen fibers, fibrinoid and calcium salts in the stroma of the villi, as well as perivillous fibrinoid. In CDPI of cytomegalovirus etiology, compared with CSPI, weak contrasting of the vascular bed of cotyledons is associated with increasing changes in the stroma involved in the regulation of the resistance of draining veins and intracotyledon blood vessels.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, placenta, chronic placental insufficiency, cotyledons, morphological structure of cotyledons, bloodstream of cotyledons, X-ray phlebography.

В исследовании гемодинамической функции котиледонов плаценты важная роль отводится использованию комплексного рентгенофлебографическо-гистологического анализа, позволяющего оценить не только изменения архитектоники венозного русла плодной части органа, но и установить морфологические причины нарушения контрастирования кровеносных сосудов [1]. Доказано, что обострение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) в период гестации сопровождается интенсивным образованием в ворсинах хориона коллагеновых волокон, фибриноида и кальцификатов [2, 3]. Вместе с тем до настоящего времени не дается избирательная морфологическая характеристика котиледонов с различным контрастированием кровеносного русла в плацентах у пациенток с обострением ЦМВИ,

приводящей к развитию хронической плацентарной недостаточности различной степени тяжести.

Цель работы – дать патоморфологическую характеристику котиледонов со слабым контрастированием кровеносного русла в плацентах у женщин, перенесших обострение ЦМВИ во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Исследовано морфологическое строение 153 котиледонов с различным контрастированием кровеносного русла в плацентах от женщин с беременностью, неосложненной и осложненной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации. В первую группу вошли 36 котиледонов с хорошо визуализированными кровеносными сосудами в плацентах от женщин с ЦМВ-негативной неосложненной беременностью; во вторую – 67 котиледонов со слабо контрастированным кровеносным руслом в плацентах от пациенток с обострением ЦМВИ, приводящей к развитию хронической компенсированной плацентарной недостаточности (ХКПН); в третью – 30 котиледонов с нечетко визуализированными кровеносными сосудами в плацентах от женщин с хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью (ХСПН); в четвертую − 20 котиледонов со слабо контрастированным кровеносным руслом в плацентах от пациенток с хронической декомпенсированной плацентарной недостаточностью (ХДПН).

Исследование кровеносного русла котиледонов с хорошо и слабо визуализирующимися сосудами в краевой части плацент, полученных при родах в срок, проводилось посредством дозированной инъекции свинцового сурика на олифе (1:3) в вену пупочного канатика [4], а получение рентгенологических снимков осуществлялось с помощью аппарата РУМ-20М с УРИ Сапфир (Россия). До введения контраста из котиледонов забирались биоптаты для гистометрического и гистохимического анализа. На поврежденные котиледоны накладывались анатомические зажимы, а затем из тех же участков получали кусочки тканей для обзорной микроскопии после нагнетания контрастной массы. Основными признаками слабого наполнения контрастом сосудов основных анатомических единиц краевой части плаценты являлись: 1) появление на рентгенофлебограмме в котиледонах ограниченных участков с нечеткими границами; 2) обнаружение котиледонов с 40-50%, 50-70% и более 70% слабо визуализированными сосудами.

При верификации обострения ЦМВИ у женщин в период гестации выделялась ДНК ЦМВ в крови, моче, соскобе буккального эпителия, слизистой шейки матки и в тканях плаценты. В сыворотке периферической крови выявлялись антитела IgM и IgG к ЦМВ. Во всех случаях рассчитывали индекс авидности антител IgG к ЦМВ более 65% (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Диагноз хронической плацентарной недостаточности устанавливали с помощью морфологических [5] и функциональных методов исследования [6].

Для проведения морфометрического исследования кусочки плаценты фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах и заливали в парафин. Гистологические срезы 5-7 мкм окрашивали гематоксилином-эозином для оценки наполнения контрастом сосудов стволовых ворсин I и II порядка, промежуточных и терминальных ворсин. Гистометрически определяли удельный объём фибриноида стромы, периворсинкового фибриноида, псевдонекрозов и кальцификатов ворсин хориона. Для стереометрического подсчета использовалась многоцелевая стереометрическая решетка (100-точечная), которая помещалась в окуляр микроскопа (увеличение 15×20) Micros (Австрия). Гистологические срезы органа для выявления коллагеновых волокон окрашивали по ван Гизону, для определения кислых гликозаминогликанов – альциановым синим по Стидмену.

При проведении обследования соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» 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.

При статистической обработке материала использовали пакет программ Statistica 10.0. Оценка различий между показателями в исследуемых группах осуществлялась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В первой группе на рентгенофлебограммах в котиледонах выявлялись контуры кровеносного русла в центральных, периферических и краевых участках (рис. 1). При гистологическом исследовании часто определялись стволовые ворсины I и II порядка с веной, полностью заполненной контрастной массой (рис. 3), а также промежуточные и терминальные ворсины с частицами контраста в просвете кровеносных сосудов (рис. 4). Обнаруживались очаги фибриноида вокруг ворсин и в их строме при отсутствии участков псевдонекрозов и кальцификатов (табл.). Во второй группе по сравнению с первой на рентгенофлебограммах в котиледонах частота выявления слабо контрастированных сосудов составляла 40-50% (рис. 2). В просвете вен стволовых ворсин I и II порядка и в кровеносных сосудах более дистально расположенных анатомических форм реже выявлялись частицы контрастной массы. Отмечалось увеличение процентного содержания фибриноидного изменения стромы в 1,82

раза (p<0,001), а периворсинкового фибриноида – в 2,04 раза (p<0,001). При этом псевдонекрозы составляли 2,29±0,13%, а кальцификаты – 2,29±0,13% (табл.).

Третья группа в отличие от второй характеризовалась более частым выявлением котиледонов с 50-70% слабо контрастированных сосудов. Определялись ворсины с отеком (рис. 6), коллагенизацией (рис. 7) и накоплением кислых гликозаминогликанов в строме (рис. 8). Возрастал удельный объём фибриноидного перерождения стромы в 1,47 раза (p<0,001), псевдонекрозов – в 1,41 раза (p<0,001), кальцификатов (рис. 9) – в 1,57 раза (p<0,001) и периворсинкового фибриноида – в 1,46 раза (p<0,001) (табл.).

Доказано, что в инициации коллагенообразования ключевую роль играет воспалительная реакция и активация фибробластов [5], а в выпадении солей кальция – обменно-метаболические и поствоспалительные изменения [7]. Образование фибриноида часто связывают с падением в тканях ворсин хориона концентрации хондроитинсульфатов [8]. Накопление фибриноида в интервиллезном пространстве ограничивает контакт синцитиотрофобласта ворсин с кислородом, энергетическим и пластическим субстратами в крови, циркулирующей в интервиллезном пространстве, способствует развитию альтеративных процессов в синцитии и сосудистой стенке, а также задержки роста плода. В то же время это снижает вероятность развития иммунологического конфликта между фетальными и материнскими антигенами [7].

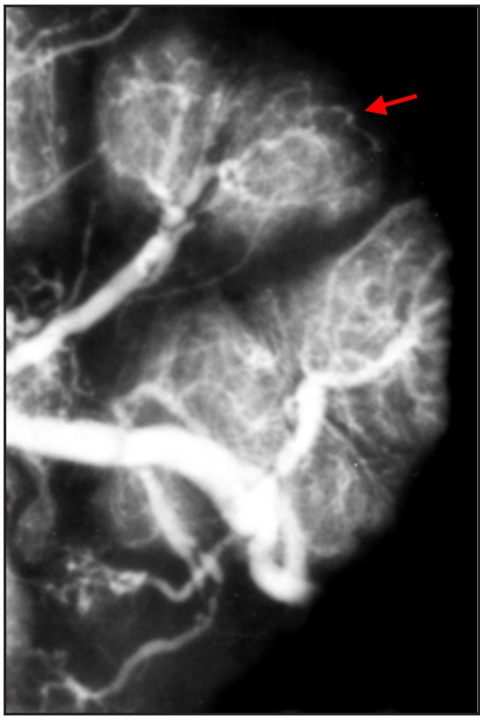


Рис. 1. Фрагмент рентгенофлебограммы краевой части плаценты. Котиледоны с хорошо контрастированным кровеносным руслом (стрелка). Женщина с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

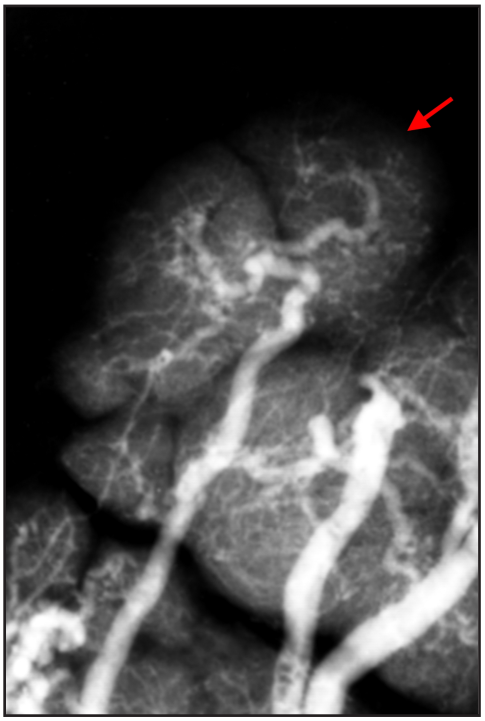


Рис. 2. Фрагмент рентгенофлебограммы краевой части плаценты. Снижение четкости визуализации кровеносных сосудов котиледона (стрелка). Женщина с обострением ЦМВИ. ХСПН. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

Диагностированное на рентгенофлебограммах снижение поступления контрастной массы в кровеносное русло котиледонов краевой части плаценты в четвертой группе в отличие от третьей группы подтверждалось частой идентификацией в них нечетких контуров более чем в 70% кровеносных сосудов. В таких случаях на гистологических срезах в строме стволовых ворсин I и II порядка возрастало количество коллагеновых волокон, альциан-позитивных веществ, удельного объёма псевдонекрозов в 1,23 раза (p<0,05) и кальцификатов – в 1,32 раза (p<0,01) (рис.10), а также периворсинкового фибриноида – в 1,24 раза (p<0,01) (табл.).

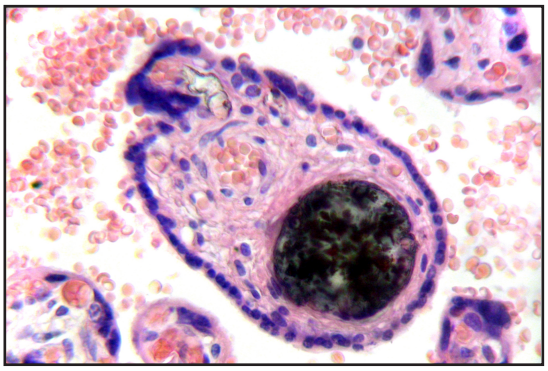


Рис. 3. Котиледон плаценты с хорошо контрастированным сосудистым руслом. Плотное заполнение контрастом вены и отсутствие его в просвете артерии стволовой ворсины. Женщина с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3). Окрашивание: гематоксилин и эозин. Ок. 15. Об. 40.

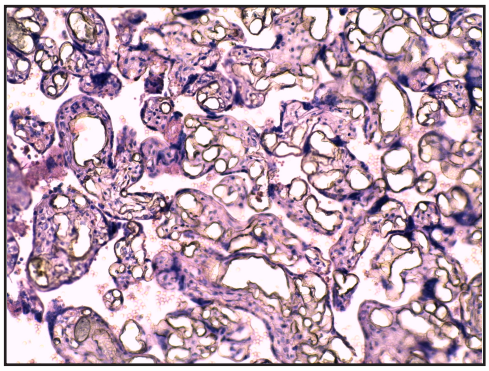


Рис. 4. Котиледон плаценты с хорошо контрастированным сосудистым руслом. В промежуточных и терминальных ворсинах в просвете расширенных кровеносных сосудов определяется контрастная масса. Женщина с ЦМВ-серонегативной физиологической беременностью. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3). Окрашивание: гематоксилин и эозин. Ок. 15. Об. 20.

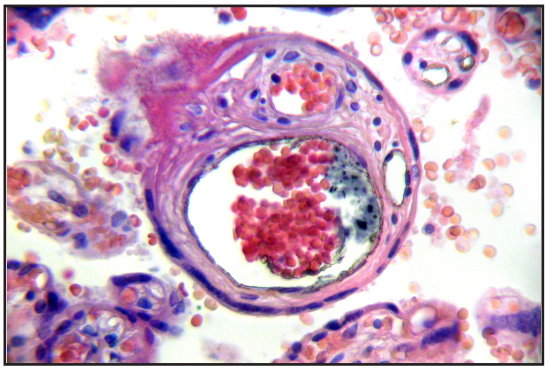


Рис. 5. Котиледон плаценты со слабо контрастированным сосудистым руслом. Агрегаты эритроцитов и частицы контраста в просвете вены стволовой ворсины. Слабое заполнение контрастом капилляров терминальных ворсин. Женщина с обострением ЦМВИ. ХСПН. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3). Окрашивание: гематоксилин и эозин. Ок. 15. Об. 40.

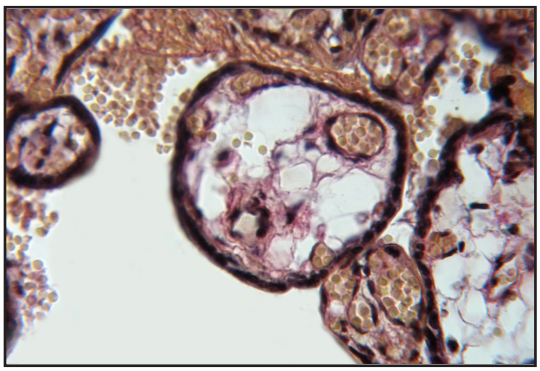


Рис. 6. Котиледон плаценты со слабо контрастированным сосудистым руслом. В ворсине хориона с резко выраженным отеком стромы, нежными коллагеновыми волокнами и полнокровием не определяется контраст в кровеносных сосудах. Женщина с обострением ЦМВИ. ХСПН. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3). Окрашивание: по ван Гизону. Ок. 15. Об. 40.

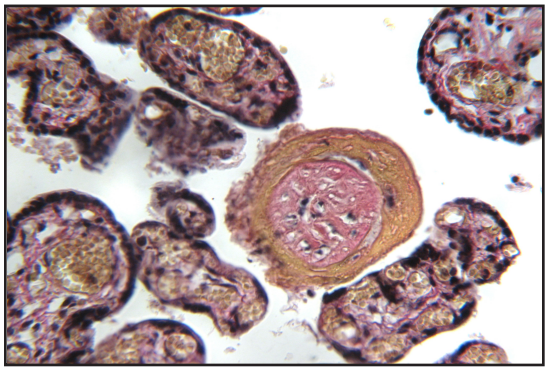


Рис. 7. Котиледон плаценты со слабо контрастированным сосудистым руслом. В терминальной ворсине, окруженной фибриноидом, отмечается избыточная коллагенизация и отсутствие сосудов в строме. Резко выраженное полнокровие окружающих ворсин. Женщина с обострением ЦМВИ. ХСПН. Окрашивание: по ван Гизону. Ок. 15. Об. 40.

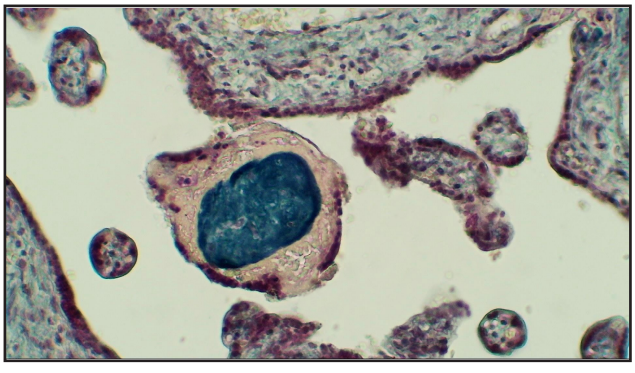


Рис. 8. Котиледон плаценты со слабо контрастированным сосудистым руслом. Избыточное накопление кислых гликозаминогликанов в строме бессосудистой ворсины, окруженной фибриноидом. Женщина с обострением ЦМВИ. ХДПН. Окрашивание: альциановым синим по Стидмену. Ок. 15. Об. 40.

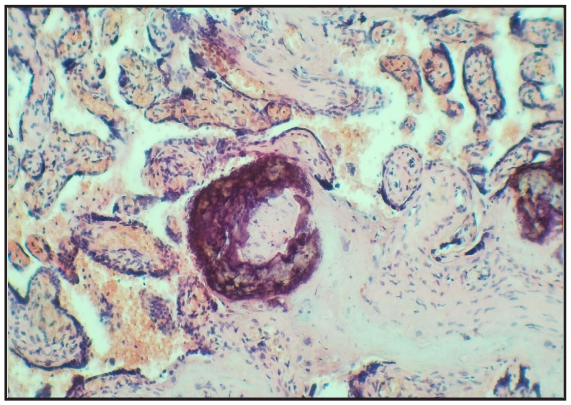


Рис. 9. Котиледон плаценты со слабо контрастированным сосудистым руслом. Бессосудистая хориальная ворсина, окруженная кальцификатами. Женщина с обострением ЦМВИ. ХСПН. Окрашивание: гематоксилин и эозин. Ок. 15. Об. 20.

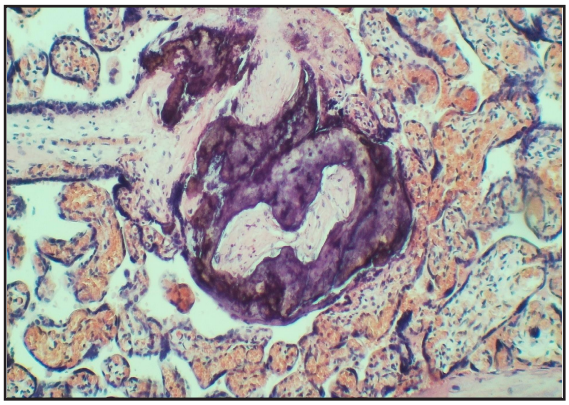


Рис. 10. Котиледон плаценты со слабо контрастированным сосудистым руслом. Увеличение солей кальция в строме ворсин и интервиллезном пространстве. Женщина с обострением ЦМВИ. ХДПН. Окрашивание: гематоксилин и эозин. Ок. 15. Об. 20.

Таблица

Изменение удельного объёма фибриноида стромы, периворсинкового фибриноида, псевдонекрозов и кальцификатов в котиледонах краевой части плаценты с хорошо и слабо контрастированным кровеносным руслом у женщин в исследуемых группах (M±m)

Морфометрические показатели, %	Исследуемые группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Фибриноид стромы	1,35±0,09	2,47±0,09 p<0,001	3,64±0,10 p<0,001; p_1<0,001	3,69±0,12 p<0,0014; p_1<0,001 p_2>0,05
Периворсинковый фибриноид	1,02±0,08	2,09±0,10 p<0,001	3,06±0,21 p<0,001; p_1<0,001	3,8±0,19 p<0,001; p_1<0,001 p_2<0,01
Псевдонекрозы	-	2,29±0,13	3,23±0,22 p_1<0,001	3,97±0,19 p_1<0,001; p_2<0,05
Кальцификаты	-	1,50±0,12	2,35±0,15 p_1<0,01	3,12±0,17 p_1<0,001; p_2<0,01

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

Таким образом, снижение дозированного поступления свинцового сурика на олифе (1:3) в котиледоны краевой части плаценты при ХДПН обусловлено: интенсификацией синтеза коллагеновых волокон в строме стволовых, промежуточных и терминальных ворсин, кислых гликозаминогликанов и выпадения солей кальция; более частым образованием локусов псевдонекрозов и фибрина, окружающего хориальные ворсинки. Вышеуказанные структурные изменения приводят к снижению эластичности соединительной ткани, окружающей стенки кровеносных сосудов, повышению её проницаемости для антигенов и вирусов, а также к стимуляции вазоконстрикторных реакций.

Выводы

1. В котиледонах с хорошо контрастированным сосудистым руслом в краевой части плаценты от женщин с серонегативной по ЦМВ физиологической беременностью, свинцовый сурик на олифе часто полностью выполняет просвет вен стволовых ворсин I и II порядка, а также выявляется в кровеносных сосудах промежуточных и терминальных ворсин. Умеренная фибриноидная трансформация стромы и образование фибриноида вокруг ворсинок на фоне отсутствия гидрофильных изменений соединительной ткани, а также участков псевдонекрозов и обызвествления создают благоприятные условия для нагнетания контраста в кровеносные сосуды хориальных ворсин.

2. Формирование ХКПН, инициированной обострением ЦМВИ во втором триместре гестации, в отличие от серонегативной по ЦМВ-инфекции

неосложненной беременности, характеризуется доминированием котиледонов с 40-50% менее четко контурируемых сосудов. В них возрастает доля фибриноида в строме ворсин, периворсинкового фибриноида, псевдонекрозов и отложения солей кальция, нарушающих свойства соединительной ткани, окружающей кровеносные сосуды в проксимально расположенных хориальных ворсинах.

3. При развитии ХСПН в отличие от ХКПН, обусловленных обострением ЦМВИ во втором триместре беременности, в котиледонах 50-70% кровеносных сосудов имеют нечеткие границы. В строме ворсин чаще выявляются отек, коллагеновые волокна и фибриноид. Регистрируются более высокие показатели фибриноида вокруг ворсин, псевдонекрозов и кальцификатов, которые способны повышать на уровне стволовых и промежуточных ворсин сопротивление стенки кровеносных сосудов при введении в них контраста.

4. Диагностированная у беременных ХДПН по сравнению с ХСПН, инициированной острой фазой хронической ЦМВИ на 21-24 неделях гестации, проявляется частым обнаружением котиледонов с более 70% слабо контрастированных кровеносных сосудов, коллагеновых волокон, избыточного накопления кислых гликозаминогликанов, псевдонекрозов и петрификатов, способствующих огрубению соединительной ткани, повышению её проницаемости, а также усилению её давления на стенку кровеносных сосудов стволовых, промежуточных и терминальных ворсин.

5. В слабом контрастировании котиледонов краевой части плаценты у женщин с ХДПН в сравнении с таковым у пациенток с ХСПН, ассоциированной с обострением ЦМВИ во втором триместре гестации, важная роль отводится увеличению удельного объёма периворсинкового фибриноида. Он снижает поступление энергетического и пластического субстратов из межворсинчатого пространства в хориальные ворсины, нарушает метаболические процессы в мышечных элементах сосудистой стенки, инициируя развитие вазоспазма артерий.

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. Гориков И.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В. Архитектоника вен плодной части плаценты при цитомегаловирусной инфекции во II триместре беременности // Архив патологии. 2019. Т.81, №4. С.43–47. EDN: XCKKMZ. https://doi.org/10.17116/patol20198104143

2. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. СПб.: Элби СПб., 2002. 352 с.

3. Королева Л.И., Колобов А.В., Романюк Ф.П., Соколов Д.И., Сельков С.А. Роль апоптоза и ангиогенеза в развитии задержки внутриутробного развития плода при герпесвирусной инфекции / Тезисы XVI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т.62, №4. С.148–149. EDN: ZFCZVV.

4. Беков Д.Б., Нехворский А.И., Садовников Г.П., Сиротенко Г.З. Устройство для инъекции сосудов анатомических препаратов. Авторское свидетельство СССР на изобретение №253300/30.09.1969. Бюл.34. URL: https://patents.su/2-253300-ustrojjstvo-dlya-inekcii-sosudov-anatomicheskikhpreparatov.html

5. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей. М.: Медицина; 1999. 448 с. ISBN: 978-5-225-02775-9.

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

7. Айламазян Э.К., Полякова В.О., Кветной И.М. Функциональная морфология плаценты человека в норме и при патологии (нейроиммуноэндокринологические аспекты). СПб.: Изд-во Н-Л., 2012. 176 с. ISBN: 978-5-94869-150-3

8. Надеев А.П., Шкурупий В.А., Миринкин И.О. Печень и плацента в пери- и постнатальный периоды при патологии: клинико-экспериментальное исследование. Новосибирск: Наука, 2014. 244 с. ISBN: 978-5-02-019176-1

REFERENCES

1. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. [The architectonics of fetal placental veins in second trimester cytomegalovirus infection]. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii* 2019; 81(4):43–47 (in Russian). https://doi.org/10.17116/patol20198104143

2. Tsinzerling V.A., Mel'nikova V.F. Perinatal infections. Pathogenesis, morphological diagnostics and clinical-mor-

phological comparisons: practical manual. St. Petersburg: Elbi SPb; 2002 (in Russian).

3. Koroleva L.I., Kolobov A.V., Romanyuk F.P., Sokolov D.I., Sel'kov S.A. [The role of apoptosis and angiogenesis in the development of intrauterine fetal growth retardation in herpesvirus infection. In: Abstracts of the XVI Russian Congress "Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery"]. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(4):148–149 (in Russian).

4. Bekov D.B., Nekhvorskiy A.I., Sadovnikov G.P., Sirotenko G.Z. [Device for injection into the vessels of anatomical preparations]. USSR author's certificate for the invention No.253300/09/30/1969. Bull.34 (in Russian). Available at: https://patents.su/2-253300-ustrojjstvo-dlya-inekcii-sosudov-anatomicheskikhpreparatov.html

5. Milovanov A.P. [Pathology of the mother-placenta-fetus system]. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian). ISBN: 978-5-225-02775-9

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

7. Aylamazyan E.K., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. [Functional morphology of the human placenta in health and disease (neuroimmunoendocrine aspects)]. SPb.: NL; 2012 (in Russian).

