

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 88

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 2023

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)
Т.В.Заболотских, д-р мед. 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.Манакон, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пущино)
А.Б.Пирогов, канд. мед. наук, доц. (г. Благовещенск)
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Хайкоу, КНР)
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Барнаул)

Адрес редакции:

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

**Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.**

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 88

CHIEF EDITOR

V.P.Kolosov, MD, PhD, DSc, Professor,
Academician of RAS

ASSOCIATED EDITORS:

I.A.Andrievskaya, PhD, DSc

I.V.Dovzhikova, PhD, DSc

N.A.Ishutina, PhD, DSc

A.N.Odireev, MD, PhD, DSc /Executive Editor/

J.M.Perelman, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding
member of RAS /Assistant Chief Editor/

A.G.Prihodko, MD, PhD, DSc

V.P.Samsonov, MD, PhD, DSc, Professor

Blagoveshchensk 2023

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*)
T.V.Zabolotskikh, MD, 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 (*Haikou, 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

- Е.Ю.Барабаш, Т.А.Гвозденко,
М.В.Антонюк, К.К.Ходосова,
Ю.Г.Сысоева. Факторы риска и особен-
ности клеточно-фагоцитарного звена
иммунной системы при легкой бронхи-
альной астме..... 8
- И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан,
О.О.Котова, Я.Г.Горчакова. Провоспа-
лительная активность макрофагов боль-
ных ХОБЛ в эксперименте *in vitro*..... 17
- Е.В.Кондратьева, Л.В.Веремчук,
Т.И.Виткина. Воздействие пылевых
фракций воздушной среды на иммун-
ную систему пациентов с бронхолегоч-
ной патологией..... 27
- А.Н.Жекотов, В.Н.Котельников,
Б.И.Гельцер. Изменение печеночного
кровотока у пациентов с коморбид-
ностью хронической обструктивной бо-
лезни легких и
витамин-В12-дефицитной анемии..... 35
- И.Н.Безменова, С.И.Вдовенко,
И.В.Аверьянова. Варианты полимор-
физма гена *NOS3* и показатели функции
внешнего дыхания у жителей-северян.. 41
- А.В.Талько, В.А.Невзорова, М.З.Ермолицкая,
Ж.В.Бондарева. Возможности методов
интеллектуального анализа данных для
оценки исходов COVID-19 у пациентов
с заболеваниями системы крови..... 50
- Г.П.Евсеева, М.А.Лазарева, М.А.Власова,
Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун,
Р.С.Телепнёва, Е.В.Книжникова,
О.И.Галянт, О.А.Лебедько. Оценка
уровня иммунной прослойки к SARS-
CoV-2 у детей в условиях новой коро-
навирусной инфекции COVID-19..... 59

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- E.Y.Barabash, T.A.Gvozdenko, M.V.Antonyuk,
K.K.Khodosova, Yu.G.Sysoeva. Risk factors
and features of the cell-phagocytic link of
immune system in mild bronchial asthma
- I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, D.A.Gassan,
O.O.Kotova, Y.G.Gorchakova. Pro-
inflammatory activity of COPD
macrophages in the *in vitro* experiment
- E.V.Kondratyeva, L.V.Veremchuk, T.I.Vitkina.
Impact of air dust fractions on the immune
system in patients with bronchopulmonary
pathology
- A.N.Zhekotov, V.N. Kotelnikov, B.I.Geltser.
Changes in hepatic blood flow in patients
with comorbidity of chronic obstructive
pulmonary disease and vitamin B12
deficiency anemia
- I.N.Bezmenova, S.I.Vdovenko, I.V.Averyanova.
Variants of *NOS3* gene polymorphism and
lung function features in northerners
- A.V.Talko, V.A.Nevzorova, M.Z.Ermolitskaya,
Zh.V. Bondareva. The possibilities of data
mining methods for assessing the outcomes
of COVID-19 in patients with diseases of
the blood system
- G.P.Evseeva, M.A.Lazareva, M.A.Vlasova,
E.B.Nagovitsyna, S.V.Suprun,
R.S.Telepneva, E.V.Knizhnikova,
O.I.Galyant, O.A.Lebed'ko. Assessment of
the level of immune layer to SARS-CoV-2
in children under conditions of novel
coronavirus infection COVID-19

- М.А.Лазарева, Г.П.Евсеева, Е.В.Ракицкая, М.А.Власова, Т.В.Пивкина, С.В.Супрун, О.А.Лебедько.* Функциональное состояние щитовидной железы у детей, перенесших COVID-19..... 69
- М.А.Лазарева, Г.П.Евсеева, Е.В.Ракицкая, М.А.Власова, Т.В.Пивкина, С.В.Супрун, О.А.Лебедько.* Analysis of the functional state of the thyroid gland in children who underwent COVID-19
- А.О.Нестеренко, Г.П.Евсеева, Е.Д.Целых.* Сравнительная характеристика элементного состава биосред подростков Приамурья в зависимости от условий проживания..... 79
- А.О.Нестеренко, Г.П.Евсеева, Е.Д.Целых.* Comparative characteristics of the elemental composition of teenagers' biosamples depending on living conditions of the Khabarovsk Krai
- И.Н.Гориков, Л.Г.Нахамчен, А.Н.Одиреев, А.А.Григоренко, С.Н.Роцин, А.Г.Судаков, О.В.Гайдарова, А.В.Билько, А.И.Мащенко, И.Ю.Бугаев.* Морфологические изменения кровеносного русла и ворсин хориона при частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты у женщин с обострением герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции.. 86
- И.Н.Гориков, Л.Г.Нахамчен, А.Н.Одиреев, А.А.Григоренко, С.Н.Роцин, А.Г.Судаков, О.В.Гайдарова, А.В.Билько, А.И.Мащенко, И.Ю.Бугаев.* Morphological changes in the bloodstream and chorionic villi in partial premature detachment of normally located placenta in women with exacerbation of herpesvirus and cytomegalovirus infection
- М.А.Власова, С.В.Супрун, О.С.Кудряшова, О.А.Лебедько, А.В.Космачева.* Особенности микробиоценоза влагалища и активизации перинатально значимых вирусных инфекций у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек..... 96
- М.А.Власова, С.В.Супрун, О.С.Кудряшова, О.А.Лебедько, А.В.Космачева.* Features of vaginal microbiocenosis and activation of perinatally significant viral infections in women with premature rupture of membranes

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- В.В.Войцеховский, А.А.Григоренко, Т.В.Есенина, С.Н.Роцин, Е.А.Филатова, Н.А.Федорова, В.А.Кривуца, Я.Д.Зуева, М.В.Саяпина.* Особенности диагностики и лечения различных вариантов плазмцитомы... 105
- В.В.Войцеховский, А.А.Григоренко, Т.В.Есенина, С.Н.Роцин, Е.А.Филатова, Н.А.Федорова, В.А.Кривуца, Я.Д.Зуева, М.В.Саяпина.* Features of diagnostics and treatment of various plasmacytoma options
- В.К.Козлов, О.В.Островская, С.Г.Гандуров, Ю.Б.Пучков, Ю.Л.Пучкова, Е.И.Яковлев, С.В.Пичугина, М.А.Власова, Р.С.Телепнёва, О.А.Лебедько.* Клиническое наблюдение грудного ребенка с врожденным стридором, ассоциированным с внутриутробной инфекцией..... 120
- В.К.Козлов, О.В.Островская, С.Г.Гандуров, Ю.Б.Пучков, Ю.Л.Пучкова, Е.И.Яковлев, С.В.Пичугина, М.А.Власова, Р.С.Телепнёва, О.А.Лебедько.* Clinical observation of an infant with congenital stridor associated with intrauterine infection

SELECTED REPORTS

- В.В.Войцеховский, А.А.Григоренко, Т.В.Есенина, С.Н.Роцин, Е.А.Филатова, Н.А.Федорова, В.А.Кривуца, Я.Д.Зуева, М.В.Саяпина.* Features of diagnostics and treatment of various plasmacytoma options
- В.К.Козлов, О.В.Островская, С.Г.Гандуров, Ю.Б.Пучков, Ю.Л.Пучкова, Е.И.Яковлев, С.В.Пичугина, М.А.Власова, Р.С.Телепнёва, О.А.Лебедько.* Clinical observation of an infant with congenital stridor associated with intrauterine infection

*И.В.Демко, А.Ю.Крапошина, М.Г.Мамаева,
Н.В.Гордеева, А.Б.Кацер,
Ю.И.Абрамов. Миоперикардит, как
осложнение тяжелого течения гриппа у
пациентки в послеродовом периоде.....* 127

*I.V.Demko, A.Yu.Kraposhina, M.G.Mamaeva,
N.V.Gordeeva, A.B.Katser, Yu.I.Abramov.
Myopericarditis as a complication of severe
influenza in a patient in the postpartum
period*

ОБЗОРЫ

REVIEWS

*В.И.Павленко, Ю.Ю.Щегорцова,
А.А.Бакина. Хроническая обструктив-
ная болезнь легких и остеопороз: со-
временное состояние проблемы.....* 135

*V.I.Pavlenko, Y.Y.Schegortsova, A.A.Bakina.
Modern data on a combination of chronic
obstructive pulmonary disease and
osteoporosis*

*И.А.Обухова, И.В.Демко, М.М.Петрова,
В.О.Бочкарева, Е.В.Козлов. Клиниче-
ское течение и последствия перенесен-
ной коронавирусной инфекции у
пациентов с артериальной гипертен-
зией.....* 147

*I.A.Obukhova, I.V.Demko, M.M.Petrova,
V.O.Bochkareva, E.V.Kozlov. Clinical
course and consequences of coronavirus
infection in patients with arterial
hypertension*

УДК 616.248:612.017.1:616.155.3-008.13

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНО-ФАГОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Е.Ю.Барабаш, Т.А.Гвозденко, М.В.Антонюк, К.К.Ходосова, Ю.Г.Сысоева

*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. Изучение факторов риска, дефектов клеточного и фагоцитарных звеньев иммунной системы при разной степени контроля бронхиальной астмы (БА) позволяет определить особенности хронического воспаления и прогнозировать течение заболевания. Цель. Оценить факторы риска и установить особенности иммунологических нарушений по состоянию клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы при частично контролируемой БА легкой степени тяжести. **Материалы и методы.** В исследование включены 184 больных (возраст от 25 до 50 лет) с диагностированной БА легкой степени тяжести, из них 125 человек с частично контролируемым течением (основная группа) и 59 пациентов с контролируемой БА (группа сравнения). У всех пациентов выявляли факторы риска. Методом проточной цитофлуориметрии определяли CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD16⁺CD56⁺, CD3⁺CD19⁺. Фагоцитарное звено оценивали на основании показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного резерва, фагоцитарного числа, резерва фагоцитарного числа, метаболической активности нейтрофилов, индекса активации нейтрофилов и его резерва. Группу контроля составили 17 здоровых добровольцев, не имеющих хронических заболеваний органов дыхания. **Результаты.** У пациентов с частично контролируемой БА в 3,8 раза чаще встречалась аллергическая патология внелегочной локализации, в 2 раза – очаги хронической инфекции, в 2,2 раза – хроническая герпесвирусная инфекция. При частично контролируемой БА отмечалось повышение CD3⁺4⁺-лимфоцитов на 16% ($p<0,001$) и индекса CD3⁺4⁺/CD3⁺8⁺ в 1,2 раза ($p<0,05$), снижение CD16⁺56⁺ на 19,6% и CD3⁺8⁺-клеток на 19,5% ($p<0,001$), в отличие от пациентов с контролируемой БА. Нарушение функциональных и потенциальных возможностей фагоцитарных клеток характеризовались снижением фагоцитарного числа на 26,5% и НСТ-теста в 1,4 раза ($p<0,001$). **Заключение.** Факторами, препятствующими достижению контроля при частично контролируемой БА легкой степени тяжести, могут являться сопутствующие аллергические заболевания, хроническая герпесвирусная инфекция, характерный дисбаланс клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета.

Ключевые слова: бронхиальная астма, клеточный иммунитет, фагоцитарное звено иммунной системы.

RISK FACTORS AND FEATURES OF THE CELL-PHAGOCYtic LINK OF IMMUNE SYSTEM IN MILD BRONCHIAL ASTHMA

Е.Ю.Барабаш, Т.А.Гвозденко, М.В.Антонюк, К.К.Ходосова, Ю.Г.Сысоева

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

SUMMARY. Introduction. The study of risk factors, defects of cellular and phagocytic links of the immune system with differing degrees of asthma control allows us to determine the features of chronic inflammation and predict the course of the disease. **Aim.** To assess risk factors and establish the severity of immunological disorders according to the state of

Контактная информация

Екатерина Юрьевна Барабаш, канд. мед. наук, младший 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: vash-allergolog@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina Y. Barabash, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: vash-allergolog@mail.ru

Для цитирования:

Барабаш Е.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Ходосова К.К., Сысоева Ю.Г. Факторы риска и особенности клеточно-фагоцитарного звена иммунной системы при легкой бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.8–16. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16

For citation:

Barabash E.Y., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Khodosova K.K., Sysoeva Yu.G. Risk factors and features of the cell-phagocytic link of immune system in mild bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniia* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):8–16 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-8-16

the cellular and phagocytic links of the immune system in partially controlled mild asthma. **Materials and methods.** The study included 184 patients (aged 25 to 50 years) with diagnosed mild asthma, 125 of them with partially controlled course (main group), 59 patients with controlled asthma (comparison group). Risk factors were identified in all patients. $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD16^+CD56^+$, $CD3^+CD19^+$ were determined by flow cytometry. The phagocytic link was evaluated based on the phagocytic activity of neutrophils, phagocytic reserve, phagocytic number, phagocytic number reserve, metabolic activity of neutrophils, neutrophil activation index and its reserve. The control group consisted of 17 healthy volunteers who did not have chronic respiratory diseases. **Results.** In patients with partially controlled asthma, allergic pathology of extrapulmonary localization was 3.8 times more common, foci of chronic infection were 2 times more common, and chronic herpes virus infection was 2.2 times more common. In case of partially controlled asthma, there was an increase in $CD3^+4^+$ lymphocytes by 16% ($p<0.001$), $CD3^+4^+/CD3^+8^+$ index by 1.2 times ($p<0.05$), a decrease in $CD16^+56^+$ by 19.6%, and $CD3^+8^+$ cells by 19.5% ($p<0.001$) as compared to patients with controlled asthma. Disturbance of the functional and potential capabilities of phagocytic cells was characterized by a decrease in the phagocytic number by 26.5%, the HCT test by 1.4 times ($p<0.001$). **Conclusion.** Factors hindering the achievement of control in partially controlled mild asthma may be concomitant allergic diseases, chronic herpes virus infection, a characteristic imbalance of cellular and phagocytic immunity.