8. Nadeev A.P., Shurupiy V.A., Mirinkin I.O. [Liver and placenta in the peri- and postnatal periods in pathology: clinical and experimental study]. Novosibirsk, 2014 (in Russian). ISBN: 978-5-02-019176-1

Информация об авторах:

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

Author information:

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

Поступила 25.07.2022
Принята к печати 08.08.2022

Received July 25, 2022
Accepted August 08, 2022

УДК 616.24-002-053.6"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-108-115

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПНЕВМОМЕДИАСТИНУМА ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПОДРОСТКА

Е.В.Книжникова[1,2], Г.П.Евсеева[1], С.А.Черезов[2], Т.М.Адливанкина[2], Р.С.Телепнева[1], С.В.Супрун[1], О.А.Лебедько[1]

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

[2]Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница» имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Хабаровского края, 680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 213

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация клинического наблюдения пневмомедиастинума у подростка при тяжелом течении COVID-19-ассоциированной пневмонии. **Материалы и методы**. Представлено клиническое наблюдение спонтанного пневмомедиастинума как осложнение тяжелого течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у подростка. **Результаты**. Пациент Ч., 15 лет, с ожирением 1 ст., поступил в инфекционный госпиталь для больных COVID-19 на 7-й день болезни в тяжелом состоянии, с жалобами на повышение температуры тела до 40ºС, выраженные кашель и слабость, одышку при физической нагрузке и в покое. ПЦР тест к SARS-CoV-2 дал положительный результат. При мультиспиральной компьютерной томографии, обнаружено полисегментарное интерстициальное поражение обоих лёгких с наличием множественных зон «матового стекла», признаки пневмомедиастинума, подкожной эмфиземы верхней трети грудной клетки, левостороннего плеврального выпота. Объем поражения легочной ткани составил справа 50%, слева 85%. На 2-3 сутки в стационаре положительная динамика от лечения отсутствовала, сохранялось состояние тяжелой степени тяжести за счет интоксикационного синдрома, явлений дыхательной недостаточности, синдрома воспалительных изменений легочной ткани, в связи с этим пациенту был введен тоцилизумаб (Actemra®) 400 мг внутривенно капельно. На 20 день ребенок выписан из стационара с положительным клиническим эффектом. **Заключение**. Приведенный клинический случай демонстрирует, что у детей новая коронавирусная инфекция может протекать не только в тяжелой форме, но также с возможным развитием осложнения в виде пневмомедиастинума и низкой эффективностью антибактериальной и противовирусной терапии, что потребовало применения гуманизированных моноклональных антител (тоцилизумаба).

Ключевые слова: дети, COVID-19, пневмомедиастинум, тоцилизумаб.

CLINICAL OBSERVATION OF PNEUMOMEDIASTINUM IN A CASE OF SEVERE COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA IN A TEENAGER

E.V.Knizhnikova[1,2], G.P.Evseeva[1], S.A.Cherezov[2], T.M.Adlivankina[2], R.S.Telepneva[1], S.V.Suprun[1], O.A.Lebedko[1]

[1]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

[2]City Clinical Hospital named after professor A.M. Voino-Yasenetsky, 213 Tikhookeanskaya Str., Khabarovsk, 680033, Russian Federation

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., Черезов С.А., Адливанкина Т.М., Телепнева Р.С., Супрун С.В., Лебедько О.А. Клиническое наблюдение пневмомедиастинума при тяжелом течении COVID-19-ассоциированной пневмонии у подростка // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.108–115. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-108-115

For citation:

Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Cherezov S.A., Adlivankina T.M., Telepneva R.S., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Clinical observation of pneumomediastinum in a case of severe COVID-19-associated pneumonia in a teenager. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):108–115 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-108-115

SUMMARY. Aim. Demonstration of the clinical case of pneumomediastinum in a teenager with severe COVID-19-associated pneumonia. **Materials and methods.** The clinical case of spontaneous pneumomediastinum was presented, which was a complication of the severe course of COVID-19 pneumonia in a teenager. **Results.** Patient Ch., 15 years old, with obesity of the 1st degree, was admitted to the hospital of infectious diseases for patients with a COVID-19 on the 7th day of the illness in a severe condition and had complaints of an increase in body temperature to 40ºC, pronounced cough and weakness, dyspnea when walking and at rest. The PCR test for SARS-CoV-2 gave a positive result. Multispiral computed tomography showed polysegmental interstitial lesion of both lungs, which had multiple areas of "ground glass", signs of pneumomediastinum, subcutaneous emphysema of the upper third of the chest, left-sided pleural effusion. The volume of lung tissue lesion was 50% on the right and 85% on the left. The positive effect of treatment was not observed after 2-3 days in the hospital. The condition of heavy severity continued due to intoxication syndrome, respiratory failure, inflammatory changes in lung tissue syndrome. In this regard, the patient was injected intravenously with tocilizumab (Actemra®) 400 mg. The child was released on the 20th day of hospitalization with a positive clinical effect. **Conclusion.** The above clinical case demonstrates that in children a novel coronavirus infection can occur not only in severe form, but also with the possible development of complications in the form of pneumomediastinum and low effectiveness of antibacterial and antiviral therapy, which required the use of humanized monoclonal antibodies (tocilizumab).

Key words: children, COVID-19, pneumomediastinum, tocilizumab.

Опыт разных стран на протяжении всего периода пандемии COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, показывает, что до 90% детей переносят заболевание в легкой форме, реже требуют госпитализации при поражении нижних дыхательных путей в виде развития вирусной пневмонии [1, 2]. Однако не исключены случаи тяжелого и критического течения COVID-19, частота развития которых, как правило, не превышает 1% и чаще отмечается у детей с тяжелым преморбидным фоном [3].

Самая высокая частота тяжелых и критических случаев COVID-19 наблюдалась в группах маленьких детей и подростков, у которых заболевание может протекать с тяжелым поражением легких с развитием различных осложнений [4, 5].

Недавно описанным осложнением COVID-19-ассоциированной пневмонии является спонтанный пневмомедиастинум, не связанный с искусственной вентиляцией легких. Распространенность данного осложнения среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией неизвестна, основные источники представлены описаниями клинических случаев. Так, продемонстрировано 14 наблюдений пневмомедиастинума у взрослых больных COVID-19 [6]. R.Wadhawa et al. сообщили, что из пролеченных 1086 пациентов у 1 больного развился пневмомедиастинум, у 3 – хирургическая эмфизема с пневмомедиастинумом, а у 2 пациентов –изолированный пневмоторакс [7]. Описаны 3 случая COVID-19-ассоциированной пневмонии, осложненной спонтанным пневмомедиастинумом, пневмотораксом и подкожной эмфиземой [8]. Указанное осложнение разрешается чаще спонтанно, без необходимости оперативного вмешательства [6, 9–11].

Тем не менее, спонтанный пневмомедиастинум может привести и к ухудшению течения заболевания, о чем сообщается в серии случаев COVID-19-ассоциированной пневмонии, где описаны летальные исходы. Так, среди 419 пациентов, которым потребовалась интенсивная терапия по поводу заболевания средней и тяжелой степени, у 10 больных развились пневмоторакс, пневмомедиастинум, пневмоперикард и/или подкожная эмфизема, называемые синдромом альвеолярной утечки воздуха. Частота синдрома составила 2,4%, 6 пациентов не выжили в результате осложнения [12].

Несмотря на то, что точные механизмы развития спонтанного пневмомедиастинума неизвестны, предполагаемой причиной является так называемый эффект Macklin: диффузное альвеолярное повреждение, характерное для острого респираторного дистресс синдрома, вызванное вирусной инфекцией, что вместе с повышением внутриальвеолярного давления приводит к разрыву альвеол и циркуляции альвеолярного воздуха через бронховаскулярные оболочки по направлению к средостению [13, 14]. Среди возможных факторов риска развития спонтанного пневмомедиастинума следует отметить: заболевания легких в анамнезе; кашель, который потенцирует растяжение и разрыв альвеол; ожирение и использование глюкокортикостероидов, что способствует повреждению легочного интерстиция.

В литературе мы не встретили описания пневмомедиастинума у детей, поэтому приводим собственное наблюдение тяжелого случая течения COVID-19 у подростка с развитием двусторонней пневмонии (с объемом поражения легких более 50-85%, КТ 4) и относительно редкого осложнения – пневмомедиастинума, плеврита и мультисистемного воспалительного синдрома.

Ребенок Ч., 15 лет, поступил в инфекционный госпиталь для больных с новой коронавирусной инфекцией на 7 день болезни в тяжелом состоянии с жалобами на повышение температуры тела до 40ºС, выраженные кашель и слабость, одышку при физической нагрузке и в покое.

История заболевания: ребенок заболел остро во время отдыха в Крыму. Заболевание началось с болей в животе, многократной рвоты, слабости. За медицинской помощью не обращался, не лечился. Спустя 4 дня присоединились выраженный частый сухой кашель, повышение температуры тела до 40ºС. Осмотрен врачом скорой медицинской помощи, установлен диагноз ОРВИ, рекомендовано обильное питье,

прием арбидола в возрастной дозировке, жаропонижающие. На фоне терапии мальчик отмечал ухудшение состояния – нарастали симптомы интоксикации, держалась стойкая к антипиретикам лихорадка до 40ºС, с 6 дня болезни отметил появление одышки при физической нагрузке. По прилету в г. Хабаровск осмотрен участковым педиатром на дому, рекомендовано амбулаторное лечение с применением амоксиклава 2000 мг/сут. В те же сутки вечером, ввиду нарастания одышки, вызвана бригада скорой медицинской помощи, подросток доставлен в инфекционный госпиталь.

При поступлении состояние тяжелой степени тяжести за счет выраженного интоксикационного синдрома, явлений дыхательной недостаточности. Температура тела 39,2ºС. Кожные покровы бледные, умеренной влажности. Цианоз носогубного треугольника. В зеве легкая гиперемия. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не пальпируется. Периферических отёков нет. Грудная клетка правильной формы. ЧДД 27 в мин. Дыхание жесткое, ослаблено с двух сторон. SpO_2 на атмосферном воздухе 86%, при инсуффляции увлажненного кислорода через кислородную маску потоком 5-7 л/мин – 97%. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 112 в мин. Язык влажный, чистый. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю рёберной дуги, пальпация безболезненна. Мочеиспускание не нарушено, регулярное. Диурез адекватный. Стул оформленный, регулярный. Вес 88 кг. Рост 166 см. ИМТ 31,93.

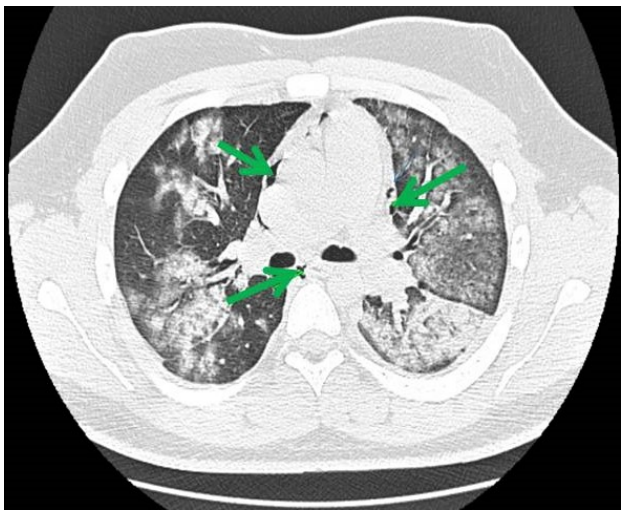
ПЦР тест мазка из зева и носа к SARS-COV-2 дал положительный результат. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, по результатам исследования по всем сегментам определялось поражение обоих лёгких с наличием множественных переваскулярно и субплеврально расположенных небольших зон «матового стекла» с ретикулярным компонентом на их фоне (изменения больше выражены слева). Объем поражения легочной ткани: справа 50% слева 85%. Отмечалось умеренное количество свободного газа в клетчатке средостения, мягких тканях верхней трети грудной клетки, шеи. Долевые, сегментарные и субсегментарные бронхи не деформированы, имели обычный просвет. Корни структурные, хорошо дифференцируются. Средостение не смещено, не расширено, образований в средостении нет. В левой плевральной полости определялась жидкость толщиной до 5,3 мм. Диафрагма расположена обычно, контуры ее четкие. Сердце широко лежит на диафрагме. Заключение: КТ признаки острого, полисегментарного, интерстициального поражения легких, средней степени вероятности COVID-19. КТ 4. Левосторонний плевральный выпот. Признаки пневмомедиастинума, подкожной эмфиземы верхней трети грудной клетки (рис.).

В общем анализе крови при поступлении: гемоглобин 146 г/л, эритроциты $5,22\times10^{12}$/л, лейкоциты $6,44\times10^{9}$/л, лимфоциты 23,8%. Биохимические исследования крови: мочевина 5,37 ммоль/л, общ. белок 68,0 г/л, креатинин 65,1 мкм/л, билирубин общий 13,0 мкмоль/л, билирубин прямой 3,68 мкмоль/л, повышение уровня трансаминаз – АЛТ 118,8 ЕД/л (норма< 37 Ед/л), АСТ 122,4 ЕД/л (норма< 39 Ед/), С-реактивный белок 46,31 мг/л (норма до 5 мг/л), щелочная фосфотаза 145 ммоль/л. ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 82 уд. в мин., без существенных изменений в миокарде. В приемном отделении осмотрен реаниматологом, хирургом (в хирургическом лечении пневмомедиастинума не нуждался), дальнейшая тактика ведения и лечения согласованы.

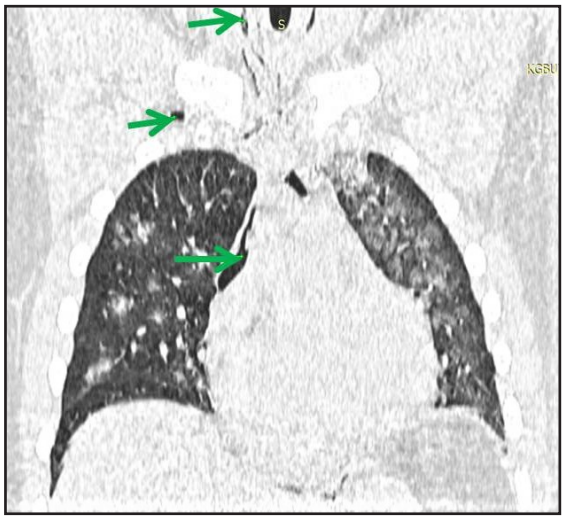
Результаты КТ, наряду с данными анамнеза и общего осмотра и обследования, позволили установить диагноз: Новая короновирусная инфекция тяжелого течения. Вирус-ассоциированная полисегментарная пневмония, двусторонняя, тяжелое течение. КТ4. ДН2. U07.1. Левосторонний плевральный выпот. Пневмомедиастинум, подкожная эмфизема верхней трети грудной клетки. Конституционально-экзогенное ожирение I степени.

Назначено лечение: дыхательная гимнастика, обильное питье, позиционный дренаж, кислородотерапия, парацетамол 500 мг при повышении температуры тела выше 38,0ºС, противовирусная терапия – умифенофир внутрь 4 раза в сутки, антибактериальная терапия – цефтриаксон внутривенно, муколитическая терапия – бромгексин, ввиду признаков «цитокинового шторма» – дексаметазон, антикоагулянтная терапия – гепарин, с гастропротективной целью – омепразол внутрь в возрастных дозах.

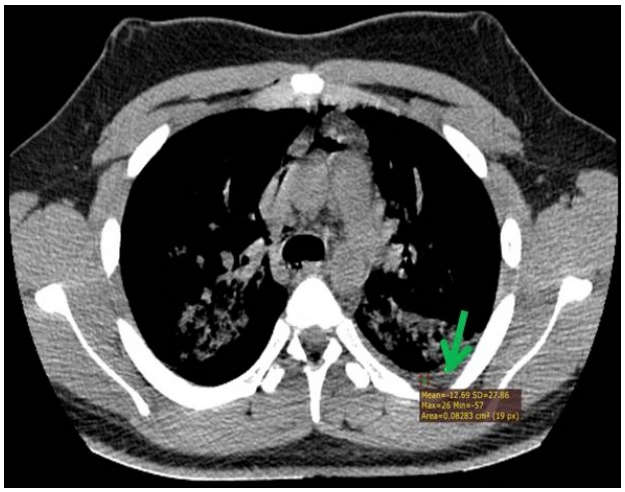
Динамика состояния на 2-3 сутки в стационаре: состояние тяжелой степени тяжести за счет течения новой короновирусной инфекции – интоксикационного синдрома, явлений дыхательной недостаточности, синдрома воспалительных изменений легочной ткани. Ребенок в сознании, контактен, адекватен. Кожные покровы чистые, нормальной окраски и влажности, тургор соответствует возрасту, температура тела 37,1-37,5ºС. Грудная клетка правильной формы. Перкуторно легочный звук. В легких дыхание везикулярно-ослабленное, больше слева, с двух сторон единичная крепитация. ЧДД 25-27 в мин. (в покое), до 32 в мин. при физической нагрузке, SpO_2 94-95% на воздухе. При минимальной физической нагрузке десатурация до 85%, при инсуффляции увлажненного кислорода через кислородную маску потоком 5-7 л/мин SpO_2 96-98%. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС=PS – 112 в мин., АД – 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Периферических отеков нет. Стул, диурез в норме.



А



Б



В

Рис. МСКТ органов грудной клетки у ребенка Ч., объем поражения легочной ткани: справа 50%, слева 85%. А – стрелкой обозначен участок воздуха в средостении. Б – стрелкой обозначен участок воздуха в мягких тканях верхней трети грудной клетки, шеи. В – стрелкой обозначен левосторонний плевральный выпот.

По результатам обследования: в общем анализе крови: относительный нейтрофилез – 78,4% (норма 27-65%) на фоне нормального числа лейкоцитов – 6,8× 10^9/л при норме (4,0-9,0)× 10^9 /л, ускорение СОЭ до 22 мм/ч. В биохимическом анализе крови – нарастание уровня трансаминаз: АЛТ 146 ЕД/л, АСТ 144 ЕД/л, повышение ЛДГ до 1885 Ед/л (норма 0-430 ЕД/л). По другим показателям компенсирован. Коагулограмма: ПТИ 86,0%, МНО 1,08, АЧТВ 22,7 сек., фибриноген 4,58 г/л, D-димер 2,08 нг/мл. Показатель прокальцитонина крови несколько повышен – 0,13 нг/мл (норма <0,07 нг/мл). Повышение показателя ферритина до 511,2 мкг/мл (норма 20-250 мкг/л). Общий анализ мочи: цвет с/ж, прозрачность полная, плотность 1025, белок отриц., глюкоза (+), кетоновые тела (+). Тест полоска на ацетон через 2 часа активного питьевого режима – отрицательно.

По УЗИ органов брюшной полости: свободной жидкости, дополнительных образований в брюшной полости, л/узлов в воротах печени и по ходу брюшного отдела аорты на момент осмотра не выявлено. В левой плевральной полости до 200 мл однородной свободной жидкости. В правой плевральной полости свободная жидкость четко не лоцируется. Усиление отражения от перипортальных структур печени. Умеренные диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы неспецифического характера. Гидроторакс слева.

Через 1 день при УЗИ-исследовании плевральной полости, перикарда: ЭХО-негативное пространство перикарда не расширено, в правой плевральной полости свободная жидкость не лоцируется, в левой плевральной полости свободная жидкость однородного характера, количество незначительное, около 50 мл.

Ввиду недостаточности положительной динамики произведена коррекция терапии: был введен тоцилизумаб (Actemra®) 400 мг внутривенно капельно однократно, отменен дексаметазон. Назначен флуконазол, с гепатопротективной целью назначен фосфоглив, продолжалась терапия умифеновиром, цефтриаксоном, гепарином, амброксолом, омепразолом, оксигенотерапия через лицевую маску.

На фоне проводимого лечения динамика положительная: после введения тоцилизумаба на 2 сутки лихорадка купирована, на 4 сутки значительно уменьшились явления дыхательной недостаточности. Сатурация при умеренной физической нагрузке 94-95%, при периодической кислородной поддержке – 99%. На 6 день лечения в клиническом анализе крови отмечен тромбоцитоз до 464,9× 10^9/л (при норме (150,0–320,0× 10^9/л), нейтрофильный лейкоцитоз до 24× 10^9/л (при норме 5,0–9,0× 10^9/л), сегментоядерные нейтрофилы – 85% (при норме 40-60%) на фоне нормального показателя СОЭ 2 мм/ч; в клиническом анализе мочи без патологии. В биохимическом анализе крови отмечалось снижение концентрации маркеров системного воспалительного ответа: снижение ЛДГ до 610 ЕД/л, ферритина до 265 мкг/л (норма 20-250 мкг/л), С-реактивного белка до 8 мг/л (норма 0-5 мг/л). В динамике наблюдалось значительное снижение уровня трансаминаз до нормальных значений: АЛТ – 23 ЕД/л, АСТ – 13 ЕД/л. На ЭКГ: умеренная синусовая тахикардия, электрическая ось сердца нормальная, дисметаболические изменения в миокарде, электрическая систола увеличена. В лечении курс умифеновира окончен, флюконазол отменен.

При динамическом наблюдении на фоне продолжения терапии цефтриаксоном, гепарином, амброксолом, омепразолом отмечалось дальнейшее улучшение состояния ребенка: дыхательная недостаточность купирована, кашля нет, аускультативно изменения в легких отсутствовали. По результатам обследования в общем анализе крови, коагулограмме отсутствовали патологические изменения. При контрольном исследовании мазков из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции РНК SARS-CoV-2 не определялась.

При контрольной КТ органов грудной клетки, выполненной на 22 день болезни, отмечена положительная динамика рентгенологической картины: интенсивность и протяженность инфильтративных изменений значительно уменьшились (инфильтрация представлена исключительно участками по типу «матового стекла», изменения затрагивают около 35% слева, 15% справа легочной паренхимы), выпота и свободного газа в плевральных полостях нет (КТ 2).

Ребенок выписан из стационара с положительным клиническим эффектом на 20 день от начала заболевания.

По результатам дальнейшего амбулаторного наблюдения педиатром и пульмонологом в течение 6 месяцев подросток жалоб не предъявлял. Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,7ºС. Частота дыханий 16-18 вд/мин. SpO_2 на воздухе при физической нагрузке 98-99%. ЧСС 70-78 уд/мин. Дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Кашель не отмечался. По органам без патологических изменений.

В приведенном примере отмечалось несоответствие физикальных данных и степени дыхательной недостаточности объему поражения легочной ткани (50-85%), наличию свободного газа в клетчатке средостения, длительности сохранения симптомов поражения респираторного тракта и легких в сочетании с мультисистемным воспалительным синдромом. Данный клинический случай демонстрирует, что у детей новая коронавирусная инфекция может протекать не только в тяжелой форме, но также с возможным развитием осложнения в виде пневмомедиастинума и низкой эффективностью антибактериальной и противовирусной терапии, что потребовало применения гуманизированных моноклональных антител (тоцилизумаба).

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. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д., Вершинина М.Г., Вишнева Е.А., Глазырина А.А., Гордеева О.Б., Дьяконова Е.Ю., Жолобова Е.С., Заболотский Д.В., Зверева Н.Н., Зеленкова И.В., Иванов Д.О., Кайтукова Е.В., Каркашадзе Г.А., Коновалов И.В., Крючко Д.С., Куличенко Т.В., Курбанова С.Х., Левина Ю.Г., Лобзин Ю.В., Мазанкова Л.Н., Маргиева Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Петряйкина Е.Е., Петренко Ю.В., Петрова Н.В., Прометной Д.В., Пшениснов К.В., Ревуненков Г.В., Ртищев А.Ю., Русинова Д.С., Сайфуллин М.А., Сайфуллин Р.Ф., Селимзянова Л.Р., Таточенко В.К., Тепаев Р.Ф., Усков А.Н., Федосеенко М.В., Фисенко А.П., Харькин А.В., Эфендиева К.Е., Яковлев А.В. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 // Педиатрическая фармакология. 2020. Т.17, №3. С.187−212. EDN: FQGJXK. https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123

2. Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Галянт О.И., Козлов В.К., Лебедько О.А. COVID-19 в педиатрической популяции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.100–114. EDN: FAFNRX. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-100-114

3. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K., Riggs B.J., Ross C.E., McKiernan C.A., Heidemann S.M., Klein-

man L.C., Sen A.I., Hall M.W., Priestley M.A., McGuire J.K., Boukas K., Sharron M.P., Burns J.P. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units // JAMA Pediatrics. 2020. Vol.174, Iss.9, P.868–873. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948.

4. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China // Pediatrics. 2020. Vol.145, Iss.6. Article number: e20200702. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702

5. Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р., Малахов А.Б., Короид В.В., Недостоев А.А., Каурова Е.П., Кузнецова Т.А., Куличкина О.С., Лобань Н.В. Тяжелая форма COVID-19 у подростка // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т.65, №5. С.58–65. EDN: RTJNHO. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-58-65

6. Полянцев А.А., Панин С.И., Полянцев А.А.(мл.), Котрунов В.В. Пневмомедиастинум у больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. 2021. Вып.5. С.20–24. EDN: ONZFIC. https://doi.org/10.17116/hirurgia202105120

7. Wadhawa R., Thakkar A., Chhanwal H.S., Bhalotra A., Rana Y., Wadhawa V. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in patients with COVID 19 // Saudi J. Anaesth. 2021. Vol.15, Iss.2. P.93–96. https://doi.org/10.4103 / sja.SJA_939_20

8. Protrka M.R., Ivanac G., Dudanc L., Vujevic F., Brkljacic B. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema: radiological aspects of rare COVID-19 complications in three patients // Radiol. Case Rep. 2021. Vol.16, Iss.11. P.3237–3243. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.07.089

9. Mohan V., Tauseen R.A. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19 // BMJ Case Rep. 2020. Vol.13, Iss.5. Article number: e236519. https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236519

10. Goldman N., Ketheeswaran B., Wilson H. COVID-19-associated pneumomediastinum // Clin. Med. (Lond.). 2020. Vol.20, Iss.4. P.e91–e92. https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0247

11. Zhou C., Gao C., Xie Y. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum // Lancet Infect. Dis. 2020. Vol.20, Iss.4. Article number: 510. https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30156-0

12. Joshi S., Bhatia A., Tayal N., Chaturvedi S., Ali S.J. Alveolar Air Leak Syndrome a Potential Complication of COVID-19-ARDS-Single Center Retrospective Analysis // J. Assoc. Physicians India. 2021. Vol.69, Iss.1. P.22–26. PMID: 34227771

13. Macklin M.T., Macklin C.C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment // Medicine. 1944. Vol.23, Iss.4. P.281–358.

14. Лестева Н.А., Адиева Е.В., Лесина С.С., Айбазова М.И., Абрамов К.Б., Себелев К.И., Кондратьев А.Н. Пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии. Клинические наблюдения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021.Т.18, №3. С.23–29. EDN: VMIIPZ. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29

REFERENCES

1. Alexandrovich Yu.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T., Vashakmadze N.D., Vershinina M.G., Vishneva E.A., Glazyrina A.A., Gordeeva O.B., Dyakonova E.Yu., Zholobova E.S., Zabolotsky D.V., Zvereva N.N., Zelenkova I.V., Ivanov D.O., Kaytukova E.V., Karkashadze G.A., Konovalov I.V., Kruchko D.S., Kulichenko T.V., Kurbanova S.K., Levina Y.G., Lobzin Yu.V., Mazankova L.N., Margieva T.V., Namazova-Baranova L.S., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu., Petryaykina E.E., Petrenko Yu.V., Petrova N.V., Prometnoy D.V., Pshenisov K.V., Revunenkov G.V., Rtishchev A.Yu., Rusinova D.S., Sayfullin M.A., Sayfullin R.F., Selimzyanova L.R., Tatochenko V.K., Tepaev R.F., Uskov A.N., Fedoseenko M.V., Fisenko A.P., Khar'kin A.V., Efendieva K.E., Yakovlev A.V. [Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2.]. *Pediatric pharmacology* 2020; 17(3):187−212 (in Russian). https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123

2. Evseeva G.P., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Suprun S.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Galyant O.I., Kozlov V.K., Lebed'ko O.A. [COVID-19 in pediatric population]. *Bûlleten' fiziologii I patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):100–114 (in Russian). https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-100-114

3. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K., Riggs B.J., Ross C.E., McKiernan C.A., Heidemann S.M., Kleinman L.C., Sen A.I., Hall M.W., Priestley M.A., McGuire J.K., Boukas K., Sharron M.P., Burns J.P. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019(COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatrics* 2020; 174(9):868–873. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948

4. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; 145(6):e20200702. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702

5. Mazankova L.N., Osmanov I.M., Samitova E.R., Malakhov A.B., Koroid V.V., Nedostoev A.A., Kaurova E.P., Kuznetsova T.A., Kulichkina O.S., Loban N.V. A teenager with a severe form of COVID-19. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2020; 65(5):58−65 (in Russian).

https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-58-65

6. Polyantsev A.A, Panin S.I., Polyantsev A.A.(Jr), Kotrunov V.V. Pneumomediastinum in patients with a novel coronavirus infection (COVID-19). *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova* 2021; (5):20–24 (in Russian). https://doi.org/10.17116/hirurgia202105120

7. Wadhawa R., Thakkar A., Chhanwal H.S., Bhalotra A., Rana Y., Wadhawa V. Spontaneous pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in patients with COVID-19. *Saudi J. Anaesth.* 2021; 15(2):93–96. https://doi.org/10.4103 / sja.SJA_939_20

8. Protrka M.R., Ivanac G., Dudanc L., Vujevic F., Brkljacic B. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema: radiological aspects of rare COVID-19 complications in three patients. *Radiol. Case Rep.* 2021; 16(11):3237–3243. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.07.089

9. Mohan V., Tauseen R.A. Spontaneous pneumomediastinum in COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(5):e236519. https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236519

10. Goldman N., Ketheeswaran B., Wilson H. COVID-19-associated pneumomediastinum. *Clin. Med. (Lond.)* 2020; 20(4):e91–e92. https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0247

11. Zhou C., Gao C., Xie Y. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(4):510. https://doi.org/ 10.1016/ S1473-3099(20)30156-0

12. Joshi S., Bhatia A., Tayal N., Chaturvedi S., Ali S.J. Alveolar Air Leak Syndrome a Potential Complication of COVID-19-ARDS – Single Center Retrospective Analysis. *J. Assoc. Physicians India* 2021; 69(1):22–26. PMID: 34227771

13. Macklin M.T., Macklin C.C. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine*1944; 23(4):281–358.

14. Lesteva N.A., Adieva E.V., Lesina S.S., Aibazova M.I., Abramov K.B., Sebelev K.I., Kondratiev A.N. COVID-19 Pneumonia Pneumomediastinum. Clinical Cases. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2021; 18(3):23–29 (in Russian). https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29

Информация об авторах:

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

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

Сергей Александрович Черезов, врач-рентгенолог КГБУЗ «Городская клиническая больница» имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: gkbvy@mail.ru

Тамара Михайловна Адливанкина, врач-пульмонолог, зав. инфекционным отделением №2 КГБУЗ «Городская клиническая больница» имени профессора А.М. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: gkbvy@mail.ru

Регина Сергеевна Телепнева, 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: pupykin84@mail.ru

Author information:

Elena V. Knizhnikova, MD, 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

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

Sergey A. Cherezov, MD, Radiologist, City Clinical Hospital named after Professor A.M. Voino-Yasenetsky; gkbvy@mail.ru

Tamara M. Adlivankina, MD, Pulmonologist, Head of Infectious Department number 2, City Clinical Hospital named after Professor A.M. Voino-Yasenetsky; gkbvy@mail.ru

Regina S. Telepneva, MD, 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: pupykin84@mail.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 28.07.2022
Принята к печати 16.08.2022

Received July 28, 2022
Accepted August 16, 2022

УДК 616.24-008.811.6-036.12:612.383]616-053.2:616-054/.-055

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-116-130

ДИФФУЗИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЛЕГКИХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: ГЕНДЕРНЫЕ, ВОЗРАСТНЫЕ И РАСОВЫЕ АСПЕКТЫ

О.Ю.Кытикова, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко, Т.П.Новгородцева

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Диффузионная способность легких является вторым по значимости респираторным тестом, следующим за спирометрией. Оценке диффузионной способности легких при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не уделяется должного внимания, хотя данный параметр отражает изменения функционального объема легких и транспорт газа через альвеолярно-капиллярную мембрану, тем самым предоставляя больше информации о физиологии дыхания, чем результаты спирометрии. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) является стандартом в пульмонологии, однако в последние годы пристальное внимание направлено на определение диффузионной способности легких по оксиду азота (DLNO), который дает лучшее представление о переносе газа через альвеолярно-капиллярную мембрану по сравнению с DLCO. В литературе последних лет активно обсуждаются вопросы включения возрастного, расового и гендерного аспектов в спирометрические эталонные уравнения, которые применяются для оценки спирометрических параметров и диффузионной способности легких. **Цель.** Анализ литературы за последние пять лет, отражающей взгляды современных исследователей на методы диагностики диффузионной способности легких, а также вклад возрастного, расового и гендерного аспектов в оценку данного параметра при ХОБЛ. **Материалы и методы.** В базе данных PubMed проводился поиск информации за период 2017-2022 гг. по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «diffusion capacity», «chronic obstructive pulmonary disease», «gender», «age», «race», «DLNO», «DLCO». Были проанализированы 123 статьи. **Результаты.** Современные данные подчеркивают важность включения диффузионной способности легких в прогностические программы оценки ХОБЛ. Определение диффузионной способности легких по оксиду азота может быть перспективным направлением исследований в ближайшем будущем. Гендерные и возрастные аспекты играют важную роль в интерпретации спирометрических данных и диффузионной способности легких. Вопрос включения расового признака в оценку диффузионной способности легких при ХОБЛ находится под сомнением.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, диффузионная способность легких, пол, возраст, раса, DLNO, DLCO.

DIFFUSING CAPACITY OF LUNGS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: GENDER, AGE, AND RACE ASPECTS

O.Yu.Kytikova, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko, T.P.Novgorodtseva

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

SUMMARY. Introduction. Diffusion capacity of lungs is the second most important respiratory test after spirometry.

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытикова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: kytikova@yandex.ru

Для цитирования:

Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Диффузионная способность легких при хронической обструктивной болезни легких: гендерные, возрастные и расовые аспекты // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.116–130. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-116-130

For citation:

Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. Diffusing capacity of lungs in chronic obstructive pulmonary disease: gender, age, and race aspects. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):116–130 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-116-130

The importance of assessing lung diffusion capacity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not given due attention, although this parameter reflects changes in functional lung volume and gas transport through the alveolar-capillary membrane, thereby providing more information about respiratory physiology than spirometry results. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) measurement is the standard in pulmonology, however, in recent years, close attention has been given to the determination of lung diffusion capacity for nitric oxide (DLNO), which gives better explanation of gas transport through the alveolar-capillary membrane compared to DLCO. Recent literature is actively discussing the inclusion of age, race, and gender aspects in spirometric reference equations that are used to assess spirometric parameters and lung diffusion capacity. **Aim.** To analyze the literature over the past five years, reflecting the views of modern researchers on methods for diagnosing lung diffusion capacity, as well as the contribution of age, race, and gender aspects to the assessment of this parameter in COPD. **Materials and methods.** The PubMed database was searched for information for the period 2017-2022 according to the selected inclusion criteria. Information requests included the following set of keywords: “diffusion capacity”, “chronic obstructive pulmonary disease”, “gender”, “age”, “race”, “DLNO”, “DLCO”. 123 articles were analyzed. **Results.** Recent evidence highlights the importance of including lung diffusivity in COPD prognostic programs. Determining the diffusion capacity of the lungs for nitric oxide may be a promising area of research soon. Gender and age considerations play an important role in the interpretation of spirometry data and lung diffusion capacity. The issue of including a racial trait in the assessment of the diffusing capacity of the lungs in COPD is in doubt.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, diffusing capacity, gender, age, race, DLNO, DLCO.

Введение

Хронические заболевания дыхательных путей, в частности хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являются серьезной проблемой общественного здравоохранения в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности во всем мире [1–3].

Существующая неопределенность в отношении оценки мировой распространенности ХОБЛ обусловлена различиями в диагностических критериях и дизайне исследований [3]. В 2019 году распространенность данного заболевания была оценена как по отношению объема форсированного выдоха в течение первой секунды ($ОФВ_1$) к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease fixed ratio, GOLD, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ<0,7), так и с учетом нижней границы нормы (Lower Limit of Normal, LLN, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ<LLN) [4]. Распространенность ХОБЛ среди лиц в возрасте 30-79 лет составила 10,3% (391,9 млн человек) по данным GOLD и 7,6% (292,0 млн человек) по параметрам LLN. К существенным факторам риска ХОБЛ были отнесены мужской пол, курение, индекс массы тела менее 18,5 кг/м^2, воздействие биомассы, а также профессиональное воздействие пыли или дыма [4].

Данное заболевание характеризуется гетерогенным хроническим воспалением дыхательных путей и легочной ткани, развитием эмфиземы, ремоделированием дыхательных путей и изменением функции легких [5]. Известно, что для диагностики и оценки степени тяжести ХОБЛ применяется спирометрия, включающая $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, а также соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ [3]. Спирометрия дополняется оценкой симптомов, риска развития обострений, а также оценкой эмфиземы [6]. Эмфизема является структурным элементом ХОБЛ и характеризуется патологическим, стойким расширением воздушных пространств дистальнее терминальных бронхиол и разрушением альвеолярной стенки, приводящими к нарушению газообмена [7]. Количественная оценка эмфиземы проводится по результатам компьютерной томографии (КТ) [8], тогда как функциональный вклад эмфиземы в ХОБЛ оценивается при помощи измерения диффузионной способности легких (DL) [6].

Исследование диффузионной способности легких является вторым по значимости респираторным тестом, следующим за спирометрией, который часто выполняется совместно с бодиплетизмографией, регистрирующей развивающиеся с ранних стадий ХОБЛ повышение остаточного объема легких и увеличение их общей емкости [9]. Бодиплетизмография дополняет информацию, полученную при выполнении спирометрии, так как позволяет оценить внутригрудной объем легких, все составляющие объема легких и также сопротивление бронхов [3]. У пациентов с эмфиземой объемы легких, оцененные по данным КТ, коррелируют с результатами, полученными при бодиплетизмографии [8]. Диффузионная способность легких отражает изменения функционального объема легких и транспорт газа через альвеолярно-капиллярную мембрану, тем самым предоставляя больше информации о физиологии дыхания, чем изолированные результаты спирометрии [9–11]. В настоящее время обсуждается необходимость функционального фенотипирования, основанного на данных $ОФВ_1$ и диффузионной способности легких, так как это может улучшить прогнозирование течения и тактику лечения ХОБЛ [6]. Оценка диффузионной способности легких применяется не только для диагностики эмфиземы, выявления причин уменьшения легочных объемов и развития одышки, но и для дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и ХОБЛ, а также оценки динамики течения заболеваний [12].

Важную роль при оценке легочной функции играют гендерно-возрастные и расовые характеристики [13–16]. Гендерные и возрастные особенности ХОБЛ

достаточно полно обсуждались в литературе [17, 18]. Однако данная проблема по-прежнему остается актуальной в связи необходимостью повышения качества диагностики и эффективности лечения ХОБЛ в разных возрастных группах и среди женщин [19, 20]. Вызывает тревогу тот факт, что ХОБЛ, являясь возраст-ассоциированным заболеванием [21], часто встречается и среди молодого населения [22]. Обнаружено, что обструктивные фенотипы относительно распространены в детстве. Их распространенность среди лиц 5-25 лет составляет 3,2-10,9% [23].

ХОБЛ больше не является респираторным заболеванием, поражающим преимущественно мужчин. С 2008 года ее распространенность среди женщин сравнялась с таковой среди мужчин и стала ведущей причиной смерти женщин в США [20]. Клиническая картина ХОБЛ у женщин характеризуется более частой одышкой, развитием депрессии, остеопороза, аденокарциномы легких, ухудшением качества жизни [16]. Теории, выдвинутые для объяснения этих различий, связаны с курением, ролью эстрогенов, мелких бронхов, а также нарушениями газообмена в легких [19, 21]. Важными ограничениями лечения женщин с ХОБЛ являются частая гиподиагностика, меньшее количество тестов спирометрии, чем у мужчин [16].

Вопрос взаимосвязи расового аспекта и ХОБЛ менее освещен в литературе и достаточно противоречив, соответственно, также не теряет научного интереса [18, 24]. Данные литературы последних лет подчеркивают важность включения расовой принадлежности в спирометрические эталонные уравнения, которые применяются для оценки спирометрических параметров (от англ. Spirometric Reference Equations – SRE) [25, 26]. С другой стороны, существуют исследования, опровергающие доказательства того, что уравнения спирометрии с включением расовой принадлежности улучшают прогноз клинических событий в отношении хронических заболеваний нижних дыхательных путей по сравнению с уравнениями, не учитывающими расу обследованных лиц [25].

Эталонные уравнения применяются не только для оценки спирометрических параметров, но и для оценки диффузионной способности легких [11, 26], поэтому вопрос включения гендерно-возрастных и расовых характеристик крайне важен.

Несмотря на противоречивость и широту взглядов в отношении связи перечисленных факторов с ХОБЛ очевидно, что они оказывают важное влияние на диффузионную способность легких. Понимание физиологии и патофизиологии газообменной функции легких с учетом возрастного, расового и гендерного признака позволят всесторонне оценить тяжесть и прогноз заболеваний легких. Данный обзор основан на анализе современной литературы, отражающей взгляды исследователей на вклад возрастного, расового и гендерного признака в изменение диффузионной способности легких при ХОБЛ. Обсуждается роль измерения диффузионной способности легких в прогностических программах оценки стадий ХОБЛ.

В базе данных PubMed проводился поиск информации за период 2017-2022 гг. по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: «diffusion capacity», «chronic obstructive pulmonary disease», «gender». Поиск «diffusion capacity» AND chronic obstructive pulmonary disease AND gender– показал 33 результата, «DLCO» AND COPD AND gender – 37 результатов, «DLCO» AND COPD AND GOLD I – 5 результатов.

Диффузионная способность легких и методы исследования

Процесс газообмена в легких определяется легочной вентиляцией, диффузией и кровотоком [27]. Наиболее точно эффективность газообмена характеризует диффузионная функция, или способность легких [28]. Поступая из атмосферного воздуха в кровь, молекулы кислорода (O_2) соединяются с гемоглобином, проходя через альвеолярную стенку, капиллярную стенку и мембрану эритроцита. Поэтому диффузионная функция легких зависит от диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны (ее структурных и функциональных характеристик), скорости связывания O_2 гемоглобином, объема крови в капиллярах легких. К структурным характеристикам альвеолярно-капиллярной мембраны относят ее толщину и площадь, внутрилегочный объем, различные перекрытия дыхательных путей, концентрацию гемоглобина в альвеолярных капиллярах. К функциональным характеристикам мембраны относят ее диффузионную способность, соотношение распределения вентиляции относительно перфузии, абсолютные уровни вентиляции и перфузии, состав альвеолярного газа, концентрацию и связывающие свойства гемоглобина в альвеолярных капиллярах [29]. При увеличении толщины альвеолярно-капиллярной мембраны уменьшается диффузионная функция легких, однако увеличение ее площади сопровождается увеличением DL [11]. Помимо перечисленных структурно-физиологических параметров, влияющих на DL, данный показатель изменяется под влиянием различных патологических процессов [6]. В связи с этим динамическое наблюдение за величиной DL при бронхолегочной патологии признано надежным методом отслеживания течения болезни [27].

Традиционно в мире используется термин «диффузионная функция легких», хотя наиболее точными являются термины «трансфер-фактор» или «фактор переноса» (TF, от англ. Transfer Factor), так как перенос O_2 из альвеолярного пространства в кровь зависит от диффузии и ряда других факторов [11]. Так, физические упражнения у детей и взрослых, а также интенсивные упражнения на выносливость у молодых спортсменов приводят к увеличению диффузионной

функции легких не только во время выполнения упражнений, но и в покое, что, вероятно, связано с активным вовлечением легочных капилляров, изменением толщины альвеолярно-капиллярных мембран и увеличением общей площади поверхности легких [30]. Существует несколько методик определения DL.

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO)

Признанным стандартом в пульмонологии является измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (от англ. Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide – DLCO) [10, 28]. Аббревиатуры DLCO и TLCO имеют эквивалентное значение, как и аббревиатуры DL и TF [29].

DLCO характеризует способность газа переходить из альвеол через альвеолярный эпителий и капиллярный эндотелий в эритроциты [29]. Монооксид углерода или угарный газ (CO) выбран для использования в данном тесте из-за его высокого сродства к гемоглобину [6]. При данном методе с помощью газоанализатора анализируется средняя порция выдыхаемого газа и определяется его концентрация. DLCO измеряется в мл/мин/мм рт. ст. и в процентах от должного [31]. Интерпретация диффузионной способности может быть основана на оценке более чувствительного индикатора – коэффициента переноса монооксида углерода (Carbon Monoxide Transfer Coefficient – KCO) = DLCO / объем распределения индикаторного газа во время проведения DLCO [32].

В последние годы были разработаны быстродействующие газоанализаторы RGA (от англ. Rapidly Responding Gas Analysers), позволяющие проводить непрерывный анализ газового состава в режиме реального времени, улучшая ценность и информативность методики исследования [31]. Это повлекло за собой обновление стандартов ERS и ATS [29].

Диффузионная способность легких по оксиду азота (DLNO)

Монооксид углерода считается предпочтительным газом для измерения диффузионной способности и с 1957 года тест DLCO признан клиническим стандартом оценки переноса газа через легкие [11, 32]. Однако в литературе последних лет имеются данные, свидетельствующие о том, что использование оксида азота (NO) может не только с успехом применяться в комбинации с CO, но и иметь преимущества по сравнению с ним [33, 34]. Диффузионная способность оксида азота и монооксида углерода подчиняется первому закону диффузии Фика и основным принципам химической кинетической теории. В переносе NO преобладает мембранная диффузия, тогда как перенос CO ограничивается диффузией и химической реакцией внутри эритроцита [33]. Очевидно, что определение диффузионной способности легких по оксиду азота (DLNO) дает лучшее представление о переносе газа через альвеолярно-капиллярную мембрану по сравнению с DLCO. В отличие от DLCO, на DLNO не оказывает существенное влияние как изменение концентрации гемоглобина и карбоксигемоглобина, так и концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе [34]. Кроме того, на результаты DLNO существенно влияет объем легких, по сравнению с DLCO, что делает KNO (DLNO, деленное на альвеолярный объем) лучшим показателем, чем KCO. Эти примеры демонстрируют, что тест DLNO технически и физиологически превосходит тест DLCO и может быть очень перспективным в ближайшем будущем [34].

Диффузионная способность легких при ХОБЛ

Скорость диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану является интегральным показателем легочной вентиляции и кровотока [5, 6]. Диффузия не зависит от вентиляции и кровотока, а коррелирует с толщиной альвеолярно-капиллярной мембраны и площадью диффузионной поверхности легких [10, 11]. Диффузные заболевания легких (эмфизема и легочный фиброз) уменьшают как DL, так и альвеолярную вентиляцию [10]. Причинами повышения DL являются сердечная недостаточность, эритроцитемия, бронхиальная астма [11]. Заболевания, при которых развиваются нарушения функционирования сосудистой сети легких (первичная легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии), уменьшают параметр DL [10, 11]. При ХОБЛ наблюдается снижение DL [6, 27, 35].

В развитии нарушений DL при ХОБЛ принимают участие нескольких механизмов. Как известно, патологические изменения при ХОБЛ локализуются в дыхательных путях, легочной паренхиме и сосудистой сети [27]. Ограничение воздушного потока (снижение $ОФВ_1$ и отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ) приводит к задержке газа во время выдоха и развитию гиперинфляции [1, 3, 10]. Вследствие гиперинфляции и гипоксической вазоконстрикции мелких легочных артерий по мере прогрессирования ХОБЛ развивается поражение сосудистой сети и формирование легочной гипертензии [9, 10]. Гиперинфляция и легочная гипертензия влияют на диффузионную способность легких при ХОБЛ [5, 10]. К тому же, увеличение остаточного объема легких результируется в уменьшении разницы парциального давления кислорода и углекислого газа в альвеолах и просвете капилляра, а сокращение легочной паренхимы сопровождается уменьшением поверхности диффузионного слоя [10].

Важности DL в оценке ХОБЛ не уделяется должного внимания до настоящего времени [35]. Так, исследование ECLIPSE не включало измерение DLCO [36].

У пациентов с ХОБЛ низкие значения DLCO связаны со снижением переносимости физической нагрузки и ухудшением состояния здоровья [6, 37]. Годовое снижение содержания кислорода в артериальной крови предсказывает развитие хронической дыхательной недостаточности при ХОБЛ с легкой гипоксемией [37]. Группы с низким DLCO имели более высокие показатели одышки, бóльшую дыхательную

недостаточность и десатурацию артериального кислорода, большее механическое ограничение объема при более низкой вентиляции во время нагрузки, чем группа с нормальным DLCO [35].

Различную степень выраженности нарушений параметров DLCO и $ОФВ_1$ при ХОБЛ продемонстрировало многоцентровое исследование, проведенное в Корее (The cross-sectional analyses of the Korea COPD Subgroup Study – KOCOSS), включающее 743 мужчин с ХОБЛ, и одноцентровое исследование в Японии (the Kyoto University Cohort) с участием 195 мужчин с ХОБЛ [27, 38].

При помощи многофакторного линейного регрессионного анализа J.Choi et al. [39] показана отрицательная связь DLCO и $ОФВ_1$ с продолжительностью пребывания пациентов в больнице. Однако для тяжелого обострения ХОБЛ лучшую прогностическую способность продемонстрировал DLCO, чем $ОФВ_1$.

Несколько исследований предположили связь между снижением DLCO и частыми обострениями ХОБЛ [6, 10]. Исследования, оценивающие DLCO как независимый предиктор смертности, противоречивы. Так, Y.Ni et al. [10] провели метаанализ обсервационных исследований, чтобы изучить связь между DLCO и тяжестью ХОБЛ, обострением и смертностью. Поскольку было показано, что диффузионная способность связана с эмфиземой и легочной гипертензией, они также исследовали диффузионную способность при фенотипе с преобладанием эмфиземы и фенотипе ХОБЛ с легочной гипертензией [10]. Процент DLCO был значительно ниже у пациентов с ХОБЛ с более выраженным ограничением скорости воздушного потока, бóльшим количеством симптомов и высоким риском обострения. Более низкий процент DLCO был обнаружен у пациентов с обострением и у невыживших. Низкий параметр DLCO был связан с развитием эмфиземы и легочной гипертензии. Таким образом, DLCO может быть полезен для дифференциации БА и ХОБЛ у больных с эмфиземой [6].

При сочетании БА и ХОБЛ (ACOS синдром, от англ. Asthma COPD Overlap Syndrome) пациенты чаще испытывают обострения, чем при изолированной БА или ХОБЛ [1, 3, 5]. Поскольку DLCO известен как фактор риска развития тяжелого обострения ХОБЛ, предполагается, что DLCO и коэффициент KCO также связан с риском обострения при ACOS синдроме. В исследовании H.Ogata et al. [12] установлено, что низкий уровень KCO (<80% от прогнозируемого) был положительно связан с частотой обострений. Связь между низким DLCO (<80% от прогнозируемого) и обострениями показала сходные тенденции, хотя и не достигла статистической значимости. Таким образом, низкий параметр KCO является значимым фактором риска обострений у пациентов с ACOS синдромом [12].

Первое лонгитюдное исследование, выполненное на небольшой когорте (n=155) пациентов из Кореи, предоставило информацию о медленном прогрессирования нарушения DLCO [40]. А в работе C.Casanova et al. [15] авторами отмечено, что у больных ХОБЛ наблюдается более выраженное снижение DLCO по сравнению с курильщиками без данного заболевания, которое, однако, развивается достаточно медленно.

Исследование, проведенное J.P.de-Torres et al. показало, что значения DLCO <60% от должного связаны с повышенным риском смерти и ухудшением клинической картины у пациентов с ХОБЛ I [41]. Так, при том же показателе $ОФВ_1$ пациенты с DLCO <60% имели более низкий индекс массы тела, более выраженную одышку, более низкое отношение емкости вдоха / общей емкости легких (inspiratory capacity – IC / total lung capacity – TLC), меньшее значение теста 6-минутной ходьбы (6-min walk distance – 6MWD) и более высокий индекс массы тела. Предполагают, что DLCO можно использовать для выявления пациентов с ХОБЛ I с повышенным риском смерти [42].

Таким образом, прогностические программы оценки ХОБЛ должны учитывать измерение диффузионной способности легких. Данный параметр отражает изменения функционального объема легких и транспорт газа через альвеолярно-капиллярную мембрану, тем самым предоставляя больше информации о физиологии дыхания, чем результаты спирометрии [10, 11, 27].