Key words: asthma, cellular immunity, phagocytic link of the immune system.

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным аллергическим заболеванием во всех странах мира с тенденцией к постоянному росту. Несмотря на серьезный прогресс современной клинической фармакологии и доступность высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов, среди пациентов с БА сегодня широко распространено число частично контролируемых случаев, а количество больных с отсутствием контроля колеблется от 40 до 67% в разных странах. Контроль над симптомами заболевания в силу различных причин остается одной из трудных задач [1–3]. При этом среди пациентов с астмой большая доля больных с легкой степенью тяжести, иногда они составляют 70% от всей популяции. Такие пациенты имеют низкую приверженность к лечению, редко обращаются за помощью, при этом в дыхательных путях этих больных длительное время сохраняется персистирующее воспаление, что может со временем привести к их ремоделированию.

Сохраняют актуальность вопросы изучения факторов риска, поиск триггеров развития и прогрессирования БА. Важно отметить, что более половины пациентов с астмой страдают рецидивирующими вирусными и бактериальными инфекциями, которые, в свою очередь, являются факторами риска обострений БА. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о прямой связи между обострениями астмы и частыми инфекционными заболеваниями [4–6]. Так, пациенты с обострениями хронических бактериальных инфекций, частыми респираторными вирусными инфекциями имеют риски потери контроля над заболеванием, в том числе риск обострения и утяжеления БА.

Остроту проблемы обуславливают и сохраняющиеся открытыми некоторые аспекты иммунопатогенеза БА, в частности, изучение провоспалительных цитокинов, рецепторов межклеточного взаимодействия [7–9], установление роли дефектов клеточного и фагоцитарных звеньев иммунной системы в формировании особенностей течения БА. Оценка изменений иммунного статуса при легкой частично контролируемой БА позволяет определить особенности хрониче-

ского воспаления слизистой оболочки бронхиального дерева, прогнозировать течение БА, а также помогает в поиске новых патогенетически обоснованных методов лечения.

Цель исследования – оценка факторов риска и установление особенностей иммунологических нарушений по состоянию клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы при частично контролируемой БА легкой степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013), с одобрения локального биоэтического комитета (Владивостокский филиал ДНЦ ФПД-НИИ МКВЛ).

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 184 человека с верифицированным диагнозом аллергической БА легкой степени тяжести, из них 115 женщин и 69 мужчин, средний возраст пациентов 39 (31; 44) лет. Основную группу составили 125 больных БА частично контролируемого течения, группу сравнения – 59 больных с контролируемым течением астмы. В группу контроля вошли 17 здоровых добровольцев, не имеющие хронических obstructивных заболеваний органов дыхания. Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 50 лет, верифицированный диагноз БА легкой степени тяжести, положительное аллергообследование (кожные тесты с аллергенами/или специфические IgE в сыворотке крови). Критерии исключения: возраст младше 25 лет и старше 50 лет, БА средней и тяжелой степени тяжести, неконтролируемое течение астмы, отсутствие согласия пациента на участие в исследовании, острые инфекционные заболевания или обострение хронических заболеваний.

Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2020), согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению БА. Оценка текущего контроля астмы проводилась с использованием опросника ACQ-5. Кли-

нико-функциональные методы обследования включали сбор анамнеза, выявление факторов риска, а также оценку факторов, приводящих к обострению БА, аллергообследование, спирометрию с использованием спирографа ST-95 Fukuda (Sancyo, Япония), пикфлоуметрию, заполнение опросника ACQ-5. Параметры клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD16^+CD56^+$, $CD3-CD19^+$) определяли методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора BD Multitest-6-color TBNK (BD, USA). Проводилась оценка соотношения $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$. Фагоцитарное звено оценивали по показателям фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного резерва, фагоцитарного числа, резерва фагоцитарного числа, теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста), резерва теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТр), индекса активации нейтрофилов (ИАН), резерва индекса активации нейтрофилов (ИАНр). Обработка данных исследования проводилась с использованием статистической программы Statistica 10.0. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка (для малых выборок). Данные непараметрических тестов представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%, 75%). Для оценки результатов исследований использо-

вали непараметрические критерии Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты с частично контролируемой БА предъявляли жалобы на приступы сухого кашля в дневные часы в 50,4 % случаев, влажного – в 39,2 % случаев, на чувство нехватки воздуха жаловались 51,2% пациентов и 36 % имели ночные симптомы астмы. Потребность в β_2 -агонистах короткого действия чаще 2 раз в неделю испытывали 55,2% всех обследованных лиц. При заполнении опросника ACQ-5 теста среди больных частично контролируемой БА значения теста составили 1,2 (0,8; 1,4) балла, что свидетельствовало о риске возникновения обострения БА. В группе пациентов с контролируемой астмой показатель ACQ-5 теста составил 0,4 (0,2; 0,4) балла, что подтверждало контроль над заболеванием.

Среди сопутствующих заболеваний у больных частично контролируемой БА в 64,8% случаев преобладала аллергопатология внелегочной локализации (аллергический ринит, аллергический дерматит, поллиноз), тогда как у пациентов с БА контролируемого течения данная патология встречалась лишь в 17 % случаев (табл. 1).

Таблица 1

Сопутствующие аллергические заболевания у пациентов с БА

Сопутствующие заболевания	БА частично контролируемая (n=125)		БА контролируемая (n=59)	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Аллергический ринит	73	58,4	10	16,9
Аллергический дерматит	27	21,6	8	13,6
Поллиноз	44	35,2	17	28,8
Лекарственная аллергия	5	4	-	-
Хронические очаги инфекции респираторного тракта (хронический тонзиллит, хронический гайморит)	63	50,4	15	25,4
Хроническая герпесвирусная инфекция	19	15,2	4	6,8

Также у больных с частичным контролем БА в 2 раза чаще отмечались хронические очаги инфекции респираторного тракта (хронический тонзиллит, хронический гайморит и др.), и в 2,2 раза преобладали хронические инфекции герпес-вирусной этиологии.

Из всех пациентов с частично контролируемой БА 72,8% указывали, что симптомы астмы провоцируются респираторными вирусными инфекциями, обострениями хронических очагов инфекций респираторного тракта и воздействием аллергена, 8,8 % пациентов объясняли обострение только воздействием аллергена, 18,4% – изменениями погоды, раздражающими веществами, такими как выхлопные газы автомобиля, дым, резкие запахи и другими причинами (рис.).



Рис. Структура наиболее частых триггеров обострения БА у пациентов с частичным контролем заболевания.

При сравнительном анализе показателей клеточного иммунитета у больных частично контролируемой БА статистически значимых отличий в отношении значений Т-лимфоцитов ($CD3^+$) по сравнению с группой больных с контролируемой БА и здоровыми добровольцами получено не было (табл. 2). Однако у обследованных лиц с частично контролируемой БА при сравнении со здоровыми выявлено увеличение пула $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов как в относительном, так и в абсолютном значении на 7,1 и 14,4%, соответственно ($p<0,001$). Также абсолютное значение

$CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов было повышено на 6% ($p<0,001$), а относительное на 16% ($p<0,001$) при сравнении с данными показателями у пациентов с контролируемым течением астмы. Увеличение $CD3^+CD4^+$ -клеток отразилось на увеличении иммунорегуляторного индекса $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ до значения 2,5. Соотношение $CD3^+CD4^+$ к $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов при частично контролируемой БА было увеличено в 1,3 раза ($p<0,001$) относительно здоровых лиц и в 1,2 раза ($p<0,05$) относительно пациентов с контролируемой астмой.

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета у пациентов с БА, Ме (Q_{25} ; Q_{75})

Показатели	Здоровые лица (n=17)	БА контролируемая (n=59)	БА частично контролируемая (n=125)	p – достигнутый уровень значимости
	1	2	3	
$CD3^+$, тыс.	1199 (987; 1239)	1176 (985; 1191)	1180 (953; 1257)	$p_{1-2}=0,86$ $p_{1-3}=0,82$ $p_{2-3}=0,73$
$CD3^+$, %	74,8 (71,5; 78,2)	75,6 (73,1; 80,2)	75,7 (70,5; 80,3)	$p_{1-2}=0,71$ $p_{1-3}=0,73$ $p_{2-3}=0,75$
$CD3^+CD4^+$, тыс.	764 (723; 792)	770 (718; 789)	817 (774; 823)	$p_{1-2}=0,81$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^+CD4^+$, %	52,6 (49,6; 55,4)	51,9 (49,8; 54,3)	60,2 (55,6; 62,4)	$p_{1-2}=0,74$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^+CD8^+$, тыс.	426 (394; 434)	419 (356; 426)	361 (310; 445)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^+CD8^+$, %	22,6 (20,9; 27,8)	23,7 (21,5; 28,1)	19,1 (14,1; 19,6)	$p_{1-2}=0,83$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$, у.е.	2 (1,4; 2,2)	2,1 (1,9; 2,3)	2,5 (2,3; 2,6)	$p_{1-2}=0,88$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$
$CD16^+CD56^+$, тыс.	295 (270; 313)	281 (267; 287)	212 (198; 225)	$p_{1-2}=0,81$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD16^+CD56^+$, %	18,4 (15,6; 20,4)	17,9 (15,3; 20)	14,4 (12,2; 15,1)	$p_{1-2}=0,79$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
$CD3^-CD19^+$, тыс.	381 (364,5; 385)	391 (378; 398)	387 (375; 396)	$p_{1-2}=0,91$ $p_{1-3}=0,83$ $p_{2-3}=0,81$
$CD3^-CD19^+$, %	19,3 (16; 20,1)	18,4 (16,4; 19,7)	20,5 (15,5; 22,5)	$p_{1-2}=0,75$ $p_{1-3}=0,68$ $p_{2-3}=0,79$

Абсолютные и относительные значения цитотоксических лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$) у больных с частичным контролем БА были снижены на 15,3% ($p<0,001$) в сравнении со здоровыми добровольцами. Статистически значимое отличие выявлено также при сравнении $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов между больными частично контролируемой и контролируемой БА. Наряду с изменениями в Т-клеточном звене иммунитета, у пациентов с частично контролируемой БА установлено снижение NK-клеток ($CD16^+56^+$) как в сравнении

со здоровыми лицами, так и по сравнению пациентами с контролируемой БА. Так, при частичном контроле БА в сравнении с контролируемой астмой отмечалось снижение абсолютного значения $CD16^+56^+$ -клеток на 24,6% ($p<0,001$) и их относительного значения на 19,6% ($p<0,001$). При оценке содержания относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$) у всех больных БА не выявлено статистически значимых отличий в сравнении с данными здоровых добровольцев.

Таблица 3

Показатели моноцитарно-макрофагальной системы у больных БА, Ме ($Q_{25}; Q_{75}$)

Показатели	Здоровые лица (n=17)	БА контролируемая (n=59)	БА частично контролируемая (n=125)	p – достигнутый уровень значимости
	1	2	3	
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	69 (61; 72)	73 (56; 76)	67 (59; 74)	$p_{1-2}=0,473$ $p_{1-3}=0,665$ $p_{2-3}=0,206$
Фагоцитарный резерв, у.е.	1,2 (1,2; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,3)	$p_{1-2}=0,052$ $p_{1-3}=0,092$ $p_{2-3}=0,099$
Фагоцитарное число, у.е.	5,1 (4,8; 5,2)	4,9 (4,7; 5,2)	3,6 (3,5; 3,8)	$p_{1-2}=0,243$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Резерв фагоцитарного числа, у.е.	1,4 (1,3; 1,5)	1,3 (1,2; 1,5)	1,3 (1,2; 1,4)	$p_{1-2}=0,224$ $p_{1-3}=0,075$ $p_{2-3}=0,526$
НСТ-тест, %	15 (13,5; 16,5)	13 (12; 15)	9 (8; 10)	$p_{1-2}=0,059$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
НСТр, у.е.	3,3 (3,1; 3,5)	1,7 (1,6; 1,8)	1,6 (1,5; 1,8)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,105$
ИАН, %	1,3 (1,2; 1,5)	0,3 (0,2; 0,5)	0,3 (0,2; 0,4)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,76$
ИАНр, у.е.	3,6 (3,5; 3,7)	1,6 (1,5; 1,8)	1,5 (1,4; 1,8)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,878$

При изучении моноцитарно-макрофагального звена иммунитета установлены статистически значимые различия у всех обследованных больных БА (табл. 3). Так, у больных контролируемой и частично контролируемой БА отмечено снижение резервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов – НСТр и ИАНр в 2,1 и 2,4 раза, соответственно ($p<0,001$). Кроме этого, выявлен низкий уровень окислительного метаболизма нейтрофилов – ИАН был снижен на 77% ($p<0,001$) у всех пациентов с БА независимо от контроля. В группе частично контролируемого течения астмы НСТ-тест

был снижен в 1,7 раза ($p<0,001$) относительно здоровых лиц, и в 1,4 раза ($p<0,001$) относительно пациентов с контролируемой БА. Уменьшение резервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов, снижение их окислительного метаболизма характерно как для лиц с частично контролируемой БА, так и с контролируемой астмой, однако бо́льшая степень изменений отмечалась у пациентов с частично контролируемой БА. При частично контролируемой БА была снижена и поглотительная способность нейтрофилов относительно здоровых лиц на 29,4% ($p<0,001$), и относительно па-

циентов с контролируемой астмой на 26,5% ($p < 0,001$).