Изучение диффузионной способности легких при ХОБЛ может улучшить диагностику, прогноз, динамику течения данного заболевания и тактику его лечения [6, 12].

Исследование диффузионной способности легких с учетом гендерных, возрастных и расовых аспектов

До недавнего времени расовые и возрастные особенности не включали в расчет должных величин даже в спирометрические эталонные уравнения SRE. Экспертная группа Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (от англ. Global Lung Function Initiative – GLI) в 2012 году разработала новые эталонные уравнения для функциональных тестов легких, которые не имеют этих недостатков [26]. Данная группа создала единую систему оценки спирометрических данных для ряда показателей спирометрии на очень большой и репрезентативной выборке населения, после чего была опубликована система должных величин для ряда этнических групп – Европеоидная, Афроамериканская, Юго-Восточная Азия, Северо-Восточная Азия и другие (смешанные) в возрастном диапазоне от 3 до 95 лет (GLI-2012) [26].

В 2021 году GLI Task Force выпустила нормы статических объемов легких (от англ. Global Lung Function Initiative 2021 norms – GLI-2021) здоровых лиц в возрасте от 5 до 80 лет [43]. Нормы GLI-2021 включают пол, рост и возраст. Однако была рекомендована

оценка их применимости к жителям различных частей мира, включая гендерные, возрастные и расовые различия, которые играют важную роль в оценке и интерпретации спирометрических данных. При этом вопросы включения расовой принадлежности в SRE все еще активно дискутируются [26, 44, 45].

Как известно, уравнения GLI доступны как для интерпретации данных спирометрии, так и для оценки *диффузионной способности легких по монооксиду углерода* [28]. Рабочей группой GLI для определения эталонных значений TLCO были проанализированы 7721 измерений объема легких здоровых лиц из 17 центров в 11 странах [46]. Подавляющее большинство данных (97,2%) поступило от участников европейского происхождения в возрасте 3,2-91,0 лет. Из-за небольшого числа участников в возрасте менее 5 лет (n=35) и более 80 лет (n=79) уравнения были ограничены 5-80 годами. Средний рост взрослых мужчин составлял 171±7,6 см и 157,7±7,0 см у женщин. На основании результатов данного исследования были выведены референтные значения TLCO для европеоидов в возрасте 5-85 лет. Подобно референтным диапазонам GLI для спирометрии, были получены уравнения с учетом половых различий, при этом возраст и рост были независимыми и значимыми предикторами индексов объема легких. Стоит отметить, что представленные референтные диапазоны включают только европеоидов. Кроме того, представлены ограниченные данные об остаточном объеме легких (от англ. Residual Volume – RV) у детей и молодых людей, поэтому до получения дополнительных результатов исследований рекомендовано с осторожностью применять уравнения для интерпретации RV и RV / TLC у лиц 20-40 лет.

Существуют значительные различия в параметрах DLCO и TLC между коренными австралийцами и австралийцами европеоидной расы. Так, в исследовании T.Howarth et al. [47] был проведен анализ 1350 и 5634 тестов функции легких у коренных австралийцев (129 человек) и австралийцев европеоидной расы (197 человек), соответственно. Абсолютные значения DLCO и TLC для коренных австралийцев были в среднем на 4,3 мл/мин/мм рт. ст. и на 1,03 л ниже, чем у австралийских европеоидов ($p<0,01$). Очевидно, что необходимо установить соответствующие нормы DLCO и TLC для коренных австралийцев.

Исследование C.A.Vaz Fragoso et al. [48] включало 2100 представителей европеоидной расы в возрасте 40-85 лет. Результаты показали, что при нормальных параметрах спирометрии некоторые обследованные лица имели значения DLCO (34,5%), альвеолярного объема (19,7%) и KCO (25,3%) меньше нижней границы нормы по сравнению с нормальными показателями спирометрии с учетом возраста. Эти результаты информируют о существовании респираторных фенотипов среди представителей европеоидной расы, базирующихся на GLI-спирометрических категориях.

Женщины с ХОБЛ при лучшем объеме форсированного выдоха за первую секунду имеют исходно более выраженное и ускоренное снижение значений DLCO по сравнению с мужчинами, что свидетельствует о дифференцированном влиянии пола на функцию газообмена [15]. В работе AE.Schallerer et al. [49] получены интересные данные о том, что скорость поглощения монооксида углерода у лиц с открытым овальным окном (от англ. Patent Foramen Ovale – PFO) по сравнению с лицами, не имеющими PFO, имела статистически значимые различия только для женщин, но не для мужчин. При наличии PFO кровоток осуществляется справа налево, что может привести к более низкому коэффициенту переноса. Однако выводы, полученные авторами данного исследования, говорят о том, что за снижение скорости поглощения монооксида углерода ответственны факторы, не зависящие от PFO, возможно, врожденные структурные различия в легких.

Что касается исследования *диффузионной способности легких по оксиду азота*, то существует несколько уравнений для ее расчета, включающих отдельно взрослых лиц [50], детей и подростков [30]. В 2017 году ERS опубликовало эталонные уравнения для расчета DLNO, базирующиеся на данных 500 белых людей, но не охватывающие афроамериканское население [34].

Работа M.Munkholm et al. [50] является одним из крупнейших на сегодняшний день исследований, представляющим эталонные уравнения для комбинированного измерения диффузионной способности легких для монооксида углерода (CO) и оксида азота (NO) (DLCONO). Немаловажно, что в данное крупномасштабное исследование включены лица старше 70 лет, что чрезвычайно важно в условиях демографического старения населения. Авторы исследования обнаружили, что возраст, пол и рост являются независимыми переменными основных исходов. В целом, измерение DLCONO действительно имеет большой потенциал в диагностике легочных заболеваний.

В 2021 году G.S.Zavorsky et al. [34] были установлены статистически значимые расовые различия в уровнях DLNO и DLCO у взрослых. Результаты показали, что пол, возраст, раса и рост объясняют 71% дисперсии DLNO и DLCO, при этом на расу приходится примерно 5-10% общей дисперсии. У темнокожих DLNO и DLCO были на 12,4 и 3,9 мл/мин/мм рт. ст. ниже по сравнению с европеоидами. Более низкие значения диффузионной способности легких у темнокожих частично обусловлены альвеолярным объемом, сниженным на 0,6 л (с учетом пола и роста). Будущие эталонные уравнения должны учитывать расовые различия, так как риск ложной диагностики заболеваний легких возрастает у темнокожих при использовании эталонных уравнений для европеоидов [34].

Хотя на DLNO минимально влияет концентрация гемоглобина [32], разработка формул прогнозирования DLNO для афроамериканцев оправдана, учитывая различия в объемах легких между двумя разными расо-

выми группами.

Спорные вопросы включения расовой принадлежности в интерпретацию функциональных легочных тестов

Нормальная функция легких определяется возрастом, полом и ростом, но роль расы до настоящего времени не определена [45]. Вопросы переосмысления использования расы в интерпретации функциональных легочных тестов также активно обсуждаются в последние годы [44, 51].

Стандартным клиническим подходом к интерпретации результатов спирометрии является использование расовых норм, что приводит к снижению нижней границы нормы для $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ для лиц негроидной расы [52]. Известно, что у практически здоровых некурящих лиц негроидной расы функция легких ниже, чем у лиц европеоидной расы, что в значительной мере обусловлено врожденными биологическим или анатомическим различиями [53]. В то же время различия между представителями европеоидной и негроидной рас в показателе ФЖЕЛ могут отражать неблагоприятные социальные и экологические воздействия, а не врожденные различия [54]. Так, ряд исследований показал, что на рост легких в детстве влияют воздействие окружающей среды и социальные условия [55, 56]. Пренатальный период и раннее детство могут быть критическими периодами, влияющими на формирование функции легких во взрослом возрасте [55]. Обнаружено, что низкая ФЖЕЛ у лиц негроидной расы связана с повышенным риском смертности от всех причин, что ставит под сомнение стандартное предположение о нормах, учитывающих расовую принадлежность [54]. В последние годы различия в функции легких между темнокожими и белыми людьми подверглись пересмотру, что отчасти было вызвано историческими корнями расизма и ошибочным убеждением, что размер легких у лиц негроидной расы значительно меньше [57].

До настоящего времени сохраняется потребность в детализации спирометрических эталонных уравнений SRE для различных рас [13, 14]. Так, R.Masekela et al. [13] провели систематический обзор исследований, сообщающих о результатах спирометрии у здоровых детей и взрослых в Южной, Восточной, Западной и Центральной Африке (52% лиц женского пола). Установлено, что Южная и Восточная африканские когорты соответствовали GLI-2012 для афроамериканцев. Группа Западной Африки показала плохое соответствие всем эталонным уравнениям. Североафриканская группа показала наилучшее соответствие GLI-2012 для европеоидов. Эти данные поддерживают использование референсных значений GLI-2012 в популяциях Северной Африки и стран Африки к югу от Сахары. Исследование T. Madanhire et al. [14] было направлено на оценку соответствия SRE GLI-2012 для популяции здоровых школьников (712 детей, из них 344 девочки, средний возраст 10,5 лет), проживающих в Африке к югу от Сахары. Полученные результаты также подтвердили, что использование SRE эффективно для интерпретации легочных функциональных тестов в изучаемой популяции.

В недавнем исследовании A.Ketfi et al. [58] продемонстрировано, что нормы GLI-2021 дают неоднозначные результаты для оценки статических объемов легких у взрослых алжирцев. Это поперечное исследование с участием 481 (из них 242 женщины) здоровых некурящих взрослых показало, что нормы GLI-2021 хорошо подходят для оценки жизненной емкости легких, резервного объема выдоха, общей емкости легких и емкости вдоха, но не подходят для оценки функциональной остаточной емкости легких, остаточного объема и соотношения остаточный объем/общая емкость легких.

Спирометрия могла бы выиграть от применения SRE, которые включают генетическое происхождение. Так, по данным J.Witonsky et al. генетические различия в происхождении среди смешанных расовых и этнических групп рекомендовано учитывать в руководствах по разработке SRE [59]. С другой стороны, мы наблюдаем растущее количество свидетельств того, что раса не является надежным показателем генетических различий, кроме того, исследования генетической структуры человеческих популяций демонстрируют больше различий внутри расовых групп, чем между ними [51].

Несмотря на успехи в нашем понимании вышеописанных проблем, вопросы расовой корректировки в интерпретации легочной функции сохраняются [18]. Так, A.Elmaleh-Sachs et al. [25] ставят под сомнение полезность корректировки расы для прогнозирования важных клинических событий, связанных со здоровьем легких. Средний возраст 3344 участников, включенных в данное исследование, составлял 65 лет, из них 36% европейцев, 25% афроамериканцев, 23% латиноамериканцев и 17% азиатов. За 11,6 лет наблюдений был зарегистрирован 181 инцидент, связанный с развитием хронических заболеваний нижних дыхательных путей и 547 смертей. Не было представлено доказательств того, что прогнозируемый процент $ОФВ_1$ или ФЖЕЛ, рассчитанный с использованием уравнений, основанных на расовой принадлежности, улучшал прогноз событий, связанных с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей. Результаты были сходными в отношении смертности. Авторы признали, что их исследование ограничено скромными размерами выборки, однако исключало все возможные факторы, так или иначе искажающие результаты. Исследователи заключили, что следует пересмотреть включение расы/этнической принадлежности в эталонные уравнения спирометрии [25]. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для изучения взаимосвязи спирометрии с исходами заболевания в различных расовых и этнических группах.

SRE в настоящее время применяются не только для

оценки спирометрических параметров, но и для оценки диффузионной способности легких [28].

Заключение

Исследование диффузионной способности легких является значимым респираторным тестом, следующим за спирометрией и бодиплетизмографией. Важности оценки диффузионной способности легких при ХОБЛ не уделяется должного внимания, хотя данный параметр отражает изменения функционального объема легких и транспорт газа через альвеолярно-капиллярную мембрану, тем самым предоставляя больше информации о физиологии дыхания, чем результаты спирометрии. В связи с этим, прогностические программы оценки ХОБЛ должны учитывать измерение диффузионной способности легких.

В литературе последних лет активно обсуждаются вопросы включения возрастного, расового и гендерного аспектов в спирометрические эталонные уравнения, которые применяются для оценки спирометрических параметров и диффузионной способности легких. Гендерные и возрастные аспекты, оказывающие влияние на развития и прогрессирование ХОБЛ, достаточно полно обсуждались в литературе и очевидно, что они играют важную роль в интерпретации диффузионной способности легких. Вопрос взаимосвязи расового аспекта и ХОБЛ достаточно противоречив. С одной стороны, данные литературы подчеркивают важность включения расовой принадлежности в спирометрические эталонные уравнения, с другой, существуют исследования, опровергающие доказательства того, что данный подход улучшает прогноз клинических событий в отношении хронических заболеваний нижних дыхательных путей по сравнению с уравнениями, не учитывающими расу обследованных лиц. Таким образом, обзор современной литературы ставит под сомнение вопрос включения расового признака в оценку диффузионной способности легких при ХОБЛ.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 report). URL: https://goldcopd.org/gold-reports/

2. Sandelowsky H., Weinreich U.M., Aarli B.B., Sundh J., Høines K., Stratelis G., Løkke A., Janson C., Jensen C., Larsson K. COPD − do the right thing // BMC Fam. Pract. 2021. Vol.22, Iss.1. Article number: 244. https://doi.org/10.1186/s12875-021-01583-w

3. Halpin D.M.G., Criner G.J., Papi A., Singh D., Anzueto A., Martinez F.J., Agusti A.A., Vogelmeier C.F. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2021. Vol.203, Iss.1. P.24–36. https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SO

4. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. Lancet Respir. Med. // 2022. Vol.10, Iss.5. P.447–458. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7

5. Rodrigues S.O., Cunha C.M.C.D., Soares G.M.V., Silva P.L., Silva A.R., Gonçalves-de-Albuquerque C.F. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Pharmaceuticals (Basel). 2021. Vol.14, Iss.10. Article number: 979. https://doi.org/10.3390/ph14100979

6. Balasubramanian A., MacIntyre N.R., Henderson R.J., Jensen R.L., Kinney G., Stringer W.W., Hersh C.P., Bowler R.P., Casaburi R., Han M.K., Porszasz J., Barr R.G. Make B.J., Wise R.A., McCormack M.C. Diffusing capacity of carbon monoxide in assessment of COPD // Chest. 2019. Vol.156., Iss.6. P.1111–1119. https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.035

7. Xu X., Huang K., Dong F., Qumu S., Zhao Q., Niu H., Ren X., Gu X., Yu T., Pan L., Yang T., Wang C. The Heterogeneity of Inflammatory Response and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Front. Physiol. 2021. Vol.12. Article number: 783396. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783396

8. Bakker J.T., Klooster K., Bouwman J., Pelgrim G.J., Vliegenthart R., Slebos D.J. Evaluation of spirometry-gated computed tomography to measure lung volumes in emphysema patients // ERJ Open Res. 2022. Vol.8, Iss.1. Article number: 00492-2021. https://doi.org/10.1183/23120541.00492-2021

9. Radovanovic D., Contoli M., Marco F.D., Sotgiu G., Pelaia G., Braido F., Corsico A.G., Micheletto C., Rogliani P., Scichilone N., Saderi L., Santus P., Solidoro P. Clinical and functional characteristics of COPD Patients across GOLD Classifications: results of a multicenter observational study // COPD. 2019. Vol.16, Iss.3-4. P.215–226. https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1659760

10. Ni Y., Yu Y., Dai R., Shi G. Diffusing capacity in chronic obstructive pulmonary disease assessment: A meta-analysis // Chron. Respir. Dis. 2021. Vol.8. Article number: 14799731211056340.

https://doi.org/10.1177/14799731211056340

11. Wardyn P.M., de Broucker V., Chenivesse C., Sobaszek A., Van Bulck R., Perez T., Edmé J.L., Hulo S. Assessing the applicability of the new Global Lung Function Initiative reference values for the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in a large population set // PLoS One. 2021. Vol.16, Iss.1. Article number: e0245434. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245434

12. Ogata H., Katahira K., Enokizu-Ogawa A., Jingushi Y., Ishimatsu A., Taguchi K., Nogami H., Aso H., Moriwaki A., Yoshida M. The association between transfer coefficient of the lung and the risk of exacerbation in asthma-COPD overlap: an observational cohort study // BMC Pulm Med. 2022. Vol.22, Iss.1. Article number: 22. https://doi.org/10.1186/s12890-021-01815-w

13. Masekela R., Hall G.L., Stanojevic S., Sartorius B., MacGinty R., Saad H.B., Trabelsi Y., Messan F., Arigliani M., Ketfi A., Gray D. An urgent need for African spirometry reference equations: the Paediatric and Adult African Spirometry study // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2019. Vol.23, Iss.8. P.952–958. https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0442

14. Madanhire T., Ferrand R.A., Attia E.F., Sibanda E.N., Rusakaniko S., Rehman A.M. Validation of the global lung initiative 2012 multi-ethnic spirometric reference equations in healthy urban Zimbabwean 7-13 year-old school children: a cross-sectional observational study // BMC Pulm. Med. 2020. Vol.20, Iss.1. Article number: 56. https://doi.org/10.1186/s12890-020-1091-4

15. Casanova C., Gonzalez-Dávila E., Martínez-Gonzalez C., Cosio B.G., Fuster A., Feu N., Solanes I., Cabrera C., Marin J.M., Balcells E., Peces-Barba G., de Torres J.P., Marín-Oto M., Calle M., Golpe R., Ojeda E., Divo M., Pinto-Plata V., Amado C., López-Campos J.L., Celli B.R. Natural course of the diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide in COPD: importance of sex // Chest. 2021. Vol.160, Iss.2. P.481–490. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.069

16. Scicluna V., Han M. COPD in Women: Future Challenges // Arch. Bronconeumol. 2022. Article number: S0300-2896(22)00485-9. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.06.008

17. Han MK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Women: A Biologically Focused Review with a Systematic Search Strategy // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2020. Vol.15. P.711–721. https://doi.org/10.2147/COPD.S237228

18. Zarrabian B., Mirsaeidi M.A. Trend Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality in the United States by Race and Sex // Ann. Am. Thorac. Soc. 2021. Vol.18, Iss.7. P.1138–1146. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202007-822OC

19. DeMeo DL. Sex and Gender Omic Biomarkers in Men and Women With COPD: Considerations for Precision Medicine // Chest. 2021. Vol.160, Iss.1. P.104–113. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.024

20. Gut-Gobert C., Cavaillès A., Dixmier A., Guillot S., Jouneau S., Leroyer C., Marchand-Adam S., Marquette D., Meurice J.C., Desvigne N., Morel H., Person-Tacnet C., Raherison C. Women and COPD: do we need more evidence? // Eur. Respir. Rev. 2019. Vol.28, Iss.151. Article number: 180055. https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2018

21. Hernández Cordero A.I., Yang C.X., Li X., Milne S., Chen V., Hollander Z., Ng R., Criner G.J., Woodruff P.G., Lazarus S.C., Connett J.E., Han M.K., Martinez F.J., Reed R.M., Man S.F.P., Leung J.M., Sin D.D. Epigenetic marker of telomeric age is associated with exacerbations and hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease // Respir. Res. 2021. Vol.22, Iss.1. Article number: 316. https://doi.org/10.1186/s12931-021-01911-9

22. Yang W., Li F., Li C., Meng J., Wang Y. Focus on Early COPD: Definition and Early Lung Development // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2021. Vol.16. P.3217–3228. https://doi.org/10.2147/COPD.S338359

23. Wang G., Hallberg J., Charalampopoulos D., Sanahuja M.C., Breyer-Kohansal R., Langhammer A., Granell R., Vonk J.M., Mian A., Olvera N., Laustsen L.M., Rönmark E., Abellan A., Agusti A., Arshad S.H., Bergström A., Boezen H.M., Breyer M.K., Burghuber O., Bolund A.C. et al. Spirometric phenotypes from early childhood to young adulthood: a Chronic Airway Disease Early Stratification study // ERJ Open Res. 2021. Vol.7, Iss.4. Article number: 00457–2021. https://doi.org/10.1183/23120541.00457-2021

24. Laffey K.G., Nelson A.D., Laffey M.J., Nguyen Q., Sheets L.R., Schrum A.G. Chronic respiratory disease disparity between American Indian/Alaska Native and white populations, 2011-2018 // BMC Public Health. 2021. Vol.21, Iss.1. Article number: 1466. https://doi.org/10.1186/s12889-021-11528-8

25. Elmaleh-Sachs A., Balte P., Oelsner E.C., Allen N.B., Baugh A., Bertoni A.G., Hankinson J.L., Pankow J., Post W.S., Schwartz J.E., Smith B.M., Watson K., Barr R.G. Race/Ethnicity, Spirometry Reference Equations, and Prediction of Incident Clinical Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022. Vol.205, Iss.6. P.700–710. https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1612OC

26. Guillien A., Soumagne T., Regnard J., Degano B. Groupe Fonction de la SPLF. The new reference equations of the Global Lung function Initiative (GLI) for pulmonary function tests // Rev. Mal. Respir. 2018. Vol.35, Iss.10. P.1020–1027. https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.08.021

27. Tanabe N., Rhee C.K., Sato S., Muro S., Shima H., Tanimura K., Jung K.S., Yoo K.H., Hirai T. Disproportionally Impaired Diffusion Capacity Relative to Airflow Limitation in COPD // COPD. 2020. Vol.17, Iss.6. P.627–634. https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1845639

28. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Hall G.L. Official ERS

technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians // Eur. Respir. J. 2017. Vol.50, Iss.3. Article number: 170010. https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017

29. Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 1-я) (По материалам: Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R.,Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. Eur. Respir. J. 2017; 49(1):pii:1600016. https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016) // Пульмонология. 2019. Т.29, №2. С.149–158. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-149-158

30. Dridi R., Dridi N., Govindasamy K., Gmada N., Aouadi R., Guénard H., Laher I., Saeidi A., Suzuki K., Hackney A.C., Zouhal H. Effects of Endurance Training Intensity on Pulmonary Diffusing Capacity at Rest and after Maximal Aerobic Exercise in Young Athletes // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021. Vol.18, Iss.23. Article number: 12359. https://doi.org/10.3390/ijerph182312359

31. DeCato T.W., Hegewald M.J. Diffusing Capacity, the Too Often Ignored Lung Function Test in COPD // Chest. 2021. Vol.160, Iss.2. P.389–390. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.005

32. Johnson D.C. Interpretation of Diffusing Capacity // Chest. 2021. Vol.159, Iss.6. P.2513–2514. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.12.054

33. Borland C., Hughes J.M. Lung Diffusing Capacities (DL) for Nitric Oxide (NO) and Carbon Monoxide (CO): The Evolving Story // Compr. Physiol. 2019. Vol.10, Iss.1. P.73–97. https://doi.org/10.1002/cphy.c190001

34. Zavorsky G.S., Almamary A.S., Alqahtani M.K., Shan S.HS., Gardenhire D.S. The need for race-specific reference equations for pulmonary diffusing capacity for nitric oxide // BMC Pulm. Med. 2021. Vol.21, Iss.1. Article number: 232. https://doi.org/10.1186/s12890-021-01591-7

35. Elbehairy A.F., O'Donnell C.D., Abd Elhameed A., Vincent S.G., Milne K.M., James M.D., Webb K.A., Neder J.A., O'Donnell D.E. Canadian Respiratory Research Network. Low resting diffusion capacity, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease // J. Appl. Physiol. (1985). 2019. Vol.127, Iss.4. P.1107–1116. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00341.2019

36. Celli B.R., Locantore N., Tal-Singer R., Riley J., Miller B., Vestbo J., Yates J.C., Silverman E.K., Owen C.A., Divo M., Pinto-Plata V., Wouters E.F.M., Faner R., Agusti A. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype // Eur. Respir. J. 2018. Vol.51, Iss.2. 1702146 doi: 10.1183/13993003.02146-2017

37. Uemasu K., Sato S., Muro S., Sato A., Tanabe N., Hasegawa K., Hamakawa Y., Mizutani T., Fuseya Y., Tanimura K., Takahashi T., Hirai T. Annual decline in arterial blood oxygen predicts development of chronic respiratory failure in COPD with mild hypoxaemia: a 6-year follow-up study // Respirology. 2019. Vol.24, Iss.3. P.262–269. https://doi.org/10.1111/resp.13402

38. Kovacs G., Agusti A., Barberà J.A., Celli B., Criner G., Humbert M., Sin D.D., Voelkel N., Olschewski H. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease: is there a pulmonary vascular phenotype? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018. Vol. 198, Iss.8. P.1000–1011. https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0095PP

39. Choi J., Sim J.K., Oh J.Y., Lee Y.S., Hur G.Y., Lee S.Y., Shim J.J., Rhee C.K., Min K.H. Prognostic marker for severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) and forced expiratory volume in one second (FEV1) // BMC Pulm. Med. 2021. Vol.21, Iss.1. Article number: 152. https://doi.org/10.1186/s12890-021-01519-1

40. Kang J., Oh Y.M., Lee J.H., Kim E.K., Lim S.Y., Kim W.J., Yoon H.I., Kim T.H., Park T.S., Kim S.O., Lee S.W., Lee S.D., Lee J.S. Distinctive patterns of pulmonary function change according to baseline lung volume and diffusing capacity // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2020. Vol.24, Iss.6. P.597–605. https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0401

41. de-Torres J.P., O'Donnell D.E., Marín J.M., Cabrera C., Casanova C., Marín M., Ezponda A., Cosio B.G., Martinez C., Solanes I., Fuster A,. Neder J.A., Gonzalez-Gutierrez J., Celli B.R. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD // Chest. 2021. Vol.160, Iss.3. P.872–878. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.033

42. Zou R.H., Bon J. Reduced Dlco in GOLD I COPD: Moving Towards a Multidimensional Approach to Risk Stratification // Chest. 2021. Vol.160, Iss.3. P.791–792. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.016

43. Hall G.L., Filipow N., Ruppel G., Okitika T., Thompson B., Kirkby J, Steenbruggen I, Cooper B.G., Stanojevic S. Official ERS technical standard: global lung function initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry // Eur. Respir. J. 2021. Vol.57, Iss.3. Article number: 2000289. https://doi.org/10.1183/13993003.00289-2020.

44. Baugh A.D., Shiboski S., Hansel N.N., Ortega V., Barjaktarevic I., Barr R.G., Bowler R., Comellas A.P., Cooper C.B., Couper D., Criner G., Curtis J.L., Dransfield M., Ejike C., Han M.K., Hoffman E., Krishnan J., Krishnan J.A., Mannino D., Paine R. 3rd, Parekh T, Peters S., Putcha N., Rennard S., Thakur N., Woodruff P.G. Reconsidering the Utility of Race-Specific Lung Function Prediction Equations // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022. Vol.205, Iss.7. P.819–829. https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1246OC

45. Kaminsky D.A. Is There a Role for Using Race-Specific Reference Equations? Yes and No // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022. Vol.205, Iss.7. P.746–748. https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0006ED

46. 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

47. Howarth T., Saad H.B., Perez A.J., Atos C.B., White E., Heraganahally S.S. Comparison of diffusing capacity of carbon monoxide (DLCO) and total lung capacity (TLC) between Indigenous Australians and Australian Caucasian adults // PLoS One. 2021. Vol.16, Iss.4. Article number: e0248900. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248900

48. Vaz Fragoso C.A., Rochester C.L., McAvay G.J., Iannone L., Leo-Summers L.S. Diffusing capacity in normal-for-age spirometry and spirometric impairments, using reference equations from the global lung function initiative // Respir. Med. 2020. Vol.170. Article number: 106037. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106037

49. Schallerer A.E., Duke J.W., Speros J.P., Mangum T.S., Norris H.C., Beasley K.M., Laurie S.S., Elliott J.E., Davis J.T., Lovering A.T. Lower transfer factor of the lung for carbon monoxide in women with a patent foramen ovale // Exp. Physiol. 2022. Vol.107, Iss.3. P.243–252. https://doi.org/10.1113/EP090176

50. Munkholm M., Marott J.L., Bjerre-Kristensen L., Madsen F., Pedersen O.F., Lange P. Reference equations for pulmonary diffusing capacity of carbon monoxide and nitric oxide in adult Caucasians // Eur. Respir. J. 2018. Vol.52, Iss.1. Article number: 1500677. https://doi.org/10.1183/13993003.00677-2015

51. Vyas D.A., Eisenstein L.G., Jones D.S. Hidden in plain sight - reconsidering the use of race correction in clinical algorithms // N. Engl. J. Med. 2020. Vol.383, Iss.9. P.874–882. https://doi.org/10.1056/NEJMms2004740

52. Culver B.H., Graham B.L., Coates A.L., Wanger J., Berry C.E., Clarke P.K., Hallstrand T.S., Hankinson J.L., Kaminsky D.A., MacIntyre N.R., McCormack M.C., Rosenfeld M., Stanojevic S, Weiner D.J. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American thoracic society technical statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2017. Vol.196, Iss.11. P.1463–1472. https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1981ST

53. Schluger N.W. The Vanishing Rationale for the Race Adjustment in Pulmonary Function Test Interpretation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022. Vol.205, Iss.6. P. 612–614. https://doi.org/10.1164/rccm.202112-2772ED

54. Gaffney A.W., McCormick D., Woolhandler S., Christiani D.C., Himmelstein D.U. Prognostic implications of differences in forced vital capacity in black and white US adults: findings from NHANES III with long-term mortality follow-up // EClinicalMedicine. 2021. Vol.39. Article number: 101073. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101073

55. He B., Huang J.V., Kwok M.K., Au Yeung S.L., Hui L.L., Li A.M., Leung G.M, Schooling C.M. The association of early-life exposure to air pollution with lung function at ∼17.5 years in the "Children of 1997" Hong Kong Chinese Birth Cohort // Environ. Int. 2019. Vol.123. P.444–450. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.073

56. Voraphani N., Stern D.A., Zhai J., Wright A.L., Halonen M., Sherrill D.L., Hallberg J., Kull I., Bergström A., Murray C.S., Lowe L., Custovic A., Morgan W.J., Martinez F.D., Melén E., Simpson A., Guerra S. The role of growth and nutrition in the early origins of spirometric restriction in adult life: a longitudinal, multicohort, population-based study // Lancet Respir. Med. 2021. Vol.10, Iss.1. P.59–71. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00355-6

57. Braun L. Race correction and spirometry: why history matters // Chest. 2021. Vol.159, Iss.4. P.1670–1675. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.046

58. Ketfi A., Ben Saad H. The global lung function initiative 2021 (GLI-2021) norms provide mixed results for static lung volumes (SLVs) in Algerian adults // Libyan J. Med. 2022. Vol.17, Iss.1. Article number: 2059893. https://doi.org/10.1080/19932820.2022.2059893

59. Witonsky J., Elhawary J.R., Eng C., Rodríguez-Santana J.R., Borrell L.N., Burchard E.G. Race- and Ethnicity-Based Spirometry Reference Equations: Are They Accurate for Genetically Admixed Children? // Chest. 2022. Vol.162, Iss.1. P.184–195. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.664

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 report). Available at: https://goldcopd.org/gold-reports/

2. Sandelowsky H., Weinreich U.M., Aarli B.B., Sundh J., Høines K., Stratelis G., Løkke A., Janson C., Jensen C., Larsson K. COPD − do the right thing. *BMC Fam. Pract.* 2021; 22(1):244. https://doi.org/10.1186/s12875-021-01583-w

3. Halpin D.M.G., Criner G.J., Papi A., Singh D., Anzueto A., Martinez F.J., Agusti A.A., Vogelmeier C.F. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203(1):24–36. https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SO

4. Adeloye D., Song P., Zhu Y., Campbell H., Sheikh A., Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10(5):447−458. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7

5. Rodrigues S.O., Cunha C.M.C.D., Soares G.M.V., Silva P.L., Silva A.R., Gonçalves-de-Albuquerque C.F. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(10):979. https://doi.org/10.3390/ph14100979

6. Balasubramanian A., MacIntyre N.R., Henderson R.J., Jensen R.L., Kinney G., Stringer W.W., Hersh C.P., Bowler R.P., Casaburi R., Han M.K., Porszasz J., Barr R.G. Make B.J., Wise R.A., McCormack M.C. Diffusing capacity of carbon monoxide in assessment of COPD. *Chest* 2019; 156(6):1111−1119. https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.035

7. Xu X., Huang K., Dong F., Qumu S., Zhao Q., Niu H., Ren X., Gu X., Yu T., Pan L., Yang T., Wang C. The Heterogeneity of Inflammatory Response and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front. Physiol.* 2021; 12:783396. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.783396

8. Bakker J.T., Klooster K., Bouwman J., Pelgrim G.J., Vliegenthart R., Slebos D.J. Evaluation of spirometry-gated computed tomography to measure lung volumes in emphysema patients. *ERJ Open Res.* 2022; 8(1):00492-2021. https://doi.org/10.1183/23120541.00492-2021

9. Radovanovic D., Contoli M., Marco F.D., Sotgiu G., Pelaia G., Braido F., Corsico A.G., Micheletto C., Rogliani P., Scichilone N., Saderi L., Santus P., Solidoro P. Clinical and functional characteristics of COPD Patients across GOLD Classifications: results of a multicenter observational study. *COPD* 2019; 16(3-4):215–226. https://doi.org/10.1080/15412555.2019.1659760

10. Ni Y., Yu Y., Dai R., Shi G. Diffusing capacity in chronic obstructive pulmonary disease assessment: A meta-analysis. *Chron. Respir. Dis.* 2021; 18:14799731211056340. https://doi.org/10.1177/14799731211056340

11. Wardyn P.M., de Broucker V., Chenivesse C., Sobaszek A., Van Bulck R., Perez T., Edmé J.L., Hulo S. Assessing the applicability of the new Global Lung Function Initiative reference values for the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in a large population set. *PLoS One* 2021; 16(1):e0245434. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245434

12. Ogata H., Katahira K., Enokizu-Ogawa A., Jingushi Y., Ishimatsu A., Taguchi K., Nogami H., Aso H., Moriwaki A., Yoshida M. The association between transfer coefficient of the lung and the risk of exacerbation in asthma-COPD overlap: an observational cohort study. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22(1):22. https://doi.org/10.1186/s12890-021-01815-w

13. Masekela R., Hall G.L., Stanojevic S., Sartorius B., MacGinty R., Saad H.B., Trabelsi Y., Messan F., Arigliani M., Ketfi A., Gray D. An urgent need for African spirometry reference equations: the Paediatric and Adult African Spirometry study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2019; 23(8):952–958. https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0442

14. Madanhire T., Ferrand R.A., Attia E.F., Sibanda E.N., Rusakaniko S., Rehman A.M. Validation of the global lung initiative 2012 multi-ethnic spirometric reference equations in healthy urban Zimbabwean 7-13 year-old school children: a cross-sectional observational study. *BMC Pulm. Med.* 2020; 20(1):56. https://doi.org/10.1186/s12890-020-1091-4

15. Casanova C., Gonzalez-Dávila E., Martínez-Gonzalez C., Cosio B.G., Fuster A., Feu N., Solanes I., Cabrera C., Marin J.M., Balcells E., Peces-Barba G., de Torres J.P., Marín-Oto M., Calle M., Golpe R., Ojeda E., Divo M., Pinto-Plata V., Amado C., López-Campos J.L., Celli B.R. Natural course of the diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide in COPD: importance of sex. *Chest* 2021; 160(2):481–490. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.069

16. Scicluna V., Han M. COPD in Women: Future Challenges. *Arch. Bronconeumol.* 2022; S0300-2896(22)00485-9. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.06.008

17. Han MK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Women: A Biologically Focused Review with a Systematic Search Strategy. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 15:711–721. https://doi.org/10.2147/COPD.S237228

18. Zarrabian B., Mirsaeidi M.A. Trend Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality in the United States by Race and Sex. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021; 18(7):1138–1146. https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202007-822OC

19. DeMeo DL. Sex and Gender Omic Biomarkers in Men and Women With COPD: Considerations for Precision Medicine. *Chest* 2021; 160(1):104–113. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.024

20. Gut-Gobert C., Cavaillès A., Dixmier A., Guillot S., Jouneau S., Leroyer C., Marchand-Adam S., Marquette D., Meurice J.C., Desvigne N., Morel H., Person-Tacnet C., Raherison C. Women and COPD: do we need more evidence? *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28(151):180055. https://doi.org/10.1183/16000617.0055-2018

21. Hernández Cordero A.I., Yang C.X., Li X., Milne S., Chen V., Hollander Z., Ng R., Criner G.J., Woodruff P.G., Lazarus S.C., Connett J.E., Han M.K., Martinez F.J., Reed R.M., Man S.F.P., Leung J.M., Sin D.D. Epigenetic marker of telomeric age is associated with exacerbations and hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2021; 22(1):316. https://doi.org/10.1186/s12931-021-01911-9

22. Yang W., Li F., Li C., Meng J., Wang Y. Focus on Early COPD: Definition and Early Lung Development. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16:3217–3228. https://doi.org/10.2147/COPD.S338359

23. Wang G., Hallberg J., Charalampopoulos D., Sanahuja M.C., Breyer-Kohansal R., Langhammer A., Granell R., Vonk J.M., Mian A., Olvera N., Laustsen L.M., Rönmark E., Abellan A., Agusti A., Arshad S.H., Bergström A., Boezen H.M., Breyer M.K., Burghuber O., Bolund A.C., Custovic A., Devereux G., Donaldson G.C. Duijts L., Esplugues A., Faner R., Ballester F., Garcia-Aymerich J., Gehring U., Haider S., Hartl S., Backman H., Holloway J.W., Koppelman G.H., Lertxundi A., Holmen T.L., Lowe L., Mensink-Bout S.M., Murray C.S., Roberts G., Hedman L., Schlünssen V., Sigsgaard T., Simpson A., Sunyer J., Torrent M., Turner S., Van den Berge M., Vermeulen R.C.H., Vikjord S.A.A., Wedzicha J.A.,

Maitland van der Zee A.H., Melén E. Spirometric phenotypes from early childhood to young adulthood: a Chronic Airway Disease Early Stratification study. *ERJ Open Res.* 2021; 7(4):00457-2021. https://doi.org/10.1183/23120541.00457-2021

24. Laffey K.G., Nelson A.D., Laffey M.J., Nguyen Q., Sheets L.R., Schrum A.G. Chronic respiratory disease disparity between American Indian/Alaska Native and white populations, 2011-2018. *BMC Public Health* 2021; 21(1):1466. https://doi.org/10.1186/s12889-021-11528-8

25. Elmaleh-Sachs A., Balte P., Oelsner E.C., Allen N.B., Baugh A., Bertoni A.G., Hankinson J.L., Pankow J., Post W.S., Schwartz J.E., Smith B.M., Watson K., Barr R.G. Race/Ethnicity, Spirometry Reference Equations, and Prediction of Incident Clinical Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(6):700–710. https://doi.org/10.1164/rccm.202107-1612OC

26. Guillien A., Soumagne T., Regnard J., Degano B. Groupe Fonction de la SPLF. The new reference equations of the Global Lung function Initiative (GLI) for pulmonary function tests. *Rev. Mal. Respir.* 2018; 35(10):1020–1027. https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.08.021

27. Tanabe N., Rhee C.K., Sato S., Muro S., Shima H., Tanimura K., Jung K.S., Yoo K.H., Hirai T. Disproportionally Impaired Diffusion Capacity Relative to Airflow Limitation in COPD. *COPD* 2020; 17(6):627–634. https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1845639

28. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Hall G.L. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(3):170010. https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017

29. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R.,Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49(1):pii:1600016. https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016

30. Dridi R., Dridi N., Govindasamy K., Gmada N., Aouadi R., Guénard H., Laher I., Saeidi A., Suzuki K., Hackney A.C., Zouhal H. Effects of Endurance Training Intensity on Pulmonary Diffusing Capacity at Rest and after Maximal Aerobic Exercise in Young Athletes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021; 18(23):12359. https://doi.org/10.3390/ijerph182312359

31. DeCato T.W., Hegewald M.J. Diffusing Capacity, the Too Often Ignored Lung Function Test in COPD. *Chest* 2021; 160(2):389–390. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.005

32. Johnson D.C. Interpretation of Diffusing Capacity. *Chest* 2021; 159(6):2513–2514. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.12.054

33. Borland C., Hughes J.M. Lung Diffusing Capacities (DL) for Nitric Oxide (NO) and Carbon Monoxide (CO): The Evolving Story. *Compr. Physiol.* 2019; 10(1):73–97. https://doi.org/10.1002/cphy.c190001

34. Zavorsky G.S., Almamary A.S., Alqahtani M.K., Shan S.HS., Gardenhire D.S. The need for race-specific reference equations for pulmonary diffusing capacity for nitric oxide. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21(1):232. https://doi.org/10.1186/s12890-021-01591-7

35. Elbehairy A.F., O'Donnell C.D., Abd Elhameed A., Vincent S.G., Milne K.M., James M.D., Webb K.A., Neder J.A., O'Donnell D.E. Low resting diffusion capacity, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* (1985) 2019; 127(4):1107–1116. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00341.2019

36. Celli B.R., Locantore N., Tal-Singer R., Riley J., Miller B., Vestbo J., Yates J.C., Silverman E.K., Owen C.A., Divo M., Pinto-Plata V., Wouters E.F.M., Faner R., Agusti A. Emphysema and extrapulmonary tissue loss in COPD: a multi-organ loss of tissue phenotype. *Eur. Respir. J.* 2018; 51(2):1702146. doi: 10.1183/13993003.02146-2017

37. Uemasu K., Sato S., Muro S., Sato A., Tanabe N., Hasegawa K., Hamakawa Y., Mizutani T., Fuseya Y., Tanimura K., Takahashi T., Hirai T. Annual decline in arterial blood oxygen predicts development of chronic respiratory failure in COPD with mild hypoxaemia: a 6-year follow-up study. *Respirology* 2019; 24(3):262–269. https://doi.org/10.1111/resp.13402

38. Kovacs G., Agusti A., Barberà J.A., Celli B., Criner G., Humbert M., Sin D.D., Voelkel N., Olschewski H. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease: is there a pulmonary vascular phenotype? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198(8):1000–1011. https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0095PP

39. Choi J., Sim J.K., Oh J.Y., Lee Y.S., Hur G.Y., Lee S.Y., Shim J.J., Rhee C.K., Min K.H. Prognostic marker for severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: analysis of diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) and forced expiratory volume in one second (FEV1). *BMC Pulm. Med.* 2021; 21(1):152. https://doi.org/10.1186/s12890-021-01519-1

40. Kang J., Oh Y.M., Lee J.H., Kim E.K., Lim S.Y., Kim W.J., Yoon H.I., Kim T.H., Park T.S., Kim S.O., Lee S.W., Lee S.D., Lee J.S. Distinctive patterns of pulmonary function change according to baseline lung volume and diffusing capacity. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2020; 24(6):597–605. https://doi.org/10.5588/ijtld.19.0401

41. de-Torres J.P., O'Donnell D.E., Marín J.M., Cabrera C., Casanova C., Marín M., Ezponda A., Cosio B.G., Martinez C., Solanes I., Fuster A,. Neder J.A., Gonzalez-Gutierrez J., Celli B.R. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest*

2021; 160(3):872–878. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.033

42. Zou R.H., Bon J. Reduced Dlco in GOLD I COPD: Moving Towards a Multidimensional Approach to Risk Stratification. *Chest* 2021; 160(3):791–792. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.016

43. Hall G.L., Filipow N., Ruppel G., Okitika T., Thompson B., Kirkby J, Steenbruggen I, Cooper B.G., Stanojevic S. Official ERS technical standard: global lung function initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur. Respir. J.* 2021; 57(3):2000289. https://doi.org/10.1183/13993003.00289-2020.

44. Baugh A.D., Shiboski S., Hansel N.N., Ortega V., Barjaktarevic I., Barr R.G., Bowler R., Comellas A.P., Cooper C.B., Couper D., Criner G., Curtis J.L., Dransfield M., Ejike C., Han M.K., Hoffman E., Krishnan J., Krishnan J.A., Mannino D., Paine R. 3rd, Parekh T, Peters S., Putcha N., Rennard S., Thakur N., Woodruff P.G. Reconsidering the Utility of Race-Specific Lung Function Prediction Equations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(7):819–829. https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1246OC

45. Kaminsky D.A. Is There a Role for Using Race-Specific Reference Equations? Yes and No. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(7):746–748. https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0006ED

46. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., 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

47. Howarth T., Saad H.B., Perez A.J., Atos C.B., White E., Heraganahally S.S. Comparison of diffusing capacity of carbon monoxide (DLCO) and total lung capacity (TLC) between Indigenous Australians and Australian Caucasian adults. *PLoS One* 2021; 16(4):e0248900. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248900

48. Vaz Fragoso C.A., Rochester C.L., McAvay G.J., Iannone L., Leo-Summers L.S. Diffusing capacity in normal-for-age spirometry and spirometric impairments, using reference equations from the global lung function initiative. *Respir. Med.* 2020; 170:106037. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106037

49. Schallerer A.E., Duke J.W., Speros J.P., Mangum T.S., Norris H.C., Beasley K.M., Laurie S.S., Elliott J.E., Davis J.T., Lovering A.T. Lower transfer factor of the lung for carbon monoxide in women with a patent foramen ovale. *Exp. Physiol.* 2022; 107(3):243–252. https://doi.org/10.1113/EP090176

50. Munkholm M., Marott J.L., Bjerre-Kristensen L., Madsen F., Pedersen O.F., Lange P. Reference equations for pulmonary diffusing capacity of carbon monoxide and nitric oxide in adult Caucasians. *Eur. Respir. J.* 2018; 52(1):1500677. https://doi.org/10.1183/13993003.00677-2015

51. Vyas D.A., Eisenstein L.G., Jones D.S. Hidden in plain sight - reconsidering the use of race correction in clinical algorithms. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(9):874–882. https://doi.org/10.1056/NEJMms2004740

52. Culver B.H., Graham B.L., Coates A.L., Wanger J., Berry C.E., Clarke P.K., Hallstrand T.S., Hankinson J.L., Kaminsky D.A., MacIntyre N.R., McCormack M.C., Rosenfeld M., Stanojevic S, Weiner D.J. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American thoracic society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(11):1463–1472. https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1981ST

53. Schluger N.W. The Vanishing Rationale for the Race Adjustment in Pulmonary Function Test Interpretation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(6):612–614. https://doi.org/10.1164/rccm.202112-2772ED

54. Gaffney A.W., McCormick D., Woolhandler S., Christiani D.C., Himmelstein D.U. Prognostic implications of differences in forced vital capacity in black and white US adults: findings from NHANES III with long-term mortality follow-up. *EClinicalMedicine* 2021; 39:101073. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101073

55. He B., Huang J.V., Kwok M.K., Au Yeung S.L., Hui L.L., Li A.M., Leung G.M, Schooling C.M. The association of early-life exposure to air pollution with lung function at ∼17.5 years in the "Children of 1997" Hong Kong Chinese Birth Cohort. *Environ. Int.* 2019; 123:444–450. https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.073

56. Voraphani N., Stern D.A., Zhai J., Wright A.L., Halonen M., Sherrill D.L., Hallberg J., Kull I., Bergström A., Murray C.S., Lowe L., Custovic A., Morgan W.J., Martinez F.D., Melén E., Simpson A., Guerra S. The role of growth and nutrition in the early origins of spirometric restriction in adult life: a longitudinal, multicohort, population-based study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 10(1):59–71. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00355-6

57. Braun L. Race correction and spirometry: why history matters. *Chest* 2021; 159(4):1670–1675. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.046

58. Ketfi A., Ben Saad H. The global lung function initiative 2021 (GLI-2021) norms provide mixed results for static lung volumes (SLVs) in Algerian adults. *Libyan J. Med.* 2022; 17(1):2059893. https://doi.org/10.1080/19932820.2022.2059893

59. Witonsky J., Elhawary J.R., Eng C., Rodríguez-Santana J.R., Borrell L.N., Burchard E.G. Race- and Ethnicity-Based Spirometry Reference Equations: Are They Accurate for Genetically Admixed Children? *Chest* 2022;162(1):184–195. https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.664.

Информация об авторах:

Оксана Юрьевна Кытикова, д-р мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5018-0271

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

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

Татьяна Павловна Новгородцева, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: nauka@niivl.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6058-201X

Author information:

Oxana Yu. Kytikova, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5018-0271

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

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

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

Поступила 25.08.2022
Принята к печати 08.09.2022

Received August 25, 2022
Accepted September 08, 2022

УДК 616.22:615.83/84:616-036.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-131-142

ВОЗМОЖНОСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Н.С.Юбицкая, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко

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

РЕЗЮМЕ. Введение. В настоящее время признано, что дисфункция малых дыхательных путей (МДП) является составляющей развития хронических обструктивных заболеваний. Поражение МДП характерно для определенных фенотипов бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, что определяет особенности клинических проявлений заболеваний и требует персонифицированный подход к лечению. **Цель.** Обобщение данных отечественных и зарубежных исследователей о возможности применения немедикаментозных методов реабилитации хронических обструктивных заболеваний с точки зрения их влияния на функцию МДП. **Материалы и методы.** В обзоре использованы данные статей, опубликованных в PubMed, Google Scholar, eLIBRARY. **Результаты.** В статье представлены современные методы оценки функции МДП. Обсуждается выбор критериев и сложность диагностики дисфункции МДП на этапе восстановительного лечения. Показана эффективность применения природных и преформированных физических факторов в восстановительном лечении хронических обструктивных заболеваний легких. Авторы анализируют влияние физиотерапевтических факторов на динамику параметров спирометрии, косвенно указывающих на состояние МДП. Показан предпочтительный выбор ингаляционных препаратов с экстрамалыми размерами лекарственных частиц, проникающих в дистальные отделы дыхательных путей. Освещено влияние природных и преформированных физических факторов на функцию МДП при хронических обструктивных заболеваниях легких. **Заключение.** Литературные данные позволяют предположить позитивное влияние методов легочной реабилитации на функцию МДП. Требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов действия физиотерапевтических факторов на периферические отделы дыхательных путей и разработку адресных медицинских технологий.

Ключевые слова: дисфункция малых дыхательных путей, реабилитация, хронические обструктивные заболевания легких.

POSSIBILITIES OF RESPIRATORY REHABILITATION IN CORRECTION OF SMALL AIRWAY DYSFUNCTION

N.S.Yubitskaya, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko

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. It is now recognized that small airway dysfunction is a component of the development of chronic obstructive diseases. The damage of the small airways is characteristic of certain phenotypes of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, which determines the characteristics of the clinical manifestations of the disease and requires a personalized approach to treatment. **Aim.** Summarizing the data of domestic and foreign researchers on the possibility of using non-drug methods of rehabilitation of chronic obstructive diseases in terms of their impact on the small airways. **Materials and methods.** The review uses data from articles published in PubMed, Google Scholar,

Контактная информация

Наталья Сергеевна Юбицкая, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: natalia.yb@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia S. Yubitskaya, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, 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: natalia.yb@mail.ru

Для цитирования:

Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Возможности респираторной реабилитации в коррекции дисфункции малых дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.131–142. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-131-142

For citation:

Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Possibilities of respiratory rehabilitation in correction of small airway dysfunction. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):131–142 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-131-142

eLIBRARY. **Results.** The article presents modern methods for assessing small airways. The choice of criteria and the complexity of diagnosing small airway dysfunction at the stage of rehabilitation treatment are discussed. The effectiveness of the use of natural and preformed physical factors in the rehabilitation treatment of chronic obstructive pulmonary diseases has been shown. The authors analyze the influence of physiotherapeutic factors on the dynamics of spirometry parameters, indirectly indicating the state of small airways. The preferred choice of inhalation preparations with extra-small sizes of medicinal particles penetrating into the distal respiratory tract is shown. The influence of natural and preformed physical factors on the small airway dysfunction in chronic obstructive pulmonary diseases is highlighted. **Conclusion.** Literature data suggest a positive effect of pulmonary rehabilitation methods on the small airway dysfunction. Further studies are required to study the mechanisms of action of physiotherapeutic factors on the peripheral parts of the respiratory tract and the development of targeted medical technologies.

Key words: small airway dysfunction, rehabilitation, chronic obstructive pulmonary disease.