Оценка клинико-иммунологического статуса у больных легкой БА частично контролируемого течения выявила ряд патогенетически обусловленных особенностей, влияющих на уровень контроля над заболеванием и требующих коррекции. Среди пациентов с частично контролируемой астмой преобладали такие сопутствующие заболевания, как аллергический ринит, хронические вирусные инфекции, хронические очаги инфекции респираторного тракта встречались чаще и, возможно, препятствовали переходу астмы в контролируемое течение. Так, среди сопутствующих заболеваний у пациентов с частичным контролем на первое место выступал аллергический ринит, который встречался в 3,4 раза чаще. Высокая частота ассоциированного течения БА и аллергического ринита связана с общими морфофункциональными механизмами дыхательных путей и сходными иммунологическими сдвигами, играющими важную роль в патогенезе этих заболеваний [10]. Также среди пациентов с частичным контролем в 2,2 раза чаще встречались хронические герпесвирусные инфекции, являющиеся одним из факторов утяжеления астмы с развитием неконтролируемого течения. Данная инфекция не только принимает участие в персистировании характерного для атопии Th1/Th2 дисбаланса, но и вносит вклад в патогенез астмы через нарушение функции регуляторного звена иммунитета с последующим поддержанием аллергического воспаления за счет вирус-специфических IgE [5].

Среди пациентов с частичным контролем БА была выявлена высокая частота хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей, ЛОР-органов. Важно отметить, что бактериальная инфекция дыхательных путей обсуждается как фактор, провоцирующий обострения астмы и/или являющийся причиной сохранения симптомов заболевания. Получены доказательства связи между хронической бактериальной инфекцией дыхательных путей и степенью тяжести астмы, между бактериальными инфекциями и обострениями БА [11, 12]. Бактериальные антигены достаточно редко выступают в качестве аллергенов, однако они являются триггерными факторами, запускающими каскад аллергического воспаления. У больных БА барьерные функции слизистых оболочек дыхательных путей изначально нарушены, а в результате прямого микробного повреждения и местного воспаления в ответ на бактериальную инфекцию еще более облегчается процесс проникновения аллергенов в организм [12, 13].

Присутствующее аллергическое воспаление, сопутствующие хронические бактериальные и герпесвирусные инфекции являются взаимоусугубляющими факторами. На этом фоне 72,8% пациентов с частично контролируемой БА указали, что помимо контакта с аллергенами и обострений хронических очагов инфекции, они испытывают ухудшение симптомов астмы в период острых респираторных вирусных заболеваний.

Полученные данные свидетельствуют о том, что больные БА чувствительны к двум видам патогенов – вирусным и бактериальным, которые действуют как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны и препятствуют достижению контроля над заболеванием [9].

При анализе клеточного звена иммунной системы у лиц с частично контролируемой БА нами выявлено повышение пула $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов, иммуннорегуляторного индекса $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ и снижение $CD16^+CD56^+$ -клеток, $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов, как относительно показателей здоровых лиц, так и относительно пациентов с контролируемой астмой. Повышение $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов вероятно связано с активностью клеток Th2-типа, однако многие пациенты с атопией сейчас не демонстрируют Th2-подобное воспаление. С другой стороны, в исследованиях других авторов выявлены субпопуляции $CD3^+CD4^+$ -клеток, такие как Th9, Th22, Treg, и возможно под пулом лимфоцитов с маркировкой $CD3^+CD4^+$ скрыты клетки с более сложными эффектами и механизмами [9].

Выявленное снижение количества NK-клеток ($CD16^+CD56^+$ -лимфоциты) свидетельствовало об ослаблении иммунологической защиты. При этом в литературе обсуждаются и более сложные механизмы участия NK-клеток в патогенезе БА. В частности, известно, что повышение содержания IL-4-продуцирующих NK-лимфоцитов в крови у больных БА способствует поддержанию синтеза IgE и, следовательно, персистенции аллергического воспаления [14]. Таким образом, уменьшение количества NK-клеток является также одним из механизмов развития функционального дисбаланса иммунорегуляции при БА.

Состояние фагоцитарного звена системы иммунитета у больных БА исследовалось в многочисленных работах. Однако данные фагоцитарной активности на начальных стадиях заболевания в исследованиях отличаются. В работе М.В.Ефименко и соавт. выявлено угнетение НСТ-теста при стимуляции [15]. Напротив, в работах других авторов отмечена увеличенная активность фагоцитирующих нейтрофилов при БА [16–18]. Анализ параметров фагоцитарного звена в настоящем исследовании выявил снижение фагоцитарной активности иммунокомпетентных клеток. У пациентов с частично контролируемой астмой отмечено снижение фагоцитарного числа на 29,4% по сравнению со здоровыми добровольцами и на 26,5% с больными контролируемой БА. У пациентов с частично контролируемой астмой НСТ-тест, отражающий метаболический (окислительно-восстановительный) потенциал фагоцитов был снижен в 1,7 раза относительно здоровых лиц и в 1,4 раза относительно больных контролируемой БА, и свидетельствовал о несостоятельности противoinфекционной защиты. У всех пациентов с БА, независимо от степени контроля, индекс активации нейтрофилов (ИАН), характеризующий степень их активности, имел

значительное снижение, которое составило 76,9%. Выявлена также низкая индуцированная активность нейтрофилов, характеризующая потенциальные возможности фагоцитирующих клеток. У всех больных БА показатель НСТр был снижен в 2,1 раза, а ИАНр в 2,4 раза, что подтверждало сниженное функциональное состояние нейтрофилов и отражало функциональное состояние целостного организма. Одной из причин этих нарушений может являться изменение лиганд-рецепторных взаимодействий [19].

Заключение

У пациентов с легкой частично контролируемой БА выявлены факторы, при которых контроль над заболеванием остается труднодостижимым. У больных с частичным контролем астмы преобладают такие сопутствующие заболевания, как аллергический ринит, хронические вирусные инфекции, хронические очаги инфекции респираторного тракта. В большинстве случаев (72,8%) основными триггерами обострения при частично контролируемом течении БА являются острая респираторная вирусная патология или обострение хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Препятствием для достижения контроля БА является характерный дисбаланс клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета. При частично контролируемой БА иммунные наруше-

ния проявляются снижением содержания цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), NK-клеток ($CD16^+CD56^+$), повышением Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) и соотношения $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$, на фоне снижения фагоцитарной активности и метаболической активности нейтрофилов. Нивелирование факторов, поддерживающих персистирующее аллергическое воспаление, а также дисбаланса клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета у больных с частично контролируемой БА позволит повысить уровень контроля над заболеванием. Дальнейшее изучение механизмов иммунопатогенеза астмы расширяет возможности индивидуального прогноза течения заболевания, выбора лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения обострений и прогрессирования БА.

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. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Фассахов Р.С. от лица экспертной группы. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО // Практическая пульмонология. 2017. №1. С.82–92. EDN: YUBPUT.
2. Быстрицкая Е.В., Биличенко Т.Н. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой // Пульмонология. 2022. Т.32, №5. С.651–660. EDN: PIKRRG. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>
3. Бродская О.Н., Белевский А.С. План действий при обострении бронхиальной астмы // Практическая пульмонология. 2018. №2. С.100–104. EDN: VJQMZG.
4. Захарова И.А., Белевский А.С. Возможности лечения вирусиндуцированной бронхиальной астмы // Практическая пульмонология. 2017. №3. С.3–6. EDN: YLYUNL.
5. Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б. Патогенетические аспекты персистенции латентной герпесвирусной инфекции у больных бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология. 2017. Т.18. №1. С.29–32. EDN: ZDNJGX.
6. Ненашева Н.М. Возможности профилактики и лечения вирусиндуцированной бронхиальной астмы // Справочник поликлинического врача. 2016. №4. С.4–8. EDN: XWPPVN.
7. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т.5, №1. С.32–37. EDN: BGPEMG. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>
8. Галицкая М. А., Курбачева О.М. Современные представления о роли врожденного и приобретенного иммунитета при бронхиальной астме // Российский аллергологический журнал. 2018. Т.15. №6. С.7–15. EDN: POCSMN.
9. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А., Кулагина В.В., Нагаткина О.В. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. 2016. №2. С.10–14. EDN: VWHRDT.
10. Симсова В.А., Мирошниченко Н.А., Овчинников А.Ю. Лечение аллергического ринита в сочетании с бронхиальной астмой: обзор литературы // Медицинский оппонент. 2020. №1(9). С.59–65. EDN: SIDKNE.
11. Усенко Д.В., Горелова Е.А. Взаимосвязь инфекций и аллергических заболеваний // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017. №6. С.35–42. EDN: ZXRCST.
12. Калматов Р.К., Джумаева Л.М., Белов Г.В., Анарбаев А.А., Исмаилов И.Д. Роль респираторных инфекций в патогенезе и усугублении клинических проявлений бронхиальной астмы // Молодой ученый. 2016. №10(114). С.503–508. EDN: WAOBXT.

13. Сиротченко Т.А., Миргородская А.В., Заливная Л.В., Сопко А.В. Обоснование иммуномодулирующей терапии у подростков с бронхиальной астмой, ассоциированной с Эпштейна-Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекциями // Российский педиатрический журнал. 2022. Т.3, №1. С.285. EDN: YLBAUW.
14. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю. Иммунопатогенез формирования atopических заболеваний // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №4. С.233–241. EDN: YQMYGB. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-233-241>
15. Ефименко М.В., Самсонова М.И., Супрун Е.Н., Бурцева Т.Е., Николаева Л.Е., Козлов В.К. Показатели иммунитета у детей с бронхиальной астмой в условиях Приамурья и Якутии // Медицинская иммунология. 2013. Т.15, №4. С.383–387. EDN: QYUWHP.
16. Анисимова Н.Ю., Галкина А.Ю., Копылов А.Н., Борисова Т.В., Караулов А.В., Киселевский М.В. Фенотип и фагоцитарная активность нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой в период обострения // Иммунология. 2012. Т.33, №6. С.318–322. EDN: PUNGYV.
17. Борисова Т.В., Сокуренок С.И., Караулов А.В. Особенности цитокинового профиля, фенотипа и фагоцитарной активности нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой в период обострения // Клиническая практика. 2013. №3(15). С.11–19. EDN: REKOAT.
18. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В., Тимчик В.Г., Голубева В.И., Александрин В.А., Разумовская Т.С. Функциональное состояние нейтрофилов у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких и внебольничной пневмонией // Российский аллергологический журнал. 2017. Т.14. №6. С.43–58. EDN: YRHTMY.
19. Янченко В.В. Нарушение фагоцитарного звена системы иммунитета у больных аллергической бронхиальной астмой // Иммунология, аллергология, инфектология. 2002. №4. С.70–74. EDN: RVELFB.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Vizel A.A., Demko I.V., Emelianov A.V., Ilina N.I., Kurbacheva O.M., Leschenko I.V., Nenasheva N.M., Ovcharenko S.I., and Fassakhov R.S. on behalf of expert group. [The principles of the treatment of mild asthma: consistent guidelines of the Russian Association of Allergology and CLinical Immunology and the Russian Respiratory Society]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2017; (1):82–92 (in Russian).
2. Bystritskaya E.V., Bilichenko T.N. [The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian federation]. *Pul'monologiya* 2022; 32(5):651–660 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>
3. Brodskaya O.N., Belevskiy A.S. [Action plan for asthma exacerbation]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2018; (2):100–104 (in Russian).
4. Zakharova I.A., Belevskiy A.S. [The possibilities of treatment of viral-induced asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2017; (3):3–6 (in Russian).
5. Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B. [Pathogenetic features of chronic herpesviral infection in patients with bronchial asthma]. *Allergologiya i immunologiya* 2017; 18(1):29–32 (in Russian).
6. Nenasheva N.M. [Possibilities for the prevention and treatment of virus-induced bronchial asthma]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2016; (4):4–8 (in Russian).
7. Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Russian Medical Inquiry* 2021; 5(1):32–37. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>
8. Galitskaya M. A., Kurbacheva O.M. [The modern view of the role of innate and adaptive immunity in bronchial asthma]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy* 2018; 15(6):7–15 (in Russian).
9. Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A., Kulagina V.V., Nagatkina O.V. [Modern view on immunopathogenesis of asthma]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy* 2016; (2):10–14 (in Russian).
10. Simsova V.A., Miroschnichenko N.A., Ovchinnikov A.Yu. [Treatment of allergic rhinitis in combination with bronchial asthma: literature review]. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent* 2020; (1):59–65 (in Russian).
11. Usenko D.V., Gorelova E.A. [The relationship between infections and allergic diseases]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items* 2017; (6):35–42 (in Russian).
12. Kalamatov R.K., Dzhumayeva L.M., Belov G.V., Anarbaev A.A., Ismailov I.D. [The role of respiratory infections in the pathogenesis and aggression of clinical manifestations of bronchial asthma]. *Molodoy uchenyy* 2016; (10):503–508 (in Russian).
13. Sirotenko T.A., Mirgorodskaya A.V., Zalivnaya L.V., Sopko A.V. [Justification for immunomodulatory therapy in adolescents with bronchial asthma associated with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection]. *Rossiyskiy pediatričeskij žurnal = Russian Pediatric Journal* 2022; 3(1):285 (in Russian).
14. Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kazimirskiy A.N., Semenova L.Yu. [Immunopathogenesis of atopical diseases formation]. *Bülleten' sibirskoj mediciny = Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(4):233–241 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-233-241>

15. Efimenko M.V., Samsonova M.I., Suprun E.N., Burtseva T.E., Nikolaeva L.E., Kozlov V.K. [Immune state of the children with bronchial asthma from the Amur river and Yakutia regions]. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2013; 15(4):383–387 (in Russian).