Хронические респираторные заболевания, как причины болезненности, инвалидизации и смертности населения, выдвинулись на одно из первых мест и являются широко распространенными заболеваниями в различных регионах России. Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) –наиболее распространенные хронические обструктивные заболевания дыхательных путей и представляют собой серьезное социальное и экономическое бремя для систем здравоохранения во всем мире. В последние годы представления о ХОБЛ и БА существенно дополнились данными о роли дисфункции малых дыхательных путей (МДП) в патогенезе и течении этих заболеваний. В настоящее время признано, что дисфункция МДП – одна из составляющих развития хронических обструктивных заболеваний и является функциональным признаком ХОБЛ и БА [1–3].

Высказано предположение, что поражение МДП играет особую роль в определенных фенотипах БА и ХОБЛ. Результаты, полученные в крупном исследовании ATLANTIS, продемонстрировали исключительную важность поражения периферических бронхов при БА любой степени тяжести, но особенно при тяжелой ее форме [4]. При изучении «фенотипа БА с поражением периферических / малых воздухоносных путей», установлено, что дисфункция МДП при БА ассоциируется с повышением частоты обострений и недостаточным уровнем контроля над заболеванием, увеличивается с возрастом и часто наблюдается у пациентов при коморбидном течении БА с ожирением [2, 5, 6].

Исследования последних десятилетий убедительно продемонстрировали, что воспаление дыхательных путей при ХОБЛ затрагивает не только центральные, но и дистальные отделы бронхиального дерева «small airways») [7–9]. В соответствии с рекомендациями GOLD (2022), ХОБЛ определяется как заболевание, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, связанным с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов [10]. Воспаление в дыхательных путях и паренхиме при ХОБЛ представляет собой усиленный воспалительный ответ на ирританты и изначально локализуется в МДП. Именно с аккумуляции воспалительного экссудата в МДП начинается патологический процесс у пациентов с ХОБЛ [11].

К МДП относятся бронхи, внутренний диаметр которых составляет ≤2 мм (или окружность базальной мембраны ≤6 мм), которые начинаются уже с 5–6 генерации и включают в себя терминальные и респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолярные мешочки [12]. До сих пор не удалось выявить клинически применимый надежный биомаркер или функциональный критерий поражения МДП. Результаты, полученные в исследовании ATLANTIS, продемонстрировали, что не существует какого-либо одного показателя, который мог бы изолированно использоваться в качестве единственного теста для выявления дисфункции МДП [7].

Расширение диагностических возможностей позволило «заглянуть» в эти, в свое время недоступные для исследователей, отделы воздухоносного тракта, что привело сначала к получению новых свидетельств участия МДП в формировании патологического процесса и клинических проявлений обструктивных заболеваний, а впоследствии и к разработке и получению новых форм лекарственных препаратов [5]. Полученные новые данные не могли не повлиять на тактику лечения ХОБЛ и БА, сделав предпочтительным выбор препаратов с экстрамалыми размерами лекарственных частиц, проникающих в дистальные отделы дыхательных путей. Однако адекватное применение современных препаратов приводит к достижению контроля далеко не у всех больных БА и ХОБЛ. Среди причин недостаточной эффективности терапии при БА наряду с несоблюдением рекомендаций, наличием сопутствующих заболеваний, типом воспаления (эозинофильный/нейтрофильный), определенное значение имеют фенотипы заболевания, связанные с поражением мелких бронхов. Также и при изучении поражения МДП при ХОБЛ подчеркивается, что генетические факторы риска, ускоренное старение и половые различия вносят важный вклад в ключевые особенности патологии для каждого пациента [13]. Очевидна необходимость оценки эффективности проводимой терапии на уровне МДП.

Легочная реабилитация является одной из ключевых стратегий в комплексном лечении больных хроническими респираторными заболеваниями. Важным

направлением в терапии, позволяющей остановить рост обструктивных заболеваний, служит персонализированный подход, при котором лечение должно подбираться индивидуально для каждого пациента, в том числе с учетом функционального состояния МДП. Актуальные вопросы медикаментозного лечения и легочной реабилитации пациентов с ХОБЛ и БА отражены в многочисленных публикациях и методических рекомендациях [14–16]. В национальных и международных рекомендациях легочная реабилитация включает психологическую поддержку, физические тренировки и обучение. Опыт российских школ физиотерапии и курортологии свидетельствует об эффективности применения природных и преформированных физических факторов в восстановительном лечении хронических обструктивных заболеваний. Тем не менее, физиотерапевтические методы в рекомендациях по лечению ХОБЛ и БА в настоящее время не рассматриваются [14, 15].

В обзоре обсуждаются возможности немедикаментозных методов реабилитации хронических обструктивных заболеваний с точки зрения их влияния на функцию МДП. В настоящее время имеется относительно небольшое количество клинических исследований, имеющих стандартизованный дизайн, для оценки положительных эффектов легочной реабилитации у пациентов с ХОБЛ и БА. При этом, влияние немедикаментозных методов на состояние МДП не рассматривается. Остается открытым вопрос выбора метода для оценки функции МДП при проведении реабилитации. С функциональной точки зрения выраженное персистирующее воспаление в малых бронхах приводит к гетерогенности вентиляции, раннему закрытию бронхов во время выдоха, образованию воздушных ловушек и гиперинфляции легких. Вместе с тем довольно сложно определить функциональные нарушения, обусловленные патологией МДП. В качестве критериев оценки поражения МДП сегодня рассматриваются данные импульсной осциллометрии, бодиплетизмографии, спирометрии [5, 17–19]. Критерием дисфункции МДП по данным бодиплетизмографии принято считать наличие «воздушных ловушек» (увеличение остаточного объема легких (ООЛ) и доли ООЛ в структуре общей емкости легких – ОЕЛ) и признаков гиперинфляции (увеличение функциональной остаточной емкости) [20, 21]. То есть, увеличение ООЛ, а более точно – ООЛ/ОЕЛ, выше верхней границы нормы является маркером наличия воздушных ловушек. С практической точки зрения более важно, что форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) обратно коррелирует с ООЛ/ОЕЛ, указывая на формирование «воздушных ловушек» [22]. Помимо ФЖЕЛ среди спирометрических параметров для диагностики дисфункции МДП предлагается использовать такие показатели как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), средняя объемная скорость потока воздуха между 25 и 75% ФЖЕЛ в середине выдоха ($СОС_{25-75}$) [5, 17]. Критерием импульсной осциллометрии, который предлагается использовать в качестве маркера дисфункции МДП, является патологическая абсолютная частотная зависимость резистанса (Rrs) на частоте осцилляций 5 и 20 Гц, а именно Rrs5–Rrs20 > 0,07 кПа·с/л [23].

В недавно завершенном исследовании ATLANTIS для оценки МДП применялись и сравнивались признанные на сегодняшний день физиологические тесты и методы лучевой диагностики. Для выявления и оценки поражения МДП проводили измерение экспираторной фракции оксида азота, бронхопровокационный тест с метахолином, предбронходилатационные тесты импульсной осциллометрии, тест вымывания азота методом множественного дыхания, спирометрию, бодиплетизмографию и компьютерную томографию [4]. По своей насыщенности технологиями исследования легочной функции и состояния МДП, исследование ATLANTIS является уникальным. Показано, что не существует какого-либо одного показателя, который мог бы изолированно использоваться в качестве единственного теста для выявления патологии МДП, но в то же время результаты каждого из тестов могут вносить свой вклад в постановку диагноза. В литературных источниках отсутствуют данные о влиянии отдельных методик на показатели таких трудоемких, дорогостоящих методов, по которым можно судить о влиянии на МДП. Большинство методов – удел научных исследований и в клинической практике используются редко. В связи с этим в статье рассматривались параметры спирометрии, косвенно указывающие на состояние МДП.

Для профилактики и восстановительного лечения пациентов с ХОБЛ и БА применяется большой спектр немедикаментозных методов, эффективность которых широко освещена в литературе. Ингаляционная терапия – метод доставки лекарственных препаратов непосредственно в дыхательные пути и один из наиболее часто применяемых методов лечения, оказывающих влияние на функциональное состояние дыхательной системы. Показано, что для реабилитации больных с обструктивными заболеваниями легких важно использовать небулайзерную систему, которая способна доставлять лекарственное вещество в плохо вентилируемые дыхательные пути уменьшенного объема, способствуя более эффективному медикаментозному воздействию [24, 25]. Введение лекарственных препаратов с помощью ингаляторов позволяет достигать лучшего контроля заболевания при более низкой дозе препарата именно за счет эффективного влияния на воспаление на уровне МДП и снизить потенциальный риск развития побочных системных эффектов [26, 27]. Доказано положительное влияние на легочную функцию: увеличение ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, ЖЕЛ, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ [28–31].

Физические тренировки скелетных мышц, являющиеся частью программы легочной реабилитации, спо-

собствуют восстановлению нарушенных функций мускулатуры при ХОБЛ и БА даже у пациентов с тяжёлым нарушением вентиляционной функции лёгких и приводят к улучшению переносимости физических нагрузок [32, 33]. В исследованиях M.Kerti et al. [34] показано, что увеличение толерантности к физической нагрузке умеренно коррелирует с увеличением ЖЕЛ и $ОФВ_1$, что позволяет предположить и улучшение состояния МДП. Н.Н.Мещерякова считает, что эти эффекты связаны с корригирующим влиянием физических тренировок на биомеханику дыхания, улучшением бронхиальной проходимости, ускорением обратного развития воспалительного процесса и увеличением резервов функции внешнего дыхания [35]. В соответствии с целью и задачами каждого этапа реабилитации широко применяются статические, динамические и дренажные дыхательные упражнения. Смысл их использования заключается в обеспечении ровного ритмического дыхания, снижении частоты и изменении типа дыхания, перестройке структуры дыхательного цикла. Снижение частоты дыхательных движений у больных с умеренно выраженной ХОБЛ считается ранней профилактикой развития хронической усталости дыхательной мускулатуры. [36, 37]. В работе P.A.Eichenberger et al. приводятся обобщенные данные 17 исследований, в которых применялись физические тренировки у пациентов с БА [38]. Метаанализ показал значительное увеличение числа дней без симптомов астмы, улучшение ЖЕЛ, $ОФВ_1$ и толерантности к физической нагрузке. На фоне физических тренировок уменьшается риск обострения астмы, снижаются бронхиальная гипереактивность и сывороточные провоспалительные цитокины, улучшается качество жизни и функция МДП, что подтверждает необходимость их включения в постоянный режим реабилитационных программ больных с БА [39]. О влиянии физической реабилитации на функцию МДП можно судить по данным Е.В.Викторовой и Т.В.Кулишовой [40], проводивших оценку эффективности интервальных физических нагрузок в комплексном лечении больных ХОБЛ в условиях курорта Белокуриха на основе динамики клинико-функциональных показателей, функции внешнего дыхания, показателей соматического здоровья и физической работоспособности. В результате сочетанного применения базовых методов и интервальных физических нагрузок на терренкуре прирост $ОФВ_1$ составил 27,0% ($p<0,05$); соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ увеличилось на 25,9% ($p<0,05$), ФЖЕЛ – на 22,7% ($p<0,05$), ЖЕЛ – на 20,3% ($p<0,05$). Также возросла проходимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов – $МОС_{25}$ на 26,1% ($p<0,05$), $МОС_{50}$ на 38,7% ($p<0,05$), $МОС_{75}$ на 33,2% ($p<0,05$) в сравнении с исходными данными.

Имеются данные об увеличении показателей легочной вентиляции у больных БА детей на фоне гидрокинезотерапии. В работе А.В.Ящук и соавт. [41] показано, что занятия гидрокинезотерапией способствовали снижению в 4,3 раза количества приступов бронхообструкции, длительность обострений уменьшилась в 2,4 раза, потребность в бронхолитиках – в 4,7 раза, дети лучше переносили физические нагрузки. Доказано, что противовоспалительное действие гидрокинезотерапии обусловлено нормализацией содержания альфа-1-кислого гликопротеина, снижением уровня оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха. Увеличение $ОФВ_1$ на 20%, ЖЕЛ на 11%, ФЖЕЛ на 8% на фоне улучшения соматического состояния детей с БА косвенно свидетельствует о позитивном влиянии гидрокинезотерапии на функцию МДП.

Персонифицированный подход к легочной реабилитации заключается в подборе эффективной общей тренировочной нагрузки, которая должна соответствовать индивидуальным специфическим требованиям и превышать нагрузки в ежедневной жизни, чтобы улучшить аэробную емкость и силу мышц (т.е., порог тренировки), возрастать, если происходит улучшение переносимости нагрузки. Физические тренировки могут быть дополнены массажем, который способствует устранению спазма дыхательной мускулатуры, восстановлению подвижности грудной клетки и диафрагмы, повышению эластичности легочной ткани, активации крово- и лимфотока, улучшению деятельности мерцательного эпителия.

Успешный опыт использования лазерной терапии доказан результатами многочисленных исследований, свидетельствующих об эффективности метода при лечении больных всеми формами БА. Реабилитационный комплекс больных БА с включением лазерной терапии способствует улучшению клинической картины заболевания в более ранние сроки лечения в сравнении с больными, которым проводили только медикаментозную терапию. Об этом свидетельствуют более высокие значения основных показателей функции внешнего дыхания, улучшение показателей бронхиальной проходимости на уровне средних и мелких бронхов: увеличение ЖЕЛ, ФЖЕЛ , $ОФВ_1$, $МОС_{25-75}$ [42–45].

Учитывая, что в патогенезе БА и ХОБЛ воспаление воздухоносных путей играет определяющую роль, в реабилитации целесообразно применение физиотерапевтических факторов, оказывающих противовоспалительное действие и улучшающих микроциркуляцию в легочной ткани [8]. В реабилитационный комплекс пациентов включаются такие методы, как неполяризованный импульсный красный свет, ультрафиолетовое облучение грудной клетки в эритемных дозах, ультравысокочастотная терапия, индуктотерапия, микроволновая терапия сантиметрового и дециметрового диапазонов, крайне высокочастотная терапия, амплипульстерапия, магнитотерапия [46]. В настоящее время не теряет своей актуальности электрофорез, сочетающий воздействие постоянного тока и вводимых лекарственных веществ [47]. Физиотерапевтические методы уменьшают воспалительные явления в бронхах, улучшают бронхиальную проходимость и состоя-

ние гемодинамики малого круга, снижают экссудативные реакции в легочной паренхиме, оказывают бактериостатическое действие и обеспечивают иммуномодулирующий эффект [48, 49]

Преимущества комплексной реабилитации пациентов с ХОБЛ и БА состоят в возможности проведения адекватных и физиологически обоснованных курсов восстановительного лечения, включающих как природные (климато-, пелоидо и бальнеотерапия), так и преформированные физические факторы. При применении комплексного восстановительного лечения у пациентов с ХОБЛ и БА на фоне базисной терапии наблюдается положительная динамика клинических симптомов и параметров функции внешнего дыхания. Так, в исследовании Н.М.Саликовой и соавт. [50] изучалось влияние переменного электрического тока высокой частоты на эффективность лечения больных ХОБЛ в санаторных условиях. Комплексная терапия включала базисную бронхолитическую терапию, климатолечение, лечебную физкультуру, спелеотерапию, щелочные ингаляции. У пациентов в более быстрые сроки исчезала одышка, реже возникали признаки удушья, повышалась эффективность легочной вентиляции и улучшалась бронхиальная проходимость. При этом все параметры функции внешнего дыхания статистически значимо улучшились: ФЖЕЛ с 79,12±6,15 до 89,13±6,52% ($p<0,05$), $ОФВ_1$ с 78,51±5,18 до 89,17±6,47% ($p<0,05$), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ с 64,45±4,52 до 76,12±5,29% ($p<0,05$). По данным С.Н.Бектемировой [51] комплексное применение лечебной физкультуры, массажа, магнитолазеротерапии, рефлексотерапии и спелеотерапии у больных БА привело к улучшению клинического состояния наблюдаемых пациентов, нормализации физической работоспособности. Отмечен рост показателей функции внешнего дыхания: ЖЕЛ на 15%, $ОФВ_1$ на 21,4%.

Высокая эффективность комплексной реабилитации больных БА в санаториях Южного побережья Крыма подтверждена многолетними исследованиями Академического НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М.Сеченова [52, 53]. После санаторно-курортной реабилитации состояние больных улучшалось, что выражалось в уменьшении выраженности кашля, одышки, реже возникали приступы затрудненного дыхания [53]. О повышение контроля над заболеванием свидетельствовали данные тестов Asthma Control Test и Asthma Control Questionnaire, улучшались показатели деятельности сердечно-сосудистой системы (ЧСС и АД), функции внешнего дыхания ($ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ), сатурация кислорода в крови, параметры толерантности к физической нагрузке [52].

В НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения на протяжении ряда лет проводились научно-клинические исследования по оценке эффективности физиотерапевтических методов лечения пациентов с БА. Низкочастотная магнитотерапия является одним из наиболее безопасных, эффективных, легко выполнимых и хорошо совместимых с другими лечебными средствами методов физиотерапии при комплексной реабилитации пациентов с частично контролируемой БА. Доказано положительное влияние низкочастотной импульсной магнитотерапии на течение заболевания, толерантность к физической нагрузке. Показано, что применение низкочастотных импульсных магнитных полей в комплексной терапии пациентов легкой частично контролируемой БА улучшает легочную функцию, при этом статистически значимо увеличивается показатель $ОФВ_1$/ФЖЕЛ ($p<0,05$). Выявленное иммуномодулирующее действие свидетельствовало о снижение воспаления в бронхолегочной системе [54]. На фоне применения электромагнитного излучения крайне высокой частоты (КВЧ-терапия) в комплексе с базисной медикаментозной терапией у больных БА частично контролируемого течения также улучшалась функция внешнего дыхания. О позитивном влиянии КВЧ-терапии на состояние МДП свидетельствовало статистически значимое повышение показателя $ОФВ_1$ на 9,8% ($p< 0,05$) [55]. Получены данные, что использование электрофореза с грязевым отжимом на область грудной клетки в комплексе с медикаментозной терапией (ингаляционные кортикостероиды и антилейкотриеновая терапия) у больных БА способствует улучшению общего состояния, уменьшению симптомов дыхательного дискомфорта и потребности в β_2-агонистах короткого действия [56]. Через 30 дней от начала лечения у больных БА зарегистрировано статистически значимое увеличение $ОФВ_1$ на 24,8%, $ОФВ_1$/ЖЕЛ и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ на 8,4 и 14,7%, соответственно ($p<0,05$) [57]. Оценивалась клинико-функциональная эффективность транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) в комплексном санаторно-курортном лечении больных БА с ожирением [58]. По результатам спирометрии у пациентов, получавших ТЭС-терапию, в динамике значения ФЖЕЛ увеличились на 14,3%, $ОФВ_1$ − на 8,5%, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ − на 27,8% ($p<0,05$). Установлено позитивное влияние на про- и противовоспалительные цитокины, что позволило авторам рассматривать ТЭС-терапию как метод системного патогенетического воздействия при БА. Проведенные исследования показывают положительное влияние физиотерапевтических методов на функцию внешнего дыхания при хронических обструктивных заболеваниях, а динамика показателей спирометрии предполагает улучшение состояния МДП.

Заключение

Поражение МДП характерно для определенных фенотипов БА и ХОБЛ, что определяет особенности клинических проявлений этих заболеваний. Базисная терапия при таких фенотипах может оказаться неэффективной, что требует персонифицированного подхода к лечению. Предпочтительны ингаляционные

препараты с экстрамалыми размерами лекарственных частиц, проникающих в дистальные отделы дыхательных путей. Совместное применение немедикаментозных методов в комплексе с современными средствами фармакотерапии оказывает существенное влияние на функцию внешнего дыхания, течение хронических обструктивных заболеваний, позволяет добиться высокой эффективности лечебно-профилактических мероприятий. Актуальным является разработка физиотерапевтических методов, направленных на снятие воспаления и восстановление функции МДП. Сложность проблемы связана с тем, что понятие дисфункции МДП остается до конца неопределенным, а ее диагностика весьма затруднена. Анализ данных литературы и результаты собственных исследований позволяют предположить позитивное действие отдельных немедикаментозных методов и комплексов восстановительного лечения на функцию МДП. Требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния физиотерапевтических факторов на периферические отделы дыхательных путей и разработку адресных медицинских технологий.

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. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M., Vigna M., Tzani P., Torres A., Bertorelli G., Chetta A. Prevalence of small-airway dysfunction among copd patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease // Respiration. 2017. Vol.93, Iss.1. P.32–41. https://doi.org/10.1159/000452479

2. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А. Дисфункция малых дыхательных путей и состояние легочной функции при легкой бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.78. С.76–83. EDN: TIUBOS. https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-76-83

3. Singh D., Long G., Cançado J.E.D., Higham A. Small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: insights and implications for the clinician // Curr. Opin. Pulm. Med. 2020. Vol.26, Iss.2. P.162–168. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000637

4. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма // Практическая пульмонология. 2019. №1. С.6–14. EDN: VJVMQL.

5. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы // Медицинский Совет. 2017. Т.18. С.56–60. EDN: ZQTKLX. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-56-60

6. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update 2021. URL: www.ginasthma.org

7. Postma D.S., Brightling C., Baldi S., Van den Berge M., Fabbri L.M., Gagnatelli A., Papi A., Van der Molen Th., Rabe K.F., Siddiqui S., Singh D., Nicolini G., Kraft M.. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study // Lancet Respir. Med. 2019. Vol.7, Iss.5. P.402–416. https://doi.org/ 10.1016/S2213-2600(19)30049-9

8. Hogg J.C., Paré P.D., Hackett T.L. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Physiol. Rev. 2017. Vol.97, Iss.2. P.529–552. https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2015

9. Bonini M., Usmani O.S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Ther. Adv. Respir. Dis. 2015. Vol.9, Iss.6. P.281–293. https://doi.org/10.1177/1753465815588064

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2022 report). URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf

11. Wang Y., Xu J., Meng Y., Adcock I.M., Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2018. Vol.12, Iss.13. P.3341–3348. https://doi.org/10.2147/COPD.S176122

12. Авдеев С.Н. Малые дыхательные пути при хронической обструктивной болезни легких – важнейшая мишень эффективной терапии // Пульмонология. 2012. №6. P.111–126. EDN: PYRHLP. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-111-126

13. Brandsma C.A., Van den Berge M., Hackett T.L., Brusselle G., Timens W. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine // J. Pathol. 2020. Vol.250, Iss.5. P.624–635. https://doi.org/ 10.1002/path.5364

14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: https://www.spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf

15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни

легких. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: https://www.spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

16. Ульченко И.Г., Костюкова Е.А., Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Жукова Н.В., Килесса В.В., Шкадова М.Г. Рекомендации глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких – GOLD 2020 и COVID-19 // Крымский терапевтический журнал. 2020. №3. С: 63–73. EDN: GBTJBH

17. Минеева Е.Е., Антонюк М.В.. Юренко А.В., Гвозденко Т.А. Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Терапевтический архив. 2019. Т.91, №1. С.60–63. EDN: YWCZSH. https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000031

18. Савушкина О.И., Черняк А.В. Клиническое применение метода бодиплетизмографии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №2. С.38–41. EDN: RCJYKR.

19. Легочные функциональные тесты: от теории к практике. Руководство для врачей / под ред. О.И.Савушкиной, А.В.Черняка. М.: СТРОМ, 2017. 192 с. ISBN: 5900094537

20. Kraft M., Martin R.J., Wilson S., Djukanovic R., Holgate S.T. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. Vol.159 Iss.1. P.228–234. https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9804033

21. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Hirai T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Muro S, Chin K, Mishima M. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol.118, Iss.5. P.1019–1025. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.032

22. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F., Curran-Everett D., Erzurum S.C., Gaston B.M., Israel E., Jarjour N.N., Moore W.C., Peters S.P., Teague W.G., Wenzel S.E. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation // J. Appl. Physiol. 2008. Vol.104, Iss,2. P.394–403. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00329.2007

23. 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.18, Iss.6. P.664–671. https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009

24. Barjaktarevic I.Z., Milstone A.P. Nebulized therapies in COPD: Past, Present, and the Future // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2020. Vol.12, Iss.15. P.1665–1677. https://doi.org/10.2147/COPD.S252435

25. Rothe T., Fronkova A., Pein T., Latshang T. Physikalische und klinische aspekte der inhalationstherapie bei Asthma und COPD [Physical and Clinical Aspects of Inhalation Therapy for Asthma and COPD] // Praxis. 2020. Vol.109, Iss.12. P.985–990 (in German). https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003510

26. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Небулайзерная терапия при заболеваниях легких // Медицинский совет. 2020. №11. С.102–106. EDN: OEYYEQ. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-102-106

27. Pleasants R.A., Hess D.R. Aerosol delivery devices for Obstructive Lung Diseases // Respir. Care. 2018. Vol.63, Iss.6. P.708–733. https://doi.org/10.4187/respcare.06290

28. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Новые возможности ингаляционной терапии при воспалительных заболеваниях респираторной системы // Терапевтический архив. 2017. Т.89, №8. С.110-112. EDN: ZFDKYR. https://doi.org/10.17116/terarkh2017898110-112

29. Кузубова Н.А., Склярова Д.Б. Сравнительная эффективность использования различных моделей небулайзеров при обострении хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т.3, №2-1. С.13–17. EDN: BBZODB

30. Terry P.D., Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports // Adv. Ther. 2020. Vol.37, Iss.5. 1812–1828. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01289-y

31. Sorino C., Negri S., Spanevello A., Visca D., Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler // Eur. J. Intern. Med. 2020. Vol.75. P.15–18. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.023

32. Leemans G., Taeymans J., Royen P. V., Vissers D. Respiratory physiotherapy interventions focused on exercise training and enhancing physical activity levels in people with chronic obstructive pulmonary disease are likely to be cost-effective: a systematic review // J. Physiother. 2021. Vol.67, Iss.4. P.271–283. https://doi.org/0.1016/j.jphys.2021.08.018

33. Blondeel A., Demeyer H., Janssens W., Troosters T. The role of physical activity in the context of pulmonary rehabilitation // COPD. 2018. Vol.15, Iss.6. P.632–639. https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1563060

34. Kerti M., Balogh Z., Kelemen K. Varga J.T. The relationship between exercise capacity and different functional markers in pulmonary rehabilitation for COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2018. Vol.28; Iss.13. P.717–724. https://doi.org/10.2147/COPD.S153525

35. Мещерякова Н.Н. Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких // Практическая пульмонология. 2013. № 2. С.27–31. EDN: RCJYJX.

36. Аймурзина Ж. Н., Ибрагимова М. Б., Камалов Ш. Т., Кулясова В. И., Новикова В.С., Соболев В.В., Туружанова С.К. Влияние дыхательной гимнастики на течение хронической обструктивной болезни лёгких // Молодой ученый. 2019. №25(263). С.55–58. EDN: TCCOVF. URL: https://moluch.ru/archive/263/61087/

37. Holland A.E., Wadell K., Spruit M.A. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD // Eur. Respir. Rev. 2013. Vol.22, Iss.130. P.577–586. https://doi.org/10.1183/09059180.00005613

38. Eichenberger P.A., Diener S.N., Kofmehl R., Spengler C.M. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis // Sports Med. 2013. Vol.43, Iss.11. P.1157–1170. https://doi.org/10.1007/s40279-013-0077-2. PMID: 23846823

39. França-Pinto A., Mendes F.A., de Carvalho Pinto R.M., Agondi R.C., Cukier A., Stelmach R., Saraiva-Romanholo B.M., Kalil J., Martins M.A., Giavina-Bianchi P., Carvalho C.R. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial // Thorax. 2015. Vol.70, Iss.8. P.732–739. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206070

40. Викторова Е.В., Кулишова Т.В. Современные технологии в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях санатория // Фундаментальные исследования. 2015. №1-9. С.1790–1794. EDN: UAHGYR.

41. Ящук А.В., Ежов С.Н., Гвозденко Т.А. Патогенетическое обоснование кинезотерапии на этапе долговременной реабилитации детей с бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.54. С.42–47. EDN: TAUXAR.

42. Васильева Л.В., Буталий Я.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия и изменения клинической картины, показателей функции внешнего дыхания, результатов 24-часовой pH-метрии у больных бронхиальной астмой с ГЭРБ // Лазерная медицина. 2008. Т.12, Вып.4. С.21–25. EDN: JWKVWF.

43. Остроносова Н.С. Низкоинтенсивное лазерное излучение в терапии гормонозависимой бронхиальной астмы // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2006. №2. С.8–10. EDN: HSXBSH.

44. Глазова Т.Г., Рывкин А.И., Ларюшкина Р.М., Побединская Н.С., Тентелова И.В., Решетова Т.Г. Низкоинтенсивное лазерное излучение в реабилитации детей с бронхиальной астмой // Вестник Ивановской медицинской академии. 2016. Т.21, №1.С.56–60. EDN: WCBAMH

45. Иллек Я.Ю., Мищенко И.Ю., Рысева Л.Л., Вязникова М.Л., Тарасова Е.Ю., Леушина Н.П., Мамедова М.С., Суетина И.Г., Хлебникова Н.В., Соловьёва Г.В. Применение магнитоинфракрасной лазерной терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей // Пермский медицинский журнал. 2019. Т.36, №3. С.18–27. EDN: KYYGQM. https://doi.org/10.17816/pmj36318-27

46. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / под ред. Г.Н.Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 688 с. ISBN: 978-5-9704-5554-8

47. Дудченко Л.Ш., Ежов В.В., Кожемяченко Е.Н. Электрофорез сопочной воды в реабилитации больных бронхиальной астмой // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. Т.25, №4. С.149. EDN: LHEWLP.

48. Орлов М.А. Роль реабилитации в комплексном лечении хронической обструктивной болезни легких // Русский медицинский журнал. 2015. №18. С.1080–1082.

49. Провоторов В. М., Филатова Ю. И. Коррекция перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой с применением церулоплазмина и импульсного красного излучения // Лечащий врач. 2016. №3. С.94. EDN: VQCPEL

50. Саликова Н.М., Газдиева Е.М., Стацкая С.Ю., Яшков А.В. Влияние переменного электрического тока высокой частоты на эффективность лечения больных хронической обструктивной болезнью легких в санаторных условиях // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2016. Т.93, №2-2. С. 146. EDN: XWPEXR.

51. Бектемирова С.Н. Восстановительная терапия больных бронхиальной астмой // Инновационная наука в глобализующемся мире. 2016. №1(3). С.16–22. EDN: VVSASL.

52. Дудченко Л.Ш., Беляева С.Н., Кожемяченко Е.Н., Ковальчук С.И., Масликова Г.Г. Клинико-диагностические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у взрослых // Вестник физиотерапии и курортологии. 2018. Т.24, №1. С.109–110. EDN: XQWTAL.

53. Дудченко Л.Ш., Каладзе Н.Н., Юсупалиева М.М. Реабилитация больных бронхиальной астмой с фиксированной обструкцией на санаторно-курортном этапе // Физическая и реабилитационная медицина. 2022. Т.4, №1. С.41–46. EDN: BAKISO. https://doi.org/10.26211/2658-4522-2022-4-1-41-46

54. Минеева Е.Е., Юренко А.В., Ходосова К.К., Фотина О.Н. Комплексная реабилитация больных бронхиальной астмой с использованием низкочастотной магнитотерапии // Материалы VII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием) / под ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2017. С. 29–33. EDN: YSSTCD.

55. Ходосова К.К., Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Юренко А.В., Фотина О.Н. Эффективность использования КВЧ-терапии при реабилитации пациентов с частично контролируемой бронхиальной астмой // Материалы VII съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием) / под ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2017. С. 122–125. EDN: YSSTKF.

56. Барабаш Е.Ю., Гвозденко Т.А., Переломова О.В., Калинина Е.П. Эффективность пелоидотерапии при легкой частично контролируемой бронхиальной астме // Вестник физиотерапии и курортологии. 2019. Т.25, №2. С.7–14. EDN: FAEZDD.

57. Барабаш Е.Ю. Клинико-иммунологическое обоснование комплексного применения электрофореза отжима морской иловой грязи у больных частично контролируемой бронхиальной астмой: автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2020. 23 с.

58. Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Юренко А.В., Ходосова К.К., Царева У.В. Применение транскраниальной электростимуляции в санаторно-курортном лечении больных бронхиальной астмой ассоциированной с ожирением // Курортная медицина. 2017. №4. С.62–67. EDN: XQYGHZ.

REFERENCES

1. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M., Vigna M., Tzani P., Torres A., Bertorelli G., Chetta A. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration* 2017; 93(1):32–41 https://doi.org/ 10.1159/000452479

2. Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Gvozdenko T.A., Uksumenko A.A. [Small airways dysfunction and the state of lung function in mild asthma]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):76–83 (in Russian). https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-76-83

3. Singh D., Long G., Cançado J.E.D., Higham A. Small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: insights and implications for the clinician. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26(2):162–168. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000637

4. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N. [The lesion of small airways in patients with asthma: new data, new paradigm]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2019; (1):1–8 (in Russian).

5. Fassakhov R.S. [Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of Cyclesonide in therapy of bronchial asthma]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2017; (18):56–60 (in Russian). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-56-60

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

7. Postma D.S., Brightling C., Baldi S., Van den Berge M., Fabbri L.M., Gagnatelli A., Papi A., Van der Molen Th., Rabe K.F., Siddiqui S., Singh D., Nicolini G., Kraft M. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7(5):402-416. https://doi.org/ 10.1016/S2213-2600(19)30049-9

8. Hogg J.C., Paré P.D., Hackett T.L. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Physiol. Rev.* 2017; 97(2):529–552. https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2015

9. Bonini M., Usmani O.S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9(6):281–293. https://doi.org/10.1177/1753465815588064

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2022 report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf

11. Wang Y., Xu J., Meng Y., Adcock I.M., Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 12(13):3341–3348. https://doi.org/10.2147/COPD.S176122

12. Avdeev S.N. [Small airways in chronic obstructive pulmonary disease as a core target of effective therapy]. *Pulmonologiya* 2012; (6):111–126 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-111-126

13. Brandsma C.A., Van den Berge M., Hackett T.L., Brusselle G., Timens W. Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J. Pathol.* 2020; 250(5):624–635. https://doi.org/10.1002/path.5364

14. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). Available at: https://www.spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf

15. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). Available at: https://www.spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

16. Ulchenko I.G., Kostyukova E.A., Kryuchkova O.N., Ickova E.A., Zhukova N.V., Kilessa V.V., Shkadova M.G. [Recommendations of the Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease – GOLD 2020 and COVID-19]. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases* 2020; (3):63–73 (in Russian).

17. Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Gvozdenko T.A. [Functional state of the small airways in patients with bronchial asthma associated with obesity]. *Ter. Arkh.* 2019; 91(1):60–63 (in Russian). https://doi.org/ 10.26442/00403660.2019.01.000031

18. Savushkina O.I., Chernyak A.V. [The clinical application of body plethysmography]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2013; (2):38–41 (in Russian).

19. Savushkina O.I., Chernyak A.V., editors. [Pulmonary function tests: from theory to practice. Guidelines for doctors]. Moscow: STROM; 2017 (in Russian). ISBN: 5900094537

20. Kraft M., Martin R.J., Wilson S., Djukanovic R., Holgate S.T. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159(1):228–234. https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9804033

21. Ueda T, Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Hirai T, Yamaguchi M, Matsuoka H, Jinnai M, Muro S, Chin K, Mishima M. Role of small airways in asthma: investigation using high-resolution computed tomography. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(5):1019–1025. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.032

22. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F., Curran-Everett D., Erzurum S.C., Gaston B.M., Israel E., Jarjour N.N., Moore W.C., Peters S.P., Teague W.G., Wenzel S.E. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J. Appl. Physiol.* 2008; 104(2):394–403. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00329.2007

23. 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

24. Barjaktarevic I.Z., Milstone A.P. Nebulized therapies in COPD: Past, Present, and the Future *Int. J Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; 12(15):1665–1677. https://doi.org/10.2147/COPD.S252435

25. Rothe T., Fronkova A., Pein T., Latshang T. Physikalische und klinische aspekte der inhalationstherapie bei Asthma und COPD [Physical and Clinical Aspects of Inhalation Therapy for Asthma and COPD]. *Praxis (Bern 1994)* 2020; 109(12):985–990 (in German). https://doi.org/10.1024/1661-8157/a003510

26. Ignatova G.L., Antonov V.N. [Nebulizer therapy for lung diseases]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2020; (11):102–106 (in Russian). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-11-102-106

27. Pleasants R.A., Hess D.R. Aerosol delivery devices for Obstructive Lung Diseases. *Respir. Care* 2018; 63(6):708–733. https://doi.org/10.4187/respcare.06290

28. Ignatova G.L., Antonov V.N. [New opportunities for inhaled therapy for inflammatory diseases of the respiratory system]. *Ter. Arkh.* 2017; 89(8):110–112 (in Russian). https://doi.org/10.17116/terarkh2017898110-112

29. Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. [Comparative efficiency of using different models of nebulizers in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Russian Medical Inquiry* 2019; 3(2-1):13–17 (in Russian).

30. Terry P.D., Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Adv. Ther.* 2020; 37(5):1812–1828. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01289-y

31. Sorino C., Negri S., Spanevello A., Visca D., Scichilone N. Inhalation therapy devices for the treatment of obstructive lung diseases: the history of inhalers towards the ideal inhaler. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 75:15–18. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.02.023

32. Leemans G., Taeymans J., Royen P. V., Vissers D. Respiratory physiotherapy interventions focused on exercise training and enhancing physical activity levels in people with chronic obstructive pulmonary disease are likely to be cost-effective: a systematic review. *J. Physiother.* 2021; 67(4):271–283. https://doi.org/0.1016/j.jphys.2021.08.018

33. Blondeel A., Demeyer H., Janssens W., Troosters T. The role of physical activity in the context of pulmonary rehabilitation. *COPD* 2018; 15(6):632–639. https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1563060

34. Kerti M., Balogh Z., Kelemen K., Varga J.T. The relationship between exercise capacity and different functional markers in pulmonary rehabilitation for COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 28(13):717–724. https://doi.org/10.2147/COPD.S153525

35. Meshcheryakova N.N. [Principles of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2013; (2):27–31 (in Russian).

36. Aymurzina Zh.N., Ibragimova M.B., Kamalov Sh.T., Kulyasova V.I., Novikova V.S., Sobolev V.V., Turuzhanova S.K. [Influence of breathing exercises on the course of chronic obstructive pulmonary disease]. *Molodoy uchenyy* 2019; (25):55–58 (in Russian).

37. Holland A.E., Wadell K., Spruit M.A. How to adapt the pulmonary rehabilitation programme to patients with chronic respiratory disease other than COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22(130):577–586. https://doi.org/10.1183/09059180.00005613

38. Eichenberger P.A., Diener S.N., Kofmehl R., Spengler C.M. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med.* 2013; 43(11):1157–1170. https://doi.org/10.1007/s40279-013-0077-2

39. França-Pinto A., Mendes F.A., de Carvalho Pinto R.M., Agondi R.C., Cukier A., Stelmach R., Saraiva-Romanholo B.M., Kalil J., Martins M.A., Giavina-Bianchi P., Carvalho C.R. Aerobic training decreases bronchial hyperresponsiveness and systemic inflammation in patients with moderate or severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(8):732–739. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206070

40. Viktorova E.V., Kulishova T.V. [Modern technology in the rehabilitation of patients with chronic obstructive pul-

monary disease in the conditions of sanatorium]. *Fundamental'nye issledovaniya* 2015; (1-9):1790–1794 (in Russian).

41. Yashchuk A.V., Ezhov S.N., Gvozdenko T.A. [Pathogenetic substantiation of kinesitherapy at the stage of long-term rehabilitation of children with bronchial asthma]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; (54):42–47 (in Russian).

42. Vasilyeva L.V., Butaly Y.A. [Low-intensive laser therapy and changes of clinical course, functional indicators of external respiration, results of daily pH-metry in patients suffering of bronchial asthma and gastroesophageal reflux]. *Lazernaya medicina* 2008; 12(4):21–25 (in Russian).

43. Ostronosova N.S. [Low-intensity laser radiation in therapy of bronchial asthma]. Problems of Balneology, *Physiotherapy, and Exercise Therapy* 2006; (2):8–10 (in Russian).

44. Glazova T.G., Ryvkin A.I., Lariushkina R.M., Pobedinskaya N.S., Tentelova I.V., Reshetova T.G. [Low intensity laser radiation in the rehabilitation in children with bronchial asthma: pathogenetic substantiation and effectiveness]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo Medical Academy* 2016; 21(1):56–60 (in Russian).

45. Illek Y.Y., Mischenko I.Y., Ryseva L.L., Vyaznikova M.L., Tarasova E.Y., Leushina N.P., Mamedova S.M., Suetina I.G., Khlebnikova N.V., Solovyova G.V. [Use of magnetoinfrared laser therapy in severe pediatric bronchial asthma]. *Perm Medical Journal* 2019; 36(3):18–27 (in Russian). https://doi.org/10.17816/pmj36318-27

46. Ponomarenko G.N., editor. [Physical and Rehabilitation Medicine: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-5554-8

47. Dudchenko L.Sh., Ezhov V.V., Kozhemyachenko E.N. [Soil water electrophoresis in the rehabilitation of patients with bronchial asthma]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2019; 25(4):149 (in Russian).

48. Orlov M.A. [The role of rehabilitation in the complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2015; (18):1080–1082 (in Russian).

49. Provotorov V.M., Filatova Yu.I. [Correction of lipid peroxidation in patients with bronchial asthma using ceruloplasmin and pulsed red radiation]. *Lechashchiy vrach* 2016; (3):94 (in Russian).

50. Salikova N.M., Gazdieva E.M., Stackaya S.Yu., Yashkov A.V. [Influence of high frequency alternating electric current on the effectiveness of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease in sanatorium conditions]. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy* 2016; 93(2-2):146 (in Russian).

51. Bektemirova S.N. [Rehabilitation therapy for patients with bronchial asthma]. *Innovatsionnaya nauka v globalizuyushchemsya mire* 2016; (1):16–22 (in Russian).

52. Dudchenko L.Sh., Belyaeva S.N., Kozhemyachenko E.N., Koval'chuk S.I., Maslikova G.G. [Clinical and diagnostic features of the phenotype of bronchial asthma with obesity in adults]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2018; 24(1):109–110 (in Russian).

53. Dudchenko L.Sh., Kaladze N.N., Yusupalieva M.M. [Rehabilitation of Bronchial Asthma Patients with Fixed Obstruction at the Sanatorium-Resort Stage]. *Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina (Physical and Rehabilitation Medicine)*. 2022; 4(1):41–46 (in Russian). https://doi.org/10.26211/2658-4522-2022-4-1-41-46

54. Mineeva E.E., Yurenko A.V., Khodosova K.K., Fotina O.N. [Comprehensive rehabilitation of patients with bronchial asthma using low-frequency magnetotherapy. In: Proceedings of the VII Congress of Pulmonologists of Siberia and the Far East]. Blagoveshchensk; 2017: 29–33 (in Russian).

55. Khodosova K.K., Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Yurenko A.V., Fotina O.N. [Efficiency of using EHF-therapy in the rehabilitation of patients with partially controlled bronchial asthma. In: Proceedings of the VII Congress of Pulmonologists of Siberia and the Far East]. Blagoveshchensk; 2017: 122–125 (in Russian).

56. Barabash E.Yu., Gvozdenko T.A., Perelomova O.V., Kalinina E.P. [Efficiency of peloidotherapy in lightly partially controlled bronchial asthma]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy* 2019; 25(2):7–14 (in Russian).

57. Barabash E.Yu. [Clinical and immunological substantiation of the complex application of sea mud squeezing electrophoresis in patients with partially controlled bronchial asthma: abstract of PhD thesis (Med.)]. Tomsk; 2020 (in Russian).

58. Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Yurenko A.V., Hodosova K.K., Tsareva U.V. [The use of transcranial electrical stimulation in the spa treatment of patients with bronchial asthma associated with obesity]. *Kurortnaya meditsina* 2017; (4):62–67 (in Russian).

Информация об авторах:

Наталья Сергеевна Юбицкая, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: natalia.yb@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9225-0837

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

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

Author information:

Natalia S. Yubitskaya, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: natalia.yb@mail.ru; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9225-0837

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

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

Поступила 20.07.2022
Принята к печати 11.08.2022

Received July 20, 2022
Accepted August 11, 2022

УДК 618.2-06:616-092.18:612-017:611.018.1]"COVID-19"

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-143-150

НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ЛОВУШКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ COVID-19 (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.В.Жуковская

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

РЕЗЮМЕ. Введение. В патогенезе новой коронавирусной инфекции (COVID-19) важное значение имеют врожденные клеточные элементы иммунной системы, среди которых особое внимание уделяется нейтрофилам и механизмам их гибели – нетозу, что приводит к образованию внеклеточных ДНК-ловушек. Нейтрофильные внеклеточные ловушки играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции и тромботических нарушений, что не только осложняет течение COVID-19 инфекции, но и является причиной тяжелых акушерских осложнений, увеличивающих риск материнской и младенческой смертности. В настоящем обзоре описываются возможные механизмы образования нейтрофильных внеклеточных ловушек, а также их роль в патогенезе COVID-19. **Материалы и методы.** Проведен анализ российской (eLibrary) и зарубежной (PubMed) литературы с глубиной поиска 2010-2021 гг. **Результаты.** Патогенез COVID-19 непосредственно связан с неконтролируемым прогрессированием системного воспаления, изменяющим врожденный иммунный ответ в виде функциональной дезадаптации и преждевременной гибели нейтрофилов с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек. Нетозно трансформированные нейтрофилы играют ключевую роль в развитии тромботических нарушений микроциркуляторного русла, что приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений в виде острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности, повышающей летальность пациентов с COVID-19 инфекцией. При беременности усиленное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек является причиной нарушения гемодинамики фетоплацентарного комплекса, плацентарных нарушений и эндотелиальной дисфункции, сопутствующей развитию преждевременных родов и преэклампсии, увеличивающей риск послеродовых кровотечений, материнской заболеваемости и смертности. Следовательно, новые данные о нейтрофильных внеклеточных ловушках и механизмах образования могут привести к пересмотру патогенеза тромботических нарушений у беременных женщин с COVID-19 инфекцией, что имеет значение для дальнейшей тактики ведения беременности..

Ключевые слова: COVID-19, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, беременность, акушерские осложнения.

NEUTROPHIL EXTRACELLULAR TRAPS IN THE PATHOGENESIS OF OBSTETRIC COMPLICATIONS IN COVID-19 (BRIEF REVIEW)

O.V.Zhukovskaya

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

SUMMARY. Introduction. In the pathogenesis of the new coronavirus infection (COVID-19), innate cellular elements of the immune system are of great importance, among which special attention is paid to neutrophils and the mechanisms of their death – netosis, which leads to the formation of extracellular DNA traps. Neutrophil extracellular traps play an important role in the development of endothelial dysfunction and thrombotic disorders, which not only complicates the course of COVID-19 infection, but also causes severe obstetric complications that increase the risk of maternal and infant mortality. This review describes possible mechanisms for the formation of neutrophil extracellular traps, as well as their

Контактная информация

Ольга Валерьевна Жуковская, аспирант, 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: zhuchka.85@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olga V. Zhukovskaya, Postgraduate Student, 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: zhuchka.85@mail.ru

Для цитирования:

Жуковская О.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки в патогенезе акушерских осложнений при COVID-19 (краткий обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.143–150. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-143-150

For citation:

Zhukovskaya O.V. Neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of obstetric complications in COVID-19 (brief review). *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):143–150 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-143-150

role in the pathogenesis of COVID-19. **Materials and methods.** An analysis of Russian (eLibrary) and foreign (PubMed) literature was carried out with a search depth of 2010-2021. **Results.** The pathogenesis of COVID-19 is directly related to the uncontrolled progression of systemic inflammation, which changes the innate immune response in the form of functional maladaptation and premature death of neutrophils with the formation of neutrophil extracellular traps. The neutrophils that were transformed by netosis play a key role in the development of thrombotic disorders of the microvasculature, which leads to the development of life-threatening complications such as acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure, which increases the mortality of patients with COVID-19 infection. During pregnancy, increased formation of neutrophilic extracellular traps is the cause of hemodynamic disturbances of the fetoplacental complex, placental disorders and endothelial dysfunction, concomitant with the development of preterm labor and preeclampsia, which increases the risk of postpartum hemorrhage, maternal morbidity and mortality. Therefore, new data on neutrophil extracellular traps and mechanisms of formation may lead to a reconsideration of the pathogenesis of thrombotic disorders in pregnant women with COVID-19 infection, which is important for further management of pregnancy.

Key words: COVID-19, neutrophil extracellular traps, netosis, pregnancy, obstetric complications.

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) был впервые идентифицирован как новый человеческий патоген в декабре 2019 года и с тех пор вызвал всемирную пандемию. По состоянию на 4 мая 2022 года согласно данным Всемирной организации здравоохранения выявлено более 105 млн случаев COVID-19, включая 6,2 миллионов смертей во всем мире. По данным Росстата смертность беременных и родивших женщин с COVID-19 в 2021 году выросла в три раза по сравнению с 2020 годом. Одной из основных причин высокой летальности при тяжелом течении COVID-19, связанным с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности, является высокий уровень цитокинемии, пролонгирующей системное и локальное воспаление, что лежит в основе тромботических нарушений микроциркуляторного русла [1].

Среди клеток врожденного иммунного ответа нейтрофилы обладают иммуногенными, тромбогенными и токсическими свойствами, что связано с их эффекторными функциями и способностью образовывать внеклеточные ДНК-ловушки при нетотической трансформации клеток. Активированные нейтрофилы участвуют в регуляции активации и созревания макрофагов и дендритных клеток, Т-лимфоцитов, что также поддерживает воспалительные реакции при инфекции [2].

Нейтрофилы обычно дифференцируются в костном мозге и на протяжении всего этого процесса начинают экспрессировать эффекторные молекулы, которые хранятся в гранулах, что позволяет им усиливать воспаление и «убивать» микроорганизмы [3]. Отличительной особенностью зрелых нейтрофилов является то, что они не могут пролиферировать и, таким образом, остаются в кровотоке только на короткое время [4]. Зрелые нейтрофилы переходят из костного мозга в кровоток и из кровотока в ткани [5]. Приток нейтрофилов из кровотока в ткани происходит в большинстве органов, но, в большей степени в органах с высокой васкуляризацией, таких как легкие и почки, которые представляют собой главные мишени при COVID-19 [6]. Примечательно, что хотя нейтрофилы, направляющиеся в ткани, частично теряют свои предварительно сохраненные молекулы, они остаются активными и могут повреждать сосуды и паренхиму [7]. По данным некоторых авторов [8] повышенное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов может быть маркером тяжелого течения на ранних стадиях COVID-19, тогда как нейтрофилия, повышение уровня IL-1β, IL-6 и D-димера часто развивается у пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии [9]. Согласно другим исследованиям [10] у подавляющего большинства пациентов с COVID-19 диагностирована лимфоцитопения (83,2%), тогда как 36,2% имели тромбоцитопению, а 33,7% – лейкопению. Эти гематологические нарушения были более заметными среди больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания (96,1% против 80,4% для лимфоцитопении, 57,7% против 31,6% для тромбоцитопении и 61,1% против 28,1% для лейкопении). Подобные результаты были характерны и для других исследований с подтвержденными случаями COVID-19, которые были проведены в течение того же периода в Китае [11]. Повышенный риск ОРДС во время заболевания был достоверно связан с увеличением содержания нейтрофилов и снижением числа лимфоцитов. Увеличение количества нейтрофилов было связано с повышенным риском смерти [12]. При исследовании образцов плазмы крови у пациентов с COVID-19, выявлено существенное повышение уровня компонентов внеклеточных ДНК-ловушек, комплексов ДНК-миелопероксидаза, цитруллинированного гистона H3. Уровни как цитруллинированного гистона H3, так и циркулирующей свободной ДНК положительно коррелировали с количеством лейкоцитов и нейтрофилов, при этом циркулирующая свободная ДНК положительно коррелировала с С-реактивным белком и лактатдегидрогеназой. Активность нейтрофильной эластазы в крови была в 30-60 раз выше у пациентов с прогрессирующей формой COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми [13].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) представляют собой внеклеточные сети ДНК, гистонов, микробицидных белков и окислительных ферментов, которые высвобождаются в результате нетоза. Было высказано предположение, что окислительный

стресс и активированные тромбоциты у больных COVID-19 вызывают нетоз [14]. Нетоз также может быть спровоцирован эпителиальными и эндотелиальными клетками, пораженными вирусом и воспалительными цитокинами. Активация нейтрофилов через Toll-подобные рецепторы, рецепторы, связанные с G-белком, Fc-рецепторы, хемокиновые и цитокиновые рецепторы приводит к стимуляции образования НВЛ через механизмы, связанные с респираторным взрывом через образование активных форм кислорода НАДФН-оксидазой [15]. По другим данным в образовании НВЛ участвуют нейтрофильная эластаза, инициируемая катепсином С [16], и миелопероксидаза, что в сочетании с активными формами кислорода приводит к деконденсации хроматина [17]. Пептидиларгининдезиминаза (PAD) также может вызывать деконденсацию хроматина за счет гиперцитруллинирования гистонов, однако механизм полностью не изучен [18]. Кроме того, могут активироваться некроптотические и пироптотические пути [19]. Нейтрофильная эластаза расщепляет гасдермин D (GSDMD), молекулу, участвующую в пироптозе и образующую петлю прямой связи, что облегчает пермеабилизацию гранул и плазматической мембраны при образовании НВЛ. Дисульфид взаимодействует с папаиноподобными протеазами инфекционного цикла COVID-19 и, модифицирует Cys^{191}–Cys^{192}в GSDMD для уменьшения пор и высвобождения НВЛ [20]. Постоянная инфильтрация нейтрофилов в очаге инфекции, их дегрануляция и высвобождение НВЛ в ответ на микробные стимулы приводят к системному воспалению, прогрессирование которого сопровождается развитием жизнеугрожающих состояний у больных COVID-19 – ОРДС и полиорганной недостаточности [21].