16. Anisimova N.Yu., Galkina A.Yu., Kopylov A.N., Borisova T.V., Karaulov A.V., Kiselevsky M.V. [Phenotyp and phagocytosis activity of neutrophils blood of patients with bronchial asthma in the period of aggravation]. *Immunologiya* 2012; 33(6):318–322 (in Russian).

17. Borisova T.V., Sokurenko S.I., Karaulov A.V. [Characteristics of cytokines, phenotypic features and neutrophilsphagocytosis activity in asthmatic patients during exacerbation]. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice* 2013; (3):11–19 (in Russian).

18. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutso K.V., Timchik V.G. Golubeva V.I., Aleksandrin V.A., Razumovskaya T.S. [The functional status of neutrophils in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma in combination with chronic obstructive pulmonary disease and community-acquired pneumonia]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy* 2017; 14(6):43–58 (in Russian).

19. Yanchanka V.V. [The phagocytotic defects of the immune system in the patients suffering from allergic bronchitic asthma]. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology* 2002; (4):70–74 (in Russian).

Информация об авторах:

Екатерина Юрьевна Барабаш, канд. мед. наук, младший 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: vash-allergolog@mail.ru

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

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

Кира Константиновна Ходосова, младший 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: kira_hodosova@mail.ru

Юлия Геннадьевна Сысоева, врач клинической лабораторной диагностики, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

Author information:

Ekaterina Y. Barabash, MD, PhD (Med.), Junior 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: vash-allergolog@mail.ru

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

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head 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: antonyukm@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>

Kira K. Khodosova, Junior 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: kira_hodosova@mail.ru

Yulia G. Sysoeva, MD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Vladivostok Branch of Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz_nch@mail.ru

УДК 616-002-008.953-092:613.84:577.29

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-17-26

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ БОЛЬНЫХ ХОБЛ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VITRO*

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – тяжелое прогрессирующее заболевание, характеризующееся необратимой обструкцией дыхательных путей и эмфиземой. Длительное воздействие ингаляционных токсикантов запускает необратимые процессы, приводящие к aberrантной поляризации макрофагов и дефектному фагоцитозу, нарушению баланса про- и противовоспалительных цитокинов. **Цель.** Изучить особенности ответа макрофагов больных ХОБЛ на действие про- и противовоспалительных стимулов. **Материалы и методы.** В исследование было включено 8 больных ХОБЛ и 6 лиц контрольной группы. Всем лицам выполняли клиничко-функциональное обследование и забор периферической венозной крови для получения моноцитов. Клетки культивировали в присутствии 50 нг/мл гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в течение 6 суток, а затем проводили поляризацию полученных недифференцированных M0 макрофагов в провоспалительные (M1) и противовоспалительные (M2), добавляя липополисахариды *E. coli* (LPS) 100 нг/мл и рекомбинантный человеческий интерферон гамма (IFN- γ) 20 нг/мл, либо интерлейкин 4 (IL-4) 20 нг/мл, соответственно. Анализ цитокинов выполняли в супернатанте культуральной среды методом мультиплексного анализа на проточном цитометре. **Результаты.** В неполяризованном состоянии (M0) клетки больных ХОБЛ и лиц контрольной группы не отличались по уровню продукции цитокинов. При этом в присутствии LPS/IFN- γ у больных ХОБЛ отмечалось более выраженное увеличение концентрации провоспалительного CXCL10 по сравнению с контрольной группой (в 104,5 раз против 41,6 раз, $p=0,04$), а в группе контроля, напротив, в большей степени возрастала продукция противовоспалительного IL-10 (в 99,6 раз против 30,5 раз, $p=0,06$). Действие IL-4 на клетки больных ХОБЛ сопровождалось более заметным снижением IL-6, TNF- α , IL-8 по сравнению с группой здоровых лиц. **Заключение.** Макрофаги больных ХОБЛ характеризуются повышенной чувствительностью к поляризующим стимулам: при M1 стимуляции отмечается повышенная провоспалительная активность, а в условиях M2 дифференцировки, напротив, происходит более активное торможение продукции ряда провоспалительных медиаторов.

Ключевые слова: ХОБЛ, макрофаги, поляризация, цитокины.

PRO-INFLAMMATORY ACTIVITY OF COPD MACROPHAGES IN THE *IN VITRO* EXPERIMENT

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

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

SUMMARY. Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a severe, progressive disease characterized by irreversible airway obstruction and emphysema. Prolonged exposition to airborne toxicants triggers irreversible processes leading to aberrant polarization of macrophages and defective phagocytosis, imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines. **Aim.** To study the features of the reaction of macrophages in COPD patients to the action of pro- and anti-inflammatory stimuli. **Materials and methods.** The study included 8 COPD patients and 6 control subjects. All per-

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 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:

Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Горчакова Я.Г. Провоспалительная активность макрофагов больных ХОБЛ в эксперименте *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.17–26. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-17-26

For citation:

Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Gorchakova Y.G. Pro-inflammatory activity of COPD macrophages in the *in vitro* experiment. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):17–26 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-17-26

sons underwent clinical and functional examination and sampling of peripheral venous blood for the isolation of monocytes. Cells had been cultured with 50 ng/mL granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for 6 days, and then were polarized into pro-inflammatory (M1) and anti-inflammatory (M2) macrophages by adding *E. coli* lipopolysaccharides (LPS) 100 ng/mL and recombinant human interferon gamma (IFN- γ) 20 ng/ml, or interleukin 4 (IL-4) 20 ng/ml, respectively. Cytokine analysis was performed in the culture medium supernatant by multiplex analysis on a flow cytometer. **Results.** In the non-polarized state (M0), cells of COPD patients and the control group did not differ in the rate of cytokine production. At the same time, under LPS/IFN- γ stimulation a more pronounced increase in pro-inflammatory CXCL10 was observed in patients with COPD as compared with the control group (104.5-fold vs. 41.6-fold, $p=0.04$), and in the control group, on the contrary, the production of anti-inflammatory IL-10 was increased to a greater extent (99.6-fold vs. 30.5-fold, $p=0.06$). The effect of IL-4 on COPD macrophages was accompanied by a more pronounced decrease in IL-6, TNF- α and IL-8 as compared to the group of healthy subjects. **Conclusion.** COPD macrophages are characterized by increased sensitivity to polarizing stimuli: under M1 stimulation we observed increased pro-inflammatory activity and under conditions of M2 differentiation, on the contrary, more pronounced inhibition of pro-inflammatory mediators occurred.

Key words: COPD, macrophages, polarization, cytokines.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание, поражающее не только дыхательные пути, но и легочную паренхиму, приводя к обструкции дыхательных путей и эмфиземе. ХОБЛ развивается на фоне индивидуальных генетических особенностей человека в сочетании с факторами риска, основными из которых являются табакокурение и воздействие аэрополлютантов. Появление новых систем доставки никотина (электронные сигареты) и миф об их относительной безопасности приводят к дополнительному росту пагубной привычки среди населения. Исследования указывают на прямую связь между использованием электронных сигарет и возникновением ХОБЛ у курильщиков [1]. Кроме того, известно, что токсическое влияние на эпителий дыхательных путей электронных и обычных сигарет сопоставимо [2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения девять из десяти жителей нашей планеты вынуждены дышать загрязненным воздухом. Значительно ухудшают качество воздуха лесные пожары, содержащие ядовитые газы и пылевые частицы (частицы PM_{2,5} и PM₁₀, оксиды азота, окись углерода и другие токсичные газы). Доказано, что увеличение содержания PM_{2,5} более чем на 20 мкг/м³ увеличивает смертность от всех причин на 5,6%, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 4,5% и смертность от респираторных заболеваний на 6,1% [3]. Сочетание факторов риска приводит к прогрессирующей утрате функции легких, а само заболевание редко протекает изолировано [4].

В основе ХОБЛ лежат хроническое воспаление и окислительный стресс. Центральным звеном этих процессов являются макрофаги, представляющие собой ключевые клетки врожденного иммунитета, отличающиеся высокой пластичностью и гетерогенностью по фенотипу и функциям, что позволяет им адаптироваться к изменениям окружающей среды. Номенклатура макрофагов впервые была предложена C.D. Mills et al. в 2000 году и широко применяется для определения подмножеств данных клеток [5]. Макрофаги M1, известные как классически активированные макрофаги, образуются из недифференцированных M0 кле-

ток под действием провоспалительного окружения (липолисахариды (LPS) клеточной стенки бактерий, интерферон-гамма (IFN- γ) и др.), секретируют активные формы кислорода, широкий спектр провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), CXCL8-10, интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-12). На ранней стадии воспаления данные макрофаги поглощают чужеродные патогены, удаляют бактерии и клеточный дебрис. Однако чрезмерная секреция провоспалительных цитокинов может приводить к повреждению тканей и хронизации воспаления [6]. Тем не менее, как правило, этого не происходит благодаря появлению M2 макрофагов, также называемых альтернативно активированными. Они дифференцируются из M0 клеток под действием IL-4, IL-13, иммунных комплексов, секретируют высокие уровни IL-10, TGF- β , CCL16 и CCL18 и играют критическую роль в противовоспалительных и иммуномодулирующих процессах, участвуя в разрешении воспаления и ремоделировании тканей.

Длительное воздействие ингаляционных токсикантов запускает необратимые процессы, приводящие к aberrантной поляризации макрофагов и дефектному фагоцитозу, активации и высвобождению большого количества предварительно сформированных (например, алармины: IL-33, IL-25) и синтезированных *de novo* цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, CXCL8), что приводит к каскаду сигнальных событий, хроническому воспалению легких, обструкции дыхательных путей и разрушению альвеолярной стенки у восприимчивых лиц. Вопрос об особенностях поляризации макрофагов у больных ХОБЛ остается открытым, поскольку исследователи используют в своих экспериментах различные маркеры и разнообразные условия культивирования [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ответа макрофагов больных ХОБЛ на действие про- и противовоспалительных стимулов *in vitro*.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили в соответствии с принци-

пами 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 МЗ РФ №200н от 01.04.2016. 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».

В исследование вошли 8 пациентов с установленным диагнозом ХОБЛ (GOLD II-IV), а также 6 здоровых добровольцев с нормальными спирометрическими показателями, некурящих и не имевших в анамнезе бронхолегочных заболеваний (контрольная группа). Всем испытуемым было проведено клинико-функциональное обследование и подсчитан индекс курения (ИК). Функцию внешнего дыхания оценивали методом спирографии на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) исходно и после ингаляции бронхолитика. Фиксировали следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁/ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25% (МОС₂₅), 50% (МОС₅₀), 75% (МОС₇₅) ФЖЕЛ, средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅).

Включенным в исследование лицам проводили забор венозной крови в пробирки с антикоагулянтом. Мононуклеары получали центрифугированием лейкоцитов на градиенте фикола (ООО «Биолот», Россия) при 400g в течение 40 минут. Фракцию моноцитов обогащали методом адгезии к пластику, выдерживая клетки в культуральных флаконах 2 часа при 37°C в 5 мл среды RPMI-1640. После завершения инкубации клетки трижды промывали для удаления лимфоцитов, а адгезированные моноциты культивировали в RPMI-1640, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина и 50 нг/мл гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) в течение 6 суток. На 6 сутки проводили поляризацию полученных недифференцированных M0 макрофагов в провоспалительные M1 и противовоспалительные M2 макрофаги, добавляя к клеткам липополисахариды *E. coli* (LPS) 100 нг/мл + рекомбинантный человеческий IFN- γ 20 нг/мл, либо интерлейкин 4 (IL-4) 20 нг/мл, соответственно. В контрольной лунке клеткам не добавляли стимулирующие факторы. Через сутки супернатант культуральной среды отбирали в пробирки и замораживали при -80°C. Концентрацию цитокинов IL4, IL2, CXCL10, IL-1 β , TNF- α , MCP-1, IL-6, IL-10, IFN- γ , IL-12p70, IL-8, TGF- β 1 измеряли (в пг/мл) с помощью мультиплексного

анализа на проточном цитометре FACSCanto II (BD, США), используя набор LEGENDplex™ HU Essential Immune Response Panel (13-plex) (BioLegend, США) в соответствии с инструкцией производителя. Используя полученные значения концентраций, для состояний поляризации M1 и M2 дополнительно рассчитывали кратность изменений в продукции цитокинов по сравнению с M0 макрофагами.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Все данные представлены в формате Me [Q₁; Q₃] – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Краткая сравнительная характеристика обследуемых групп по основным клинико-функциональным параметрам приведена в таблице 1. В группе больных ХОБЛ все испытуемые были мужского пола, среднего и пожилого возраста, курильщики, у подавляющего большинства отмечалась средняя и тяжелая степень заболевания (50 и 33%, соответственно), о чем свидетельствовали спирометрические показатели.

При сравнении уровней продукции цитокинов под действием LPS/IFN- γ (M1) с исходными концентрациями (M0) у больных ХОБЛ выявлялось статистически значимое увеличение IL-4 ($p=0,03$), CXCL10 ($p=0,03$), IL-1 β ($p=0,03$), TNF- α ($p=0,03$), IL-6 ($p=0,03$), IL-10 ($p=0,03$), IL-12p70 ($p=0,03$), TGF- β 1 ($p=0,03$), а также тенденция к снижению IL-8 ($p=0,08$). В противовоспалительных условиях (M2) в группе ХОБЛ происходило снижение концентрации MCP-1 ($p=0,03$) и IL-6 ($p=0,04$), но прирост продукции IFN- γ ($p=0,03$) и IL-12p70 ($p=0,03$) (табл. 2).

В контрольной группе в провоспалительных условиях так же, как и при ХОБЛ наблюдался значимый прирост IL-4 ($p=0,03$), CXCL10 ($p=0,03$), IL-1 β ($p=0,03$), TNF- α ($p=0,03$), IL-6 ($p=0,03$), IL-10 ($p=0,03$), IL-12p70 ($p=0,03$), TGF- β 1 ($p=0,03$), однако тенденция к снижению IL-8 отсутствовала. Под действием IL-4 в группе контроля обращало на себя внимание снижение MCP-1 ($p=0,04$) и возрастание концентрации IL-10 ($p=0,03$), IL-12p70 ($p=0,03$), TGF- β 1 ($p=0,04$) (табл. 3).

В неполяризованном состоянии, а также в условиях M1 поляризации макрофаги больных ХОБЛ и здоровых лиц не демонстрировали отличий в уровне продукции изучаемых медиаторов, при этом на фоне действия IL-4 уровень IL-12p70 был значимо выше в группе контроля ($p=0,03$).

При сравнении кратности изменений продукции цитокинов макрофагами в ответ на LPS/IFN- γ у больных ХОБЛ отмечался более существенный прирост CXCL10, но сниженная реакция IL-10 по сравнению с контрольной группой (табл. 4). Кратность прироста

TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-12p70 также была несколько выше у больных ХОБЛ, однако различия были незначимы. При стимуляции макрофагов IL-4 (табл. 5) у

больных ХОБЛ в сравнении с контролем в большей степени было заметно снижение IL-6, IL-8 и TNF- α .

Таблица 1

Сравнительная клиничко-функциональная характеристика больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Параметр		ХОБЛ	Контроль	p-значение
Пол, м/ж, %		100/0	67/33	0,02
Возраст, лет		58 [56; 65]	47 [45; 48]	0,008
Тяжесть ХОБЛ	GOLD II	50,00%	-	-
	GOLD III	33,33%		
	GOLD IV	16,67%		
ИК, пачка-лет		40 [20;50]	-	-
ФЖЕЛ, % долж.		58,6 [52,0; 64,0]	107,0 [86,0; 120,0]	0,05
ЖЕЛ, % долж.		73,0 [53,0; 80,5]	108,0 [87,0; 121,0]	0,04
ОФВ ₁ , % долж.		30,8 [29,0; 44,0]	104,0 [91,0; 108,0]	0,03
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %		36,4 [33,6; 43,8]	90,0 [74,1; 110,0]	0,03
МОС ₅₀ , % долж.		9,4 [7,0; 14,0]	79,5 [75,0; 80,0]	0,03
МОС ₇₅ , % долж.		12,1 [4,7; 17,0]	87,8 [86,0; 94,0]	0,03
МОС ₂₅₋₇₅ , % долж.		9,0 [8,0; 17,0]	82,0 [81,0; 85,6]	<0,001
ПОС, % долж.		37,4 [28,0; 51,0]	89,9 [89,0; 93,0]	0,03

Таблица 2

Концентрации цитокинов (пг/мл) у больных ХОБЛ исходно (M0), в ответ на про- (M1) и противовоспалительные (M2) стимулы

Цитокин	M0	M1	M2
IL-4	3,5 [2,6; 4,0]	4,8 [4,4; 5,5]	-
IL-2	27,1 [26,5; 27,7]	26,7 [23,6; 26,9]	28,1 [26,0; 28,6]
CXCL10	59,5 [27,9; 124,2]	8898,0 [2996,6; 9392,5]	67,33 [36,6; 132,9]
IL-1 β	22,3 [18,7; 38,0]	49,5 [38,4; 209,1]	23,2 [17,6; 32,7]
TNF- α	47,5 [14,2; 118,8]	6899,0 [2433,7; 10917,1]	33,8 [18,0; 45,8]
MCP-1	7861,1 [3615,8; 10041,6]	8818,5 [8316,2; 9267,6]	4785,1 [896,0; 8873,2]
IL-6	2126,1 [304,6; 3954,0]	16221,0 [16221,0; 16221,0]	1428,0 [314,7; 2688,5]
IL-10	5,7 [3,0; 9,2]	86,5 [26,0; 524,3]	9,3 [4,1; 13,6]
IFN- γ	1,8 [1,3; 3,4]	-	3,7 [2,8; 5,7]
IL-12p70	0,9 [0,8; 1,3]	5,5 [2,0; 9,9]	1,2 [1,1; 1,4]
IL-8	5988,9 [5586,2; 6120,0]	5293,2 [4414,2; 5776,4]	5509,6 [5222,7; 5833,4]
TGF- β 1	28,3 [22,5; 32,3]	40,6 [32,8; 48,9]	28,6 [20,9; 34,8]

Таблица 3

**Концентрации цитокинов (пг/мл) в контрольной группе исходно (M0), в ответ на про- (M1) и
противовоспалительные (M2) стимулы**

Цитокин	M0	M1	M2
IL-4	3,0 [2,0; 4,3]	4,8 [4,7; 5,0]	-
IL-2	26,7 [25,1; 27,1]	27,4 [24,1; 30,2]	28,1 [26,0; 28,6]
CXCL10	93,8 [6,3; 149,4]	3739,6 [33,5; 8289,3]	92,8 [3,9; 132,3]
IL-1 β	30,8 [22,4; 58,3]	62,25 [50,9; 85,1]	32,3 [24,8; 60,2]
TNF- α	63,2 [37,9; 87,3]	8556,4 [4113,9; 11334,5]	63,3 [51,2; 117,1]
MCP-1	7052,0 [2702,5; 9548,4]	9736,5 [9211,1; 9793,5]	3887,3 [2081,9; 9606,0]
IL-6	2896,3 [1649,4; 3882,5]	16221,0 [16221,0; 16221,0]	3142,9 [1293,0; 4617,0]
IL-10	4,6 [3,6; 5,5]	355,3 [79,8; 751,2]	7,7 [4,1; 8,4]
IFN- γ	2,2 [1,4; 37,9]	-	6,0 [4,2; 47,8]
IL-12p70	1,1 [0,9; 1,7]	3,6 [3,2; 4,3]	1,5 [1,5; 2,1]
IL-8	5391,2 [4706,0; 6153,8]	5149,8 [5081,6; 5460,6]	5759,6 [5554,1; 6474,1]
TGF- β 1	27,0 [24,1; 37,7]	41,9 [36,8; 46,3]	36,5 [31,1; 36,8]

Таблица 4

**Кратность изменения концентрации цитокинов при стимуляции макрофагов LPS/IFN- γ у больных
ХОБЛ и у здоровых лиц**

Цитокин	ХОБЛ	Контроль	p-значение
IL-4	1,58 [1,31; 1,89]	1,66 [1,24; 2,35]	0,9
IL-2	0,96 [0,87; 0,99]	0,97 [0,95; 1,10]	0,2
CXCL10	104,4 [51,3; 187,4]	41,6 [8,1; 55,5]	0,04
IL-1 β	2,52 [1,83; 5,51]	1,80 [1,46; 2,13]	0,2
TNF- α	161,6 [56,5; 397,4]	130,8 [82,5; 272,3]	0,7
MCP-1	1,25 [0,83; 2,78]	1,47 [0,97; 3,73]	0,5
IL-6	14,2 [4,1; 47,2]	6,2 [4,2; 9,8]	0,5
IL-10	30,5 [8,5; 42,7]	99,6 [71,2; 135,8]	0,06
IFN- γ	-	-	-
IL-12p70	5,40 [2,37; 10,19]	3,49 [2,14; 3,99]	0,4
IL-8	0,89 [0,72; 0,98]	0,96 [0,88; 1,04]	0,3
TGF- β 1	1,50 [1,46; 1,64]	1,41 [0,23; 1,59]	0,5

Таблица 5

Кратность изменения концентрации цитокинов при стимуляции макрофагов IL-4 у больных ХОБЛ и у здоровых лиц

Цитокин	ХОБЛ	Контроль	p-значение
IL-4	-	-	-
IL-2	1,03 [0,96; 1,08]	1,13 [1,02; 1,22]	0,2
CXCL10	1,07 [0,94; 1,31]	0,92 [0,89; 1,06]	0,2
IL-1 β	0,90 [0,82; 0,98]	1,05 [0,90; 1,15]	0,2
TNF- α	0,81 [0,52; 1,20]	1,32 [1,20; 1,87]	0,09
MCP-1	0,68 [0,29; 0,88]	0,70 [0,52; 0,82]	0,8
IL-6	0,73 [0,63; 0,91]	1,07 [0,84; 1,35]	0,04
IL-10	1,32 [1,27; 1,66]	1,50 [1,10; 2,06]	0,7
IFN- γ	2,19 [1,66; 2,28]	2,45 [1,26; 3,03]	0,6
IL-12p70	1,32 [1,15; 1,38]	1,39 [1,22; 1,62]	0,5
IL-8	0,94 [0,88; 1,01]	1,16 [1,02; 1,24]	0,06
TGF- β 1	1,04 [0,96; 1,11]	1,16 [1,06; 1,27]	0,3

Мы исследовали особенности ответа макрофагов на действие M1 и M2 поляризующих стимулов и выявили, что в клетках здоровых лиц и больных ХОБЛ в целом прослеживаются схожие закономерности, но, тем не менее, были выявлены и отличия. Так, несмотря на отсутствие исходных различий в продукции цитокинов, макрофаги больных ХОБЛ отличались большим нарастанием секреции CXCL10, но сниженной интенсивностью образования IL-10 в ответ на действие LPS/IFN- γ . CXCL10, также известный как IFN- γ индуцируемый белок массой 10 кДа – хемокин, секретируемый многими лейкоцитами и клетками эпителия, который, главным образом, служит фактором хемотаксиса для макрофагов, дендритных клеток, NK клеток и Т лимфоцитов, хотя также вовлечен в регуляцию клеточной пролиферации, апоптоза и ангиогенез [7]. Данные о роли CXCL10 при ХОБЛ немногочисленны, но указывают на важную роль этого хемокина в патогенезе заболевания. В единственном экспериментальном исследовании блокирование активности CXCL10 антителами предотвращало нарастание бронхиальной обструкции и воспаления в дыхательных путях у мышей, подвергнутых воздействию сигаретного дыма. Аналогичный эффект отмечался на клеточной линии эпителия 16HBE: антитела к CXCL10 значимо снижали продукцию IL-6 и MCP-1 в ответ на действие 2% экстракта сигаретного дыма [8]. В свою очередь, IL-10 – противовоспалительный цитокин, уровни которого, как правило, снижены у больных ХОБЛ. Обнаружено, что концентрация IL-10 в мокроте больных ХОБЛ ниже, чем у больных бронхиальной астмой, курильщи-

ков без бронхиальной обструкции и здоровых некурящих лиц [9]. Кроме того, известно, что продукция IL-10 падает с увеличением степени тяжести заболевания [10]. В исследовании J.M. Tebo et al. были установлены антагонистические взаимоотношения между CXCL10 и IL-10. Так, IL-10 угнетал LPS-индуцированную продукцию CXCL10, снижая транскрипцию соответствующего гена, однако не оказывал влияния на образование CXCL10 под действием IFN- γ или IFN- β [11]. Таким образом, действуя ауто- и паракринно, IL-10 вероятно блокирует синтез интерферонов в макрофагах в условиях провоспалительной стимуляции LPS, что, в свою очередь, угнетает CXCL10. Первичная недостаточность LPS-индуцированного нарастания экспрессии IL-10 в макрофагах при ХОБЛ может быть обусловлена низкими уровнями циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что, как известно, характерно для ХОБЛ и вызвано повышенной активностью в клетках фосфодиэстеразы 4 [12]. С другой стороны, роль может играть снижение экспрессии транскрипционного фактора Sp1, характерное для условий хронического воздействия сигаретного дыма [13]. При этом O. Ernst et al. было установлено, что цАМФ и Sp1 имеют критическое значение для продукции IL-10 в ранней и поздней фазе стимуляции клеток LPS [14]. Необходимо подчеркнуть, что, несмотря на повышенную провоспалительную активность, макрофаги больных ХОБЛ демонстрируют дефектный фагоцитоз и не способны полностью элиминировать бактериальные патогены, персистирующие в дыхательных путях. При этом сниженный фагоцитоз *H. influenzae* ассоциирован

с более высокой частотой обострений заболевания, а значит и с его прогрессированием [15].