Всплеск клинических проявлений при COVID-19 с выраженным системным течением ассоциируют с гиперэкспрессией цитокинов, высвобождаемых активированными макрофагами, Т-клетками, естественными киллерами, эпителиальными и эндотелиальными клетками [22]. Среди них особое значение отводится таким провоспалительным цитокинам и хемокинам, как интерлейкин (IL)-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, гамма-интерферон (IFN)-γ, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), фактор некроза опухоли (TNF)-α, CCL2 и CCL5. Было высказано предположение, что избыточное образование НВЛ, тесно связанное с высоким уровнем цитокинемии и ОРДС с преобладанием эндотелиальной дисфункции и тромбозом, является центральным фактором, влияющим на патогенез и клиническую картину тяжелого течения COVID-19 [23].

По данным ряда авторов, среди больных COVID-19, страдающих ОРДС и нуждающихся в проведении инвазивной искусственной вентиляции легких, смертность составляет от 24 до 53%. Тяжесть состояния усугубляется наличием обильного количества дистального слизисто-гнойного секрета, препятствующего свободной вентиляции легких. Исследования сыворотки крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа у таких больных выявили высокое содержание НВЛ, которые по принципу обратной связи через специфические сигнальные пути увеличивают вязкостные свойства мокроты [24].

Считается, что чрезмерная воспалительная реакция при COVID-19 и развитие ОРДС связаны с высоким уровнем цитокинемии, лимфопенией и значительной инфильтрацией лейкоцитами тканей легких, сердца, селезенки, почек и других органов, что наблюдается при посмертном анализе [25]. Высокий уровень НВЛ, зарегистрированный у таких пациентов, рассматривают как критерий высокого риска летального исхода.

Согласно исследованиям, появление НВЛ в образцах легочной ткани при исследовании биопсийного материала от умерших пациентов с COVID-19, связано с активацией PAD-4 зависимого пути, вызывающего деконденсацию хроматина и образование ДНК-ловушек [26]. Согласно другим исследованиям, на повреждение тканей легких при COVID-19 оказывает влияние высокое содержание внеклеточной ДНК, миелопероксидазы и цитруллинированного гистона Н3, образующегося при нетозном изменении нейтрофилов [14].

Активация комплемента также может повышать циркуляцию нейтрофилов и их рекрутирование в ткани легких при COVID-19, что вызывает острое воспаление капилляров с отложением фибрина, а также нейтрофильный мукозит [27]. Обнаружение НВЛ в тромбах может указывать на их тромбогенные свойства, что было подтверждено в исследовании [28].

Следовательно, нетозно трансформированные нейтрофилы, являясь источником НВЛ, выполняют важную роль в развитии тромботических осложнений, способствующих равитию острой дыхательной недостаточности, ОРДС и полиорганной недостаточности, что увеличивает риск летальности у больных с тяжелым течением COVID-19. Однако сведений о характере нейтрофильного воспаления у беременных женщин с COVID-19 недостаточно, а связь между инфекцией и развитием преэклампсии еще предстоит изучить [29].

Считается, что беременные женщины по сравнению с небеременным контингентом более восприимчивы к COVID-19 и развитию тяжелой пневмонии в связи с физиологическими адаптивными изменениями и развитием иммуносупрессивного состояния. У 90% беременных женщин с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией развивается среднетяжелая анемия, у 68% – лейкоцитоз, у 32% – лейкопения [30]. Распространенность преэклампсии у беременных с COVID-19 по данным зарубежных авторов составляет 8,2% [31].

Как показывают исследования, COVID-19 и преэклампсия имеют общие механизмы, включая дисфункцию эндотелиальных клеток и нарушения свертывания крови. Причиной преэклампсии на фоне COVID-19 может быть развитие микрососудистой дис-

функции и системного воспаления, что поддерживает вазоконстрикцию и ишемию. На развитие прокоагулопатического состояния указывают тромбоэмболическая болезнь, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) и коагулопатия у беременных с COVID-19 [32].

Имеются немногочисленные исследования, в которых показана роль НВЛ в развитии преэклампсии [33]. Снижение перфузии плаценты при преэклампсии связывают с повышенным высвобождением воспалительных мембранных микрочастиц микроволокон синцитиотрофобласта и цитокинов в ответ на первичную гипоксию, вызванную нарушением инвазивных процессов. Исследования показали, что микроволокна синцитиотрофобласта разрушают эндотелий и ингибируют пролиферацию эндотелиальных клеток в культуре и эндотелий-зависимую релаксацию мелких артерий *in vitro*. Было выдвинуто предположение, что при недостаточной перфузии в плаценте при преэклампсии образуются активные формы кислорода, являющиеся индукторами нетозной трансформации нейтрофилов. И наоборот, гипоксия, вызванная нарушением структурной трансформации спиральных артерий и связанный с ней окислительный стресс индуцируют образование НВЛ, наличие которых усугубляет нарушение плацентарного кровотока, увеличивает тяжесть гипоксически-ишемических повреждений плаценты и ее сосудистого русла [34]. Также было продемонстрировано присутствие НВЛ непосредственно в межворсинчатом пространстве у пациенток с преэклампсией, что может оказывать иммуногенное и токсическое действие на эндотелий сосудов [35]. Данных отечественных исследователей на эту тему нет.

Подводя итоги, следует отметить, что нейтрофилы играют важную роль при COVID-19, так как служат первой линией защиты врожденного иммунного ответа. Защитной реакцией нейтрофилов является образование НВЛ в результате нетозной трансформации, которая поддерживается активными формами кислорода, хемокинами и провоспалительными цитокинами. Постоянная инфильтрация нейтрофилов в очаге инфекции и их активация через различные механизмы приводит к повреждению эндотелия сосудов, что способствует тромбовоспалению и иммунотромбозу. COVID-19 может влиять на течение и исход беременности, приводя к преэклампсии, что увеличивает риск послеродовых тромбоэмболических осложнений и летальности среди родивших женщин. Как показал анализ литературных источников, на сегодняшний день мало изучено влияние НВЛ на COVID-19 и развитие тяжелых акушерских осложнений. Новые данные о НВЛ могут привести к пересмотру патогенеза преэклампсии и тромбоэмболических осложнений у беременных с COVID-19.

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. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges // Int. J. Antimicrob. Agents. 2020. Vol.55, Iss.3. Article number: 105924. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924

2. Kumar V., Sharma A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system // Int. Immunopharmacol. 2010. Vol.10, Iss.11. P.1325–1334. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.08.012

3. Cowland J.B., Borregaard N. Granulopoiesis and granules of human neutrophils // Immunol. Rev. 2016. Vol.273, Iss.1. P.11–28. https://doi.org/10.1111/imr.12440

4. Casanova-Acebes M., Pitaval C., Weiss L.A., Nombela-Arrieta C., Chèvre R., A-González N., Kunisaki Y., Zhang D., van Rooijen N., Silberstein L.E., Weber C., Nagasawa T., Frenette P.S., Castrillo A., Hidalgo A. Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance // Cell. 2013. Vol.153, Iss.5. P.1025–1035. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.040

5. Adrover J.M., Del Fresno C., Crainiciuc G., Cuartero M.I., Casanova-Acebes M., Weiss L.A., Huerga-Encabo H., Silvestre-Roig C., Rossaint J., Cossío I., Lechuga-Vieco A.V., García-Prieto J., Gómez-Parrizas M., Quintana J.A., Ballesteros I., Martin-Salamanca S., Aroca-Crevillen A., Chong S.Z., Evrard M., Balabanian K. et al. Neutrophil Timer Coordinates Immune Defense and Vascular Protection // Immunity. 2019. Vol.51, Iss.5. P.966–967. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.001

6. 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

7. Adrover J.M., Aroca-Crevillén A., Crainiciuc G., Ostos F., Rojas-Vega Y., Rubio-Ponce A., Cilloniz C., Bonzón-Kulichenko E., Calvo E., Rico D., Moro M.A., Weber C., Lizasoaín I., Torres A., Ruiz-Cabello J., Vázquez J., Hidalgo A. Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation // Nat. Immunol. 2020. Vol.21, Iss.2. P.135–144. https://doi.org/10.1038/s41590-019-0571-2

8. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y., Feng J., Jia Q., Song Q., Zhu B., Wang J. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-1 // Front. Mol. Biosci. 2020. Vol.7. Article number: 157. https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157

9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. Vol.382, Iss.18. P.1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032

10. 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, China // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10223. P.497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

11. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020 Vol.395, Iss.10223. P.507–513. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

12. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L. Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // JAMA Intern. Med. Vol.180, Iss.7. P.934–943. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994

13. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastellos D.C., Metallidis S., Rafailidis P., Ntinopoulou M., Sertaridou E., Tsironidou V., Tsigalou C., Tektonidou M., Konstantinidis T., Papagoras C., Mitroulis I., Germanidis G., Lambris J.D., Ritis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis // J. Clin. Invest. 2020. Vol.130, Iss.11. P.6151–6157. https://doi.org/10.1172/JCI141374

14. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 // JCI Insight. 2020. Vol.5, Iss.11. Article number: e138999. https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999

15. Douda D.N., Khan M.A., Grasemann H., Palaniyar N. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2015. Vol.112, Iss.9. P.2817–2822. https://doi.org/10.1073/pnas.1414055112

16. Desai J., Kumar S.V., Mulay S.R., Konrad L., Romoli S., Schauer C., Herrmann M., Bilyy R., Müller S., Popper B., Nakazawa D., Weidenbusch M., Thomasova D., Krautwald S., Linkermann A., Anders H.J. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling // Eur. J. Immunol. 2016. Vol.46, Iss.1. P.223–229. https://doi.org/10.1002/eji.201545605

17. Zhu Y., Chen X., Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond // Front. Immunol. 2022. Vol.13. Article number: 838011. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838011

18. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps // J. Cell Biol. 2010. Vol.191, Iss.3. P.677–691. https://doi.org/10.1083/jcb.201006052

19. Díaz-Godínez C., Fonseca Z., Néquiz M., Laclette J.P., Rosales C., Carrero J.C. Entamoebahistolytica Trophozoites Induce a Rapid Non-classical NETosis Mechanism Independent of NOX2-Derived Reactive Oxygen Species and PAD4 Activity // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2018. Vol.8. Article number: 184. https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00184

20. Lin M.H., Moses D.C., Hsieh C.H., Cheng S.C., Chen Y.H., Sun C.Y., Chou C.Y. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes // Antiviral. Res. 2018. Vol.150. P.155–163. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.015

21. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S., Gockman K., Madison J.A., Shi H., Woodard W., Lezak S.P., Lugogo N.L., Knight J.S., Kanthi Y. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 // J. Thromb. Thrombolysis. 2021. Vol.51, Iss.2. P.446–453. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z

22. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggen M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 // Allergy. 2020, Vol.75, Iss.7. P.1564–1581. https://doi.org/10.1111/all.14364

23. Laridan E., Martinod K., De Meyer S.F. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis // Semin. Thromb. Hemost. 2019. Vol.45, Iss.1. P.86–93. https://doi.org/10.1055/s-0038-1677040

24. Tomar B., Anders H.J., Desai J., Mulay S.R. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19 // Cells. 2020. Vol.9, Iss.6. Article number: 1383. https://doi.org/10.3390/cells9061383

25. Кузина Н.Б., Плахотина Е.Н., Кузовлев А.Н., Белоусова Т.Н., Брянцев Е.В., Касина Д.В. Дифференциально-диагностические возможности подсчета уровня нейтрофильных внеклеточных ловушек в венозной крови беременных: сравнительное перспективное исследование // Вестник интенсивной терапии имени А.И.Салтанова. 2021. №4. С.79–87. EDN: KQQQUO. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-79-87

26. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., Toller-Kawahisa J.E., de Lima M., Nascimento D.C., Schneider A.H., Caetité D., Tavares L.A., Paiva I.M., Rosales R., Colón D., Martins R., Castro I.A., Almeida G.M., Lopes M.I.F., Benatti M.N., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Luppino-Assad R. et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. // J. Exp. Med. 2020. Vol.217, Iss.12. Article number: e20201129. https://doi.org/10.1084/jem.20201129

27. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz C. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis // Thromb. Haemost. 2019. Vol.119, Iss.8. P.1274–1282. https://doi.org/10.1055/s-0039-1692983

28. Hu J.J., Liu X., Xia S., Zhang Z., Zhang Y., Zhao J., Ruan J., Luo X., Lou X., Bai Y., Wang J., Hollingsworth L.R., Magupalli V.G., Zhao L., Luo H.R., Kim J., Lieberman J., Wu H. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation // Nat. Immunol. 2020. Vol.21, Iss.7. P.736–745. https://doi.org/10.1038/s41590-020-0669-6

29. McGuire M.J., Lipsky P.E., Thiele D.L. Generation of active myeloid and lymphoid granule serine proteases requires processing by the granule thiolprotease dipeptidyl peptidase I // J. Biol. Chem. 1993. Vol.268, Iss.4.P.2458–2467. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)53798-4

30. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Макацария Н.А., Акиньшина С.В., Шкода А.С., Панкратьева Л.Л., ДиРенцо Д.К., Риццо Д., Григорьева К.Н., Цибизова В.И., Гри Ж.К., Элалами И. Внеклеточные ловушки нейтрофилов: участие в процессах воспаления и дизрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т.15, №4. С.335–350. EDN: LHQNQV. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238

31. Ahnach M., Ousti F., Nejjari S., Houssaini M.S., Dini N. Peripheral Blood Smear Findings in COVID-19 // Turk. J. Haematol. 2020. Vol.37, Iss.4.P.310–302. https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0262

32. Servante J., Swallow G., Thornton J.G., Myers B., Munireddy S., Malinowski A. K., Othman M., Li W., O'Donoghue K., Walker K.F. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis // BMC Pregnancy Childbirth. 2021. Vol.21. Article number: 108. https://doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0

33. Karimi-Zarchi M., Schwartz D.A., Bahrami R., Dastgheib S.A., Javaheri A., Tabatabaiee R.S., Ferdosian F., Asadian F., Neamatzadeh H. A meta-analysis for the risk and prevalence of preeclampsia among pregnant women with COVID-19 // Turk. J. Obstet. Gynecol. 2021. Vol.18, Iss.3. P.224–235. https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2021.66750

34. Аллахяров Д.З., Петров Ю.А., Чернавский В.В. Новая короновирусная инфекция: клинические и патогенетические аспекты течения COVID-19 у беременных // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021. Т.23, №8. С.57–62. EDN: LDYHIU. https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-57-62

35. Gupta A., Hasler P., Gebhardt S., Holzgreve W., Hahn S. Occurrence of neutrophil extracellular DNA traps (NETs) in pre-eclampsia: a link with elevated levels of cell-free DNA? // Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006 Iss.1075. P.118–122. https://doi.org/10.1196/annals.1368.015

REFERENCES

1. Lai C.C., Shih T.P., Ko W.C., Tang H.J., Hsueh P.R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2020; 55(3):105924. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924

2. Kumar V., Sharma A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system. *Int. Immunopharmacol.* 2010; 10(11):1325–1334. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.08.012

3. Cowland J.B., Borregaard N. Granulopoiesis and granules of human neutrophils. *Immunol. Rev.* 2016; 273(1):11–28. https://doi.org/10.1111/imr.12440

4. Casanova-Acebes M., Pitaval C., Weiss L.A., Nombela-Arrieta C., Chèvre R., A-González N., Kunisaki Y., Zhang D., van Rooijen N., Silberstein L.E., Weber C., Nagasawa T., Frenette P.S., Castrillo A., Hidalgo A. Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance. *Cell* 2013; 153(5):1025–1035. https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.040

5. Adrover J.M., Del Fresno C., Crainiciuc G., Cuartero M.I., Casanova-Acebes M., Weiss L.A., Huerga-Encabo H., Silvestre-Roig C., Rossaint J., Cossío I., Lechuga-Vieco A.V., García-Prieto J., Gómez-Parrizas M., Quintana J.A., Ballesteros I., Martin-Salamanca S., Aroca-Crevillen A., Chong S.Z., Evrard M., Balabanian K., López J., Bidzhekov K., Bachelerie F., Abad-Santos F., Muñoz-Calleja C., Zarbock A., Soehnlein O., Weber C., Ng L.G., Lopez-Rodriguez C., Sancho D., Moro M.A., Ibáñez B., Hidalgo A.A. Neutrophil Timer Coordinates Immune Defense and Vascular Protection. *Immunity* 2019; 51(5):966–967. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.001

6. 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

7. Adrover J.M., Aroca-Crevillén A., Crainiciuc G., Ostos F., Rojas-Vega Y., Rubio-Ponce A., Cilloniz C., Bonzón-Kulichenko E., Calvo E., Rico D., Moro M.A., Weber C., Lizasoaín I., Torres A., Ruiz-Cabello J., Vázquez J., Hidalgo A.

Programmed 'disarming' of the neutrophil proteome reduces the magnitude of inflammation. *Nat. Immunol.* 2020; 21(2):135–144. https://doi.org/10.1038/s41590-019-0571-2

8. Zhang B., Zhou X., Zhu C., Song Y., Feng F., Qiu Y., Feng J., Jia Q., Song Q., Zhu B., Wang J. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-1. *Front. Mol. Biosci.* 2020; 7:157. https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157

9. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18):1708–1720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032

10. 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, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5

11. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223):507–513. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

12. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L. Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180(7):934–943. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994

13. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A., Mastellos D.C., Metallidis S., Rafailidis P., Ntinopoulou M., Sertaridou E., Tsironidou V., Tsigalou C., Tektonidou M., Konstantinidis T., Papagoras C., Mitroulis I., Germanidis G., Lambris J.D., Ritis K. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11):6151–6157. https://doi.org/10.1172/JCI141374

14. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., Gockman K., Zuo M., Madison J.A., Blair C., Weber A., Barnes B.J., Egeblad M., Woods R.J., Kanthi Y., Knight J.S. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020; 5(11):e138999. https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999

15. Douda D.N., Khan M.A., Grasemann H., Palaniyar N. SK3 channel and mitochondrial ROS mediate NADPH oxidase-independent NETosis induced by calcium influx. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2015; 112(9):2817–2822. https://doi.org/10.1073/pnas.1414055112

16. Desai J., Kumar S.V., Mulay S.R., Konrad L., Romoli S., Schauer C., Herrmann M., Bilyy R., Müller S., Popper B., Nakazawa D., Weidenbusch M., Thomasova D., Krautwald S., Linkermann A., Anders H.J. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling. *Eur. J. Immunol.* 2016; 46(1):223–229. https://doi.org/10.1002/eji.201545605

17. Zhu Y., Chen X., Liu X. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond. *Front. Immunol.* 2022; 13:838011. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.838011

18. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J. Cell Biol.* 2010; 191(3):677–691. https://doi.org/10.1083/jcb.201006052

19. Díaz-Godínez C., Fonseca Z., Néquiz M., Laclette J.P., Rosales C., Carrero J.C. Entamoebahistolytica Trophozoites Induce a Rapid Non-classical NETosis Mechanism Independent of NOX2-Derived Reactive Oxygen Species and PAD4 Activity. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8:184. https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00184

20. Lin M.H., Moses D.C., Hsieh C.H., Cheng S.C., Chen Y.H., Sun C.Y., Chou C.Y. Disulfiram can inhibit MERS and SARS coronavirus papain-like proteases via different modes. *Antiviral Res.* 2018; 150:155–163. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.015

21. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S., Gockman K., Madison J.A., Shi H., Woodard W., Lezak S.P., Lugogo N.L., Knight J.S., Kanthi Y. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis* 2021; 51(2):446–453. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02324-z

22. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brüggen M.C., O'Mahony L., Gao Y., Nadeau K., Akdis C.A. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75(7):1564–1581. https://doi.org/10.1111/all.14364

23. Laridan E., Martinod K., De Meyer S.F. Neutrophil Extracellular Traps in Arterial and Venous Thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019; 45(1):86–93. https://doi.org/10.1055/s-0038-1677040

24. Tomar B., Anders H.J., Desai J., Mulay S.R. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells* 2020; 9(6):1383. https://doi.org/10.3390/cells9061383

25. Kuzina N.B., Plakhotina E.N., Kuzovlev A.N., Belousova T.N., Bryantsev E.V., Kasina D.V. Differential diagnostic possibilities of calculating the level of neutrophil extracellular traps in the venous blood of pregnant women: a comparative

prospective study. *Annals of Critical Care* 2021; 4: 79–87. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-79-87

26. Veras F.P., Pontelli M.C., Silva C.M., Toller-Kawahisa J.E., de Lima M., Nascimento D.C., Schneider A.H., Caetité D., Tavares L.A., Paiva I.M., Rosales R., Colón D., Martins R., Castro I.A., Almeida G.M., Lopes M.I.F., Benatti M.N., Bonjorno L.P., Giannini M.C., Luppino-Assad R., Almeida S.L., Vilar F., Santana R., Bollela V.R., Auxiliadora-Martins M., Borges M., Miranda C.H., Pazin-Filho A., da Silva L.L.P., Cunha L.D., Zamboni D.S., Dal-Pizzol F., Leiria L.O., Siyuan L., Batah S., Fabro A., Mauad T., Dolhnikoff M., Duarte-Neto A., Saldiva P., Cunha T.M., Alves-Filho J.C., Arruda E., Louzada-Junior P., Oliveira R.D., Cunha F.Q. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. *J. Exp. Med.* 2020; 217(12):e20201129. https://doi.org/10.1084/jem.20201129

27. Pircher J., Engelmann B., Massberg S., Schulz C. Platelet-Neutrophil Crosstalk in Atherothrombosis. *Thromb. Haemost.* 2019; 119(8):1274–1282. https://doi.org/10.1055/s-0039-1692983

28. Hu J.J., Liu X., Xia S., Zhang Z., Zhang Y., Zhao J., Ruan J., Luo X., Lou X., Bai Y., Wang J., Hollingsworth L.R., Magupalli V.G., Zhao L., Luo H.R., Kim J., Lieberman J., Wu H. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore. *Nat. Immunol.* 2020; 21(7):736–745. https://doi.org/10.1038/s41590-020-0669-6

29. McGuire M.J., Lipsky P.E., Thiele D.L. Generation of active myeloid and lymphoid granule serine proteases requires processing by the granule thiolprotease dipeptidyl peptidase I. *J. Biol. Chem.* 1993; 268(4):2458–2467. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)53798-4

30. Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.K., Tretyakova M.V., Makatsariya N.A., Akinshina S.V., Shkoda A.S., Pankratyeva L.L., Di Renzo G.C., Rizzo G., Grigorieva K.N., Tsibizova V.I., Gris J., Elalamy I. Neutrophil extracellular traps: a role in inflammation and dysregulated hemostasis as well as in patients with COVID-19 and severe obstetric pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2021; 15(4):335–350. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238

31. Ahnach M., Ousti F., Nejjari S., Houssaini M.S., Dini N. Peripheral Blood Smear Findings in COVID-19. *Turk. J. Haematol.* 2020; 37(4):310–302. https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2020.2020.0262

32. Servante J., Swallow G., Thornton J.G., Myers B., Munireddy S., Malinowski A. K., Othman M., Li W., O'Donoghue K., Walker K.F. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21:108. https://doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0

33. Karimi-Zarchi M., Schwartz D.A., Bahrami R., Dastgheib S.A., Javaheri A., Tabatabaiee R.S., Ferdosian F., Asadian F., Neamatzadeh H. A meta-analysis for the risk and prevalence of preeclampsia among pregnant women with COVID-19. *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 18(3):224–235. https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2021.66750

34. Allakhyarov D.Z., PetrovYu.A., Chernavsky V.V. [New coronavirus infection: clinical and pathogenetic aspects of COVID-19 in pregnant women]. *Medical & pharmaceutical journal "Pulse"* 2021; 23(8):57–62 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-3-344-349

35. Gupta A., Hasler P., Gebhardt S., Holzgreve W., Hahn S.. Occurrence of neutrophil extracellular DNA traps (NETs) in pre-eclampsia: a link with elevated levels of cell-free DNA? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1075:118–122. https://doi.org/10.1196/annals.1368.015. PMID: 17108200

Информация об авторе:

Ольга Валерьевна Жуковская, аспирант, 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: zhuchka.85@mail.ru

Author information:

Olga V. Zhukovskaya, Postgraduate Student, 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: zhuchka.85@mail.ru

Поступила 01.09.2022
Принята к печати 15.09.2022

Received September 01, 2022
Accepted September 15, 2022

Подписано к печати 21.09.2022. Дата выхода из печати 30.09.2022. Дата выхода в свет: 30.09.2022. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 17,4. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г.Благовещенск, ул.Калинина, 22. Телефон (факс)77-28-00.Главный редактор академик РАН В.П.Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н.Одиреев.
Свободная цена.