M2 поляризация макрофагов в нашем эксперименте позволила установить, что действие IL-4 сопровождается более выраженным снижением продукции ряда провоспалительных цитокинов клетками больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля. Тем не менее, клиническая релевантность данного наблюдения остается под вопросом. Известно, что для ХОБЛ в большей степени характерно Th1- и Th17-воспаление. Так, среди больных ХОБЛ с легким течением заболевания Th1-воспаление было определено у 67%, а Th17 – у 33%. При этом по мере увеличения степени тяжести ХОБЛ доля Th17-воспаления начинала преобладать (54 и 75% у больных с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ, соответственно) [16]. Th2 вариант воспаления с повышенными уровнями IL-4 является типичным для больных аллергической бронхиальной астмой, а также может обнаруживаться у лиц с оверлап-синдромом бронхиальной астмы и ХОБЛ [17]. В то же время, при ХОБЛ продукция IL-4, как правило, невысокая. К примеру, в лейкоцитах больных ХОБЛ было выявлено достоверное снижение стимулированной экспрессии IL-4 по сравнению со здоровыми лицами, однако после лечения продукция IL-4 увеличивалась [18]. В более поздней работе показатели базальной и индуцированной экспрессии IL-4 в клетках больных ХОБЛ и здоровых лиц не демонстрировали отличий [19]. Исследование уровня IL-4 в сыворотке больных лиц также установило, что концентрация данного интерлейкина была ниже референсного значения [16].

Выводы

Полученные результаты впервые демонстрируют

особенности реакции макрофагов, полученных из моноцитов больных ХОБЛ, на про- и противовоспалительные поляризующие факторы *in vitro*. Установлено, что клетки больных ХОБЛ отличаются повышенной чувствительностью как к стимуляции LPS/IFN- γ , так и IL-4. В первом случае макрофаги характеризовались выраженным нарастанием уровня CXCL10 на фоне дефицита продукции IL-10, во втором – снижением экспрессии IL-6, IL-8 и TNF- α . Свидетельства о провоспалительной активности макрофагов при ХОБЛ встречались и ранее, однако результаты настоящего исследования указывают на необходимость дальнейшего изучения роли CXCL10 в патогенезе заболевания, в том числе, уточнения его возможных ассоциаций с фенотипом, тяжестью и скоростью прогрессирования ХОБЛ. С другой стороны, может оказаться полезным изучение путей, активирующих сигналинг IL-4 и IL-10, поскольку данные цитокины обладают не только противовоспалительным эффектом, но и способствуют улучшению фагоцитарного потенциала клеток [20], что должно благоприятствовать элиминации микроорганизмов и апоптотических клеток из дыхательных путей и стиханию воспалительной реакции.

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. Antwi G.O., Rhodes D.L. Association between E-cigarette use and chronic obstructive pulmonary disease in non-asthmatic adults in the USA // J. Public Health. 2022. Vol.44, Iss.1, P.158–164, <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa229>
2. O'Farrell H.E., Brown R., Brown Z., Miljevic B., Ristovski Z.D., Bowman R.V., Fong K.M., Vaughan A., Yang I.A. E-cigarettes induce toxicity comparable to tobacco cigarettes in airway epithelium from patients with COPD // Toxicol. in Vitro. 2021. Vol.75. Article number: 105204. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105204>
3. Walter C.M., Schneider-Futschik E.K., Knibbs L.D., Irving L.B. Health impacts of bushfire smoke exposure in Australia // Respirology. 2020. Vol.25, Iss.5. P.495–501. <https://doi.org/10.1111/resp.13798>
4. Gould G.S., Hurst J.R., Trofor A., Alison J.A., Fox G., Kulkarni M.M., Wheelock C.E., Clarke M., Kumar R. Recognising the importance of chronic lung disease: a consensus statement from the Global Alliance for Chronic Diseases (Lung Diseases group) // Respir. Res. 2023. Vol.24, Iss.1. Article number: 15. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02297-y>
5. Mills C.D., Kincaid K., Alt J.M., Heilman M.J., Hill A.M. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm // J. Immunol. 2000. Vol.164, Iss.12. P.6166–6173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>
6. Deng L., Jian Z., Xu T., Li F., Deng H., Zhou Y., Lai S., Xu Z., Zhu L. Macrophage Polarization: An Important Candidate Regulator for Lung Diseases // Molecules. 2023. Vol.28, Iss.5. Article number: 2379. <https://doi.org/10.3390/molecules28052379>
7. Liu M., Guo S., Hibbert J.M., Jain V., Singh N., Wilson N.O., Stiles J.K. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications // Cytokine Growth Factor Rev. 2011. Vol.22, Iss.3. P.121–130. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.06.001>
8. Jing H., Liu L., Zhou J., Yao H. Inhibition of C-X-C Motif Chemokine 10 (CXCL10) Protects Mice from Cigarette

Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Med. Sci. Monit.* 2018. Vol.24. P.5748–5753. <https://doi.org/10.12659/MSM.909864>

9. Takanashi S., Hasegawa Y., Kanehira Y., Yamamoto K., Fujimoto K., Satoh K., Okamura K. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol.14, Iss.2. P.309–314. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b12.x>

10. Silva B.S.A., Lira F.S., Ramos D., Uzeloto J.S., Rossi F.E., Freire A.P.C.F., Silva R.N., Trevisan I.B., Gobbo L.A., Ramos E.M.C. Severity of COPD and its relationship with IL-10 // *Cytokine*. 2018. Vol.106. P.95–100. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.018>

11. Tebo J.M., Kim H.S., Gao J., Armstrong D.A., Hamilton T.A. Interleukin-10 suppresses IP-10 gene transcription by inhibiting the production of class I interferon // *Blood*. 1998. Vol.92, Iss.12. P.4742–4749. PMID: 9845540.

12. Nourian Y.H., Salimian J., Ahmadi A., Salehi Z., Karimi M., Emamvirdizadeh A., Azimzadeh Jamalkandi S., Ghanei M. cAMP-PDE signaling in COPD: Review of cellular, molecular and clinical features // *Biochem. Biophys. Rep.* 2023. Vol.34. Article number: 101438. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101438>

13. Wu H., Ma H., Wang L., Zhang H., Lu L., Xiao T., Cheng C., Wang P., Yang Y., Wu M., Wang S., Zhang J., Liu Q. Regulation of lung epithelial cell senescence in smoking-induced COPD/emphysema by microR-125a-5p via Sp1 mediation of SIRT1/HIF-1 α // *Int. J. Biol. Sci.* 2022. Vol.18, Iss.2. P.661–674. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65861>

14. Ernst O., Glucksam-Galnoy Y., Bhatta B., Athamna M., Ben-Dror I., Glick Y., Gerber D., Zor T. Exclusive Temporal Stimulation of IL-10 Expression in LPS-Stimulated Mouse Macrophages by cAMP Inducers and Type I Interferons // *Front. Immunol.* 2019. Vol.10. Article number: 1788. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01788>

15. Singh R., Belchamber K.B.R., Fenwick P.S., Chana K., Donaldson G., Wedzicha J.A., Barnes P.J., Donnelly L.E.; COPDMap consortium. Defective monocyte-derived macrophage phagocytosis is associated with exacerbation frequency in COPD // *Respir. Res.* 2021. Vol.22, Iss.1. Article number: 113. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01718-8>

16. Виткина Т.И., Денисенко Ю.К., Давыдова К.А. Изменение профиля цитокинов при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016. №7-3(49). С.6–8. EDN: WEYKKT. <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.49.024>

17. Dey S., Eapen M.S., Chia C., Gaikwad A.V., Wark P.A.B., Sohal S.S. Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2022. Vol.322, Iss.1. P.L64–L83. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00121.2021>

18. Абдурахманова И.С., Никуличева В.И., Вагапова Д.Р., Еникеев О.А. Характер экспрессии провоспалительных цитокинов у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010. №2. С.314–317. EDN: MWJMJZ.

19. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотиллов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // *Медицинская иммунология*. 2019. Т.21, №1. С.89–98. EDN: YXR XVZ. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98>

20. Yi S., Jiang X., Tang X., Li Y., Xiao C., Zhang J., Zhou T. IL-4 and IL-10 promotes phagocytic activity of microglia by up-regulation of TREM2 // *Cytotechnology*. 2020. Vol.72, Iss.4. P.589–602. <https://doi.org/10.1007/s10616-020-00409-4>

REFERENCES

1. Antwi G.O., Rhodes D.L. Association between E-cigarette use and chronic obstructive pulmonary disease in non-asthmatic adults in the USA. *J. Public Health*. 2022; 44(1):158–164. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaa229>

2. O'Farrell H.E., Brown R., Brown Z., Miljevic B., Ristovski Z.D., Bowman R.V., Fong K.M., Vaughan A., Yang I.A. E-cigarettes induce toxicity comparable to tobacco cigarettes in airway epithelium from patients with COPD. *Toxicol. in Vitro* 2021; 75:105204. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2021.105204>

3. Walter C.M., Schneider-Futschik E.K., Knibbs L.D., Irving L.B. Health impacts of bushfire smoke exposure in Australia. *Respirology* 2020; 25(5):495–501. <https://doi.org/10.1111/resp.13798>

4. Gould G.S., Hurst J.R., Trofor A., Alison J.A., Fox G., Kulkarni M.M., Wheelock C.E., Clarke M., Kumar R. Recognising the importance of chronic lung disease: a consensus statement from the Global Alliance for Chronic Diseases (Lung Diseases group). *Respir. Res.* 2023; 24(1):15. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02297-y>

5. Mills C.D., Kincaid K., Alt J.M., Heilman M.J., Hill A.M. M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J. Immunol.* 2000; 164(12):6166–6173. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6166>

6. Deng L., Jian Z., Xu T., Li F., Deng H., Zhou Y., Lai S., Xu Z., Zhu L. Macrophage Polarization: An Important Candidate Regulator for Lung Diseases. *Molecules* 2023; 28(5):2379. <https://doi.org/10.3390/molecules28052379>

7. Liu M., Guo S., Hibbert J.M., Jain V., Singh N., Wilson N.O., Stiles J.K. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011; 22(3):121–130. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.06.001>

8. Jing H., Liu L., Zhou J., Yao H. Inhibition of C-X-C Motif Chemokine 10 (CXCL10) Protects Mice from Cigarette

Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24:5748–5753. <https://doi.org/10.12659/MSM.909864>

9. Takanashi S., Hasegawa Y., Kanehira Y., Yamamoto K., Fujimoto K., Satoh K., Okamura K. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers. *Eur. Respir. J.* 1999; 14(2):309–314. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b12.x>

10. Silva B.S.A., Lira F.S., Ramos D., Uzeloto J.S., Rossi F.E., Freire A.P.C.F., Silva R.N., Trevisan I.B., Gobbo L.A., Ramos E.M.C. Severity of COPD and its relationship with IL-10. *Cytokine* 2018; 106:95–100. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.018>

11. Tebo J.M., Kim H.S., Gao J., Armstrong D.A., Hamilton T.A. Interleukin-10 suppresses IP-10 gene transcription by inhibiting the production of class I interferon. *Blood* 1998; 92(12):4742–4749. PMID: 9845540.

12. Nourian Y.H., Salimian J., Ahmadi A., Salehi Z., Karimi M., Emamvirdizadeh A., Azimzadeh Jamalkandi S., Ghanei M. cAMP-PDE signaling in COPD: Review of cellular, molecular and clinical features. *Biochem. Biophys. Rep.* 2023; 34:101438. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101438>

13. Wu H., Ma H., Wang L., Zhang H., Lu L., Xiao T., Cheng C., Wang P., Yang Y., Wu M., Wang S., Zhang J., Liu Q. Regulation of lung epithelial cell senescence in smoking-induced COPD/emphysema by microR-125a-5p via Sp1 mediation of SIRT1/HIF-1α. *Int. J. Biol. Sci.* 2022; 18(2):661–674. <https://doi.org/10.7150/ijbs.65861>

14. Ernst O., Glucksam-Galnoy Y., Bhatta B., Athamna M., Ben-Dror I., Glick Y., Gerber D., Zor T. Exclusive Temporal Stimulation of IL-10 Expression in LPS-Stimulated Mouse Macrophages by cAMP Inducers and Type I Interferons. *Front. Immunol.* 2019; 10:1788. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01788>

15. Singh R., Belchamber K.B.R., Fenwick P.S., Chana K., Donaldson G., Wedzicha J.A., Barnes P.J., Donnelly L.E.; COPDMap consortium. Defective monocyte-derived macrophage phagocytosis is associated with exacerbation frequency in COPD. *Respir. Res.* 2021; 22(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01718-8>

16. Vitkina T.I., Denisenko Yu.K., Davydova K.A. The changes in the profile of cytokines in progressing chronic obstructive pulmonary disease. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal* 2016; (7-3):6–8. <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.49.024>

17. Dey S., Eapen M.S., Chia C., Gaikwad A.V., Wark P.A.B., Sohal S.S. Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2022; 322(1):L64–L83. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00121.2021>

18. Abdutakhmanova I.S., Nikulicheva V.I., Vagapova D.R., Enikeev O.A. [Proinflammatory cytokine expression in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2010; (2):314–317 (in Russian).

19. Trushina E.Yu., Kostina E.M., Molotilov B.A., Tipikin V.A., Baranova N.I. [Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Medical Immunology (Russia)* 2019; 21(1):89–98 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98>

20. Yi S., Jiang X., Tang X., Li Y., Xiao C., Zhang J., Zhou T. IL-4 and IL-10 promotes phagocytic activity of microglia by up-regulation of TREM2. *Cytotechnology* 2020; 72(4):589–602. <https://doi.org/10.1007/s10616-020-00409-4>

Информация об авторах:

Ивана Юрьевна Сугайло, 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: ivanka_888@mail.ru

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

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

Author information:

Ivana Yu. Sugaylo, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.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

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

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

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

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

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

*Поступила 10.04.2023
Принята к печати 26.04.2023*

*Received April 10, 2023
Accepted April 26, 2023*

УДК 616.23/.24-002:612.017.1:614.715

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-27-34

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПЫЛЕВЫХ ФРАКЦИЙ ВОЗДУШНОЙ СРЕДЫ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Е.В.Кондратьева, Л.В.Веремчук, Т.И.Виткина

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Изучение нарушений, формирующихся в иммунной системе под воздействием техногенных факторов, остается весьма актуальной проблемой. **Цель.** Выявление критериев воздействия триггерных пылевых фракций атмосферного воздуха г. Владивостока (в диапазонах: 0-1, 1-10, 10-50, 50-100, 100-400, 400-700, >700 мкм) на иммунную систему человека при заболеваниях органов дыхания. **Материалы и методы.** Объектами исследования явились фракционный состав твердых взвешенных частиц (ТВЧ) в воздушной среде г. Владивостока и иммунная система жителей, имеющих бронхолегочную патологию. В исследование включено 320 человек: лица с бронхиальной астмой (БА) – 112 человек, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения – 107 человек, здоровые лица – 101 человек. С использованием модуля «Множественная корреляция» определяли показатели, характеризующие интегральную ответную реакцию параметров иммунной системы на воздействие ТВЧ. **Результаты.** Полученные результаты по группам обследуемых показали различие в количестве факторов воздействия и иммунных ответов на их влияние. Пылевые фракции воздушной среды формируют наибольший патогенный эффект у лиц с ХОБЛ. Отмечается негативная реакция на все исследуемые пылевые фракции, однако реакция иммунной системы максимальна в диапазонах от 0 до 100 мкм ($N_p=13$, $D_n\%=0,13-0,19\%$). На лиц с БА максимальное патогенное воздействие оказывают нанопылевые фракции 0-1 мкм ($N_p=4$, $D_n=0,2\%$). **Заключение.** Пылевые фракции негативно влияют на иммунную систему всех исследуемых когорт населения г. Владивостока. Однако у лиц с заболеваниями органов дыхания пылевое загрязнение воздуха вызывает более выраженную ответную реакцию системы иммунитета.

Ключевые слова: твердые взвешенные частицы, пылевые фракции атмосферного воздуха, бронхолегочная патология, иммунная система.

IMPACT OF AIR DUST FRACTIONS ON THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

E.V.Kondratyeva, L.V.Veremchuk, T.I.Vitkina

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

SUMMARY. Introduction. The study of disorders that develop in the immune system under the influence of technogenic factors remains a very urgent problem. **Aim.** To identify criteria for the impact of trigger dust fractions of the atmospheric air in Vladivostok (in the ranges: 0-1, 1-10, 10-50, 50-100, 100-400, 400-700, >700 microns) on the human immune system with respiratory diseases. **Materials and methods.** The objects of the study were the fractional composition of suspended particulate matter (SPM) in the air of Vladivostok and the immune system of residents with broncho-

Контактная информация

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Для цитирования:

Кондратьева Е.В., Веремчук Л.В., Виткина Т.И. Воздействие пылевых фракций воздушной среды на иммунную систему пациентов с бронхолегочной патологией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.27–34. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-27-34

For citation:

Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V., Vitkina T.I. Impact of air dust fractions on the immune system in patients with bronchopulmonary pathology. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):27–34 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-27-34

pulmonary pathology. The study included 320 people: patients with asthma – 112, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of a stable course – 107, healthy people – 101. Using the multiple correlation, the indicators characterizing the integral response of the immune system parameters to the impact of SPM were determined. **Results.** The results obtained for the groups of subjects showed a difference in the number of factors of influence and immune responses to their influence. Dust fractions of the air form the greatest pathogenic effect in individuals with COPD. There is a negative reaction to all the studied dust fractions, however, the reaction of the immune system is maximum in the range from 0 to 100 microns ($N_r=13$, $D_p\%=0.13-0.19\%$). For the individuals with asthma, the maximum pathogenic effect is exerted by nano-fractions of 0-1 μm ($N_r=4$, $D_p=0.2\%$). **Conclusion.** Dust fractions negatively affect the immune system of all studied cohorts of the population of Vladivostok. However, in the individuals with respiratory diseases, dust air pollution causes a more pronounced response of the immune system.

Key words: suspended particulate matters, dust fractions of atmospheric air, bronchopulmonary pathology, the immune system.

Атмосферный воздух – один из важнейших факторов среды обитания, оказывающий постоянное, повседневное влияние на человека. Значительная часть рисков для здоровья связана с воздействием воздуха и зависит от его качества. Согласно существующим данным, загрязняющие вещества атмосферного воздуха увеличивают заболеваемость населения на 30-40%, снижают среднюю продолжительность жизни примерно на 1 год, а в наиболее загрязненных городах – на 4 года [1]. Твердые взвешенные частицы (ТВЧ) в воздухе состоят из множества токсичных загрязнителей (органические виды углерода и алканы, металлы, сульфаты, нитраты и т.д.). ТВЧ обычно подразделяются на частицы с аэродинамическим диаметром до 1 мкм (PM1), 2,5 мкм (PM2,5) и 10 мкм (PM10). В основном частицы PM10 состоят из оксидов и частиц пыли, частицы PM2,5 – из углерода, сульфатов, нитратов и силикатов [2–4].

В результате воздействия ТВЧ на бронхолегочную систему происходит образование активных форм кислорода, формирование окислительного стресса, активация клеточных сигнальных путей, изменения процессов антиоксидантной защиты, что приводит к воспалению и нарушению функционирования дыхательной системы [5]. Чтобы защитить организм человека от негативных воздействий окружающей среды существует множество приспособительных механизмов, одним из которых является высокочувствительная иммунная система, представляющая исключительно сложную многокомпонентную систему из быстро делящихся и покоящихся клеток. Одним из первых барьеров при воздействии факторов окружающей среды является иммунная система, при этом ее чувствительность к техногенным загрязнителям воздушной городской среды различна [5, 6]. Это обуславливает формирование в организме донозологических изменений, что отражается в активации процессов иммунологической реактивности, которые, с одной стороны, являются маркерами неблагополучия условия обитания, а с другой – могут способствовать развитию патологии и утяжелению уже имеющихся заболеваний [7]. Таким образом, иммунная система является критической мишенью для целого ряда техногенных загрязнителей [8–12]. Поэтому выделение триггерных

техногенных факторов и определение критериев их воздействия на иммунную систему позволят проводить лечебно-профилактические мероприятия для снижения риска обострения тяжелых бронхолегочных заболеваний [12, 13].

Целью исследования явилось выявление критериев воздействия триггерных пылевых фракций атмосферного воздуха г. Владивостока (в диапазонах: 0-1, 1-10, 10-50, 50-100, 100-400, 400-700, >700 мкм) на иммунную систему человека при заболеваниях органов дыхания.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования явились фракционный состав ТВЧ в воздушной среде г. Владивостока и иммунная система жителей с бронхолегочной патологией. Загрязнение атмосферы оценивали по аэрозольным взвесям твердых частиц, собранных в виде атмосферных осадков (снега) в жилых районах города, в которых располагаются объекты загрязнения (автомобильные трассы с высоким трафиком, энергетические и промышленные объекты, расположенные в 200-800 м по преобладающей розе ветров). Пылевые взвеси оценивали по процентному содержанию фракций (в диапазонах: 0-1, 1-10, 10-50, 50-100, 100-400, 400-700, >700 мкм) относительно общей массы ТВЧ в пробе [10, 14, 15].

В исследование включено 320 человек, проживающих в районах отбора проб, из них 101 практически здоровые лица, 112 – пациенты с бронхиальной астмой (БА) контролируемого и частично контролируемого течения, легкой и средней степени тяжести, 107 – больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) стабильного течения. Средний возраст пациентов составил $46,5 \pm 4,8$ года. Диагноз БА и ХОБЛ выставлен в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы, Глобальной стратегией диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких и Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации (2013), одобрено этическим комитетом. На проведение обследования от каждого пациента было получено добровольное ин-

формированное согласие. В исследование включались лица, проживающие не менее 5 лет на исследуемой территории, в радиусе 1 км от точки отбора проб. Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов острых инфекционных заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов в фазе обострения, хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации.

Биологическим материалом служила венозная кровь. Определяли 22 параметра иммунной системы: методом проточной цитофлуориметрии на цитометре BD FACSCanto II (USA) определяли параметры клеточного иммунитета ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, $CD19^+$, $CD16^+56^+$); уровень сывороточных цитокинов – фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон γ (IFN- γ), интерлейкины (IL) 4,6,10,17A (BD Cytometric Bead Array, USA). Уровень общего IgE в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом с использованием набора фирмы «Хема Медика» (Россия). Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли с помощью набора Phagotest (BD, USA). Кислородзависимые механизмы бактерицидности нейтрофилов периферической крови оценивали, используя реактивы Burstest (Phagoburst) (BD, USA).

Определение воздействия фракционных взвешенных частиц на иммунную систему обследуемых проводили на основе использования модуля «Множественная корреляция» в программе Statistica 10. Были сформированы межсистемные (человек – среда) матрицы размером 7×22 (фракции пылевых частиц – показатели иммунного статуса), в которых отбирали статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи (r), характеризующие наиболее весомые факторы воздействия на иммунную систему. Определяли показатель активности иммунной реакции (N_p), представленный количеством статистически значимых r ($p < 0,05$) в сформированной матрице.

Для выделения триггерных пылевых фракций определяли покомпонентный показатель ответной реакции $D_n\%$ ($D_n\% = \sum \text{абсолютных величин } r / \sum R \times 100$), который характеризовал отношение суммы статистически значимых связей к полной сумме гипотетически возможных значений в прямоугольной матрице связей (при $R=1,0$). Интегральный показатель $D_{ин}\%$ рассчитывается аналогично $D_n\%$, позволяя выявлять ответную иммунную реакцию на совокупное действие пылевых фракций воздушной среды в различных группах (БА, ХОБЛ, контроль).

Результаты исследования

Проведенные расчеты (табл.) демонстрируют триггерную специфичность и различие диапазонов воздействия пылевых частиц (%) на иммунную систему здоровых лиц и пациентов с бронхолегочной патологией.

Полученные результаты показали различие в количестве факторов воздействия и иммунных ответов на

их влияние по группам обследуемых. Так, пациенты с ХОБЛ наиболее активно реагируют на действие всех пылевых фракций (7 фракций), наименьшее число воздействующих факторов отмечено у лиц с БА (5 фракций). Анализ активности иммунной реакции у больных БА показал наибольший ответ на действие нанопылевых фракций от 0-1 мкм (4 реакции) и 50-100 мкм (5 реакций). У лиц с ХОБЛ максимальная активность также сосредоточена на фракциях от 0-100 мкм. Кроме того, имеется ответ на крупные фракции >100 мкм. В контрольной группе установлена повышенная активность иммунной реакции на более крупные фракции (400-700 мкм).

Анализ покомпонентного показателя $D_n\%$ позволил выявить триггерные показатели. Так, у лиц с БА отмечен максимальный показатель $D_n\% = 0,2; 0,23$ на пылевые фракции 0-1 мкм и 50-100 мкм, соответственно. В группе ХОБЛ показатель $D_n\%$ не превышает 0,19, причем наибольшие показатели $D_n\%$ относятся к факторам от 0 до 100 мкм ($D_n\% = 0,13-0,19$).

Для выделения наиболее уязвимых к пылевому воздействию обследуемых групп использовали интегральные показатели $D_{ин}\%$. В группе пациентов с ХОБЛ установлены максимальные величины ($D_{ин}\% = 0,81$), в группе БА отмечен средний показатель $D_{ин}\% = 0,67$ при $N_p = 13$, у здоровых лиц иммунный ответ наименьший – $D_{ин}\% = 0,53$ при максимальном количестве реакций $N_p = 16$.

При анализе критериев воздействия пылевых фракций на иммунную систему отмечена достаточно четкая тенденция увеличения диапазонов влияния до 59,17% (для фракции 10-50 мкм) у здоровых лиц, далее диапазон для той же фракции отмечается у больных ХОБЛ (34,5%), а у пациентов с БА он максимально снижен до 3,9%.

Обсуждение результатов исследования

Определение характера, интенсивности и критериев пылевого воздействия на иммунный статус, проявляющегося повышением активности или депрессией иммунной реакции, проводилось на основании оценки совокупного отклика показателей на покомпонентное влияние пылевых фракций и выделение интегрального показателя иммунного ответа на загрязнение воздушной среды ТВЧ. Известно, что мелкодисперсная пыль при вдыхании способна длительно задерживаться в глубоких отделах дыхательного тракта [16]. При воздействии ТВЧ происходит локальная активация иммунных клеток бронхолегочной системы, что ведет к трансмиграции этих клеток, высвобождению цитокинов и развитию системного воспаления. Особенно уязвимой к воздействию пылевых фракций является когорта лиц с респираторной патологией [17, 18]. Невозможность быстрого выведения микроразмерных ТВЧ из организма приводит к их накоплению, что может способствовать развитию и прогрессированию бронхолегочной патологии [5, 19, 20].

Таблица

Диапазоны воздействия пылевых фракций атмосферного воздуха на иммунную систему здоровых лиц и пациентов с бронхолегочной патологией, проживающих в г. Владивостоке

БА			ХОБЛ			Контроль		
Диапазоны влияния фракций пыли $M \pm m$ (%)	N_p	$D_{\text{п}} \%$	Диапазоны влияния фракций пыли $M \pm m$ (%)	N_p	$D_{\text{п}} \%$	Диапазоны влияния фракций пыли $M \pm m$ (%)	N_p	$D_{\text{п}} \%$
0-1 1,22-2,23	4	0,2	0-1 1,27-6,12	3	0,18			
1-10 12,32-17,84	1	0,04	1-10 4,28-21,25	2	0,13	1-10 8,01-20,87	2	0,1
10-50 35,36-39,21	2	0,09	10-50 32,43-66,97	2	0,13	10-50 15,5-74,67	2	0,08
50-100 1,63-4,18	5	0,23	50-100 3,14-4,52	3	0,19	50-100 1,82-5,07	3	0,13
			100-400 0,48-0,54	1	0,06	100-400 4,81-13,59	2	0,07
			400-700 0,47-0,59	1	0,06	400-700 0,46-25,3	5	0,19
>700 0,49-0,55	1	0,004	>700 7,76-9,04	1	0,06	>700 0,44-9,23	2	0,08
Кол-во пылевых фракций 5	$\sum N_p$ 13	$D_{\text{ин}} \%$ 0,67	Кол-во пылевых фракций 7	$\sum N_p$ 13	$D_{\text{ин}} \%$ 0,81	Кол-во пылевых фракций 6	$\sum N_p$ 16	$D_{\text{ин}} \%$ 0,53

Согласно полученным результатам, наибольшее патогенное воздействие пылевые фракции оказывают на лиц с ХОБЛ ($D_{\text{ин}} \%=0,81$) и БА ($D_{\text{ин}} \%=0,67$). В группе контроля иммунная система также негативно реагирует на загрязнение воздуха пылью, но с меньшей интенсивностью ($D_{\text{ин}} \%=0,53$). Полученный результат показывает, что пылевое загрязнение атмосферы неблагоприятно для всех исследуемых когорт населения урбанизированной территории.

Анализ влияния всех диапазонов фракционного состава пыли на иммунную систему продемонстрировал наибольшее патогенное действие с преимущественным влиянием нано- и средних фракций (0-500 мкм) в группе лиц с ХОБЛ, что говорит о наибольшей уязвимости иммунной системы при данном заболевании.

Имеются сведения, что пылевое загрязнение атмосферного воздуха играет большую роль в патогенезе астмы, при этом стимулируется формирование атопического компонента и иммунный ответ имеет избирательный характер к отдельным повреждающим агентам окружающей среды [21, 22]. Наибольшее патогенное воздействие на больных БА оказывают нанофракции 0-1 мкм ($N_p=4$, $D_{\text{п}}=0,2\%$), при небольшом их содержании в воздухе (1,22-2,23%), которые прони-

кают глубоко в легкие, нарушают их функционирование, стимулируя высокочувствительную иммунную систему. Фракции в диапазоне 50-100 мкм ($N_p=5$, $D_{\text{п}}=0,23\%$, 1,63-4,18%) также активно действуют на иммунную систему пациентов с БА. Данную зависимость можно объяснить тем, что средние фракции могут травмировать верхние дыхательные пути, формируя иммунный ответ организма [23].

Пылевые фракции воздушной среды формируют наибольший патогенный эффект у лиц с ХОБЛ. Группа с ХОБЛ негативно реагирует на все исследуемые пылевые фракции, однако иммунная реакция также максимальна в диапазонах от 0 до 100 мкм ($N_p=13$, $D_{\text{п}}=0,13-0,19\%$), в то время как в диапазоне >100 мкм $D_{\text{п}} \%$ не превышает 0,6%. Таким образом, пациентов с ХОБЛ можно считать наиболее уязвимой когортой при воздействии ТВЧ воздушной среды.

Контрольная группа также проявляет выраженную активность иммунной реакции ($N_p=16$), реагируя, в основном, на средние и крупные пылевые фракции в диапазоне 400-700 мкм ($N_p=5$). $D_{\text{п}} \%$ составляет 0,19% при общем высоком содержании пылевых частиц в воздушной среде (0,46-74,67%). Однако согласно уровню интегрального иммунного ответа $D_{\text{ин}} (0,53\%)$, здоро-

вые лица гораздо легче переносят пылевое загрязнение воздуха, что указывает на повышение компенсаторно-приспособительных механизмов организма.

Заключение

Анализ корреляционных связей позволил определить интенсивность ответной реакции комплекса иммунных показателей на воздействие различных фракций ТВЧ. В ходе исследования выявлен интегральный и покомпонентный патогенный эффект воздействия пылевых фракций на иммунную систему. Установлено, что пылевые фракции негативно влияют на все исследованные когорты населения г. Владивостока, однако у лиц с заболеваниями органов дыхания отмечается повышенный ответ иммунной системы. Причем больные БА реагируют лишь на отдельные диапазоны пылевых фракций, что указывает на избирательность, возможно ассоциированную с атопическим компонентом заболевания. У пациентов с ХОБЛ патогенное действие на иммунную систему оказывают

пылевые частицы всех диапазонов.

Проведенный анализ позволил выделить критерии воздействия триггерных пылевых фракций атмосферного воздуха г. Владивостока на иммунную систему населения с бронхолегочной патологией, что позволяет прогнозировать формирование и утяжеление экологозависимой бронхолегочной патологии и задействовать комплекс профилактических мероприятий.

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. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Жуйкова Л.Д. Загрязнение городов и здоровье населения (обзор литературы) // Профилактическая медицина. 2016. Т.19, №4. С.60–64. EDN: WMZJLF. <https://doi.org/10.17116/profmed201619460-64>
2. Burnett R., Chen H., Szyszkowicz M., Fann N., Hubbell B., Pope C.A. 3rd, Apte J.S., Brauer M., Cohen A., Weichenthal S., Coggins J., Di Q., Brunekreef B., Frostad J., Lim S.S., Kan H., Walker K.D., Thurston G.D., Hayes R.B. et al. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2018. Vol.115, Iss.38. P.9592–9597. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803222115>. PMID: 30181279; PMCID: PMC6156628.
3. Harrison R.M., Yin J. Particulate matter in the atmosphere: which particle properties are important for its effects on health? // Sci. Total Environ. 2000. Vol.249, Iss.1-3. P.85–101. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00513-6](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00513-6). PMID: 10813449.
4. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Veremchuk L.V., Golokhvast K.S. Assessment of air pollution by small-sized suspended particulate matter in urbanized territories with various technogenic load (on the example of Vladivostok, Russia) // Russian Open Medical Journal. 2019. Vol.8, Iss.3. Article number: e0304. <https://doi.org/10.15275/ru-somj.2019.0304>
5. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V. Mechanism of Response of Alveolar Macrophages in Wistar Rats to the Composition of Atmospheric Suspensions // Atmosphere. 2022. Vol.13, Iss.9. Article number: 1500. <https://doi.org/10.3390/atmos13091500>
6. Кайтмазова Н.К. Динамика показателей иммунитета у детей с обструктивным бронхитом // Современные вопросы биомедицины. 2022. Т.6, №1. EDN: YWBBDM. https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_01_2
7. Потапнев М.П. Как работает иммунная система. Часть I. Механизмы врожденного иммунитета // Здоровоохранение (Минск). 2020. №4(877). С.37–52. EDN: WCPBIU.
8. Барскова Л.С., Виткина Т.И., Веремчук Л.В., Гвозденко Т.А. Оценка влияния состава микрочастиц атмосферного воздуха на окислительно-восстановительный гомеостаз альвеолярных макрофагов // Гигиена и санитария. 2022. Т.101, №9. С.1004–1010. EDN: ADUQKY. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1004-1010>
9. Веремчук Л.В., Виткина Т.И., Минеева Е.Е., Барскова Л.С., Гвозденко Т.А. Метеореакции у лиц с заболеваниями органов дыхания, проживающих в условиях морского климата Владивостока // Гигиена и санитария. 2022. Т.101, №12: С.1438–1442. EDN: BFQBQI. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-12-1438-1442>
10. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of Atmospheric Microparticles on the Development of Oxidative Stress in Healthy City/Industrial Seaport Residents // Oxid. Med. Cell. Longev. 2015. Vol.2015. Article number: 412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>
11. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Nazarenko A.V., Golokhvast K.S., Kuznetsov V.L., Krasnikov D.V., Chaika V.V., Smagin S.V., Tsatsakis A.M., Engin A.B., Karakitsios S.P., Sarigiannis D.A. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers // Food Chem. Toxicol. 2016. Vol.87. P.138–147. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.11.023>

12. Виткина Т.И., Сидлецкая К.А. Диагностические критерии прогрессирования хронической обструктивной болезни лёгких в условиях повышенной техногенной нагрузки // Гигиена и санитария. 2020. Т.99, №2. С.140–144. EDN: GQUKYP. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-2-140-144>
13. Veremchuk L.V., Vitkina T.I., Barskova L.S., Gvozdenko T.A., Mineeva E.E. Estimation of the size distribution of suspended particulate matters in the urban atmospheric surface layer and its influence on bronchopulmonary pathology // Atmosphere. 2021. Vol.12, Iss.8. Article number: 1010. <https://doi.org/10.3390/atmos12081010>
14. Голохваст К.С., Христофорова Н.К., Кикун П.Ф., Гульков А.Н. Гранулометрический и минералогический анализ взвешенных в атмосферном воздухе частиц // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2011. Вып.40. С.94–100. EDN: NUXOLX.
15. Голохваст К.С. Атмосферные взвеси городов Дальнего Востока: монография / отв. ред. Н.К.Христофорова. Владивосток: Дальневост. федерал. ун-т. 2013. 178 с. ISBN: 978-5-7444-3244-7
16. Grzywa-Celińska A, Krusiński A, Milanowski J. 'Smogging kills' - Effects of air pollution on human respiratory system // Ann. Agric. Environ. Med. 2020. Vol.27, Iss.1. P.1–5. <https://doi.org/10.26444/aaem/110477>. PMID: 32208572.
17. Jacquet A. Characterization of Innate Immune Responses to House Dust Mite Allergens: Pitfalls and Limitations // Front. Allergy. 2021. Vol.2. Article number: 662378. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.662378>. PMID: 35386970.
18. Shaw O.M., Sawyer G.M., Hurst R.D., Dinnan H., Martell S. Different immune and functional effects of urban dust and diesel particulate matter inhalation in a mouse model of acute air pollution exposure // Immunol. Cell Biol. 2021. Vol.99, Iss.4. P.419–427. <https://doi.org/10.1111/imcb.12425>. PMID: 33169881.
19. Veremchuk L.V., Yankova V.I., Vitkina T.I., Nazarenko A.V., Golokhvast K.S. Urban air pollution, climate and its impact on asthma morbidity // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2016. Vol.6, Iss.1. P.76–79. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.10.001>
20. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. Impact of atmospheric microparticles and heavy metals on external respiration function of urbanized territory population // Russian Open Medical Journal. 2017. Vol.6, Iss.4. Article number: e0402. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2017.0402>
21. Dunn R.M., Busse P.J., Wechsler M.E. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma // Allergy. 2018. Vol.73, Iss.2. P.284–294. <https://doi.org/10.1111/all.13258>. PMID: 28722758.
22. Nanda A., Baptist A.P., Divekar R., Parikh N., Seggev J.S., Yusin J.S., Nyenhuis S.M. Asthma in the older adult // J. Asthma. 2020. Vol.57, Iss.3. P.241–252. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1565828>. PMID: 30656998.
23. Sun H., Sun C., Xiao W., Sun R. Tissue-resident lymphocytes: from adaptive to innate immunity // Cell. Mol. Immunol. 2019. Vol.16, Iss.3. P.205–215. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0192-y>. PMID: 30635650.

REFERENCES

1. Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N., Zhujkova L.D. [Urban pollution and population health: a review of literature]. *Profilakticheskaya meditsina = The Russian Journal of Preventive Medicine* 2016; 19(4):60–64 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/profmed201619460-64>
2. Burnett R., Chen H., Szyszkowicz M., Fann N., Hubbell B., Pope C.A. 3rd, Apte J.S., Brauer M., Cohen A., Weichenthal S., Coggins J., Di Q., Brunekreef B., Frostad J., Lim S.S., Kan H., Walker K.D., Thurston G.D., Hayes R.B., Lim C.C., Turner M.C., Jerrett M., Krewski D., Gapstur S.M., Diver W.R., Ostro B., Goldberg D., Crouse D.L., Martin R.V., Peters P., Pinault L., Tjepkema M., van Donkelaar A., Villeneuve P.J., Miller A.B., Yin P., Zhou M., Wang L., Janssen N.A.H., Marra M., Atkinson R.W., Tsang H., Quoc Thach T., Cannon J.B., Allen R.T., Hart J.E., Laden F., Cesaroni G., Forastiere F., Weinmayr G., Jaensch A., Nagel G., Concin H., Spadaro J.V. Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2018; 115(38):9592–9597. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803222115>. PMID: 30181279; PMCID: PMC6156628.
3. Harrison R.M., Yin J. Particulate matter in the atmosphere: which particle properties are important for its effects on health? *Sci. Total Environ.* 2000; 249(1-3):85–101. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(99\)00513-6](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(99)00513-6). PMID: 10813449.
4. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Veremchuk L.V., Golokhvast K.S. Assessment of air pollution by small-sized suspended particulate matter in urbanized territories with various technogenic load (on the example of Vladivostok, Russia). *Russian Open Medical Journal* 2019; 8(3):e0304. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0304>
5. Barskova L.S., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Kondratyeva E.V., Veremchuk L.V. Mechanism of Response of Alveolar Macrophages in Wistar Rats to the Composition of Atmospheric Suspensions. *Atmosphere* 2022; 13(9):1500. <https://doi.org/10.3390/atmos13091500>
6. Kajtmazova N.K. [Dynamics of immunity indicators in children with obstructive bronchitis]. *Sovremennye voprosy biomeditsiny = Modern Issues of Biomedicine* 2022; 6(1) (in Russian). https://doi.org/10.51871/2588-0500_2022_06_01_2
7. Potapnev M.P. [How immune system works. Part I. Mechanisms of innate immunity]. *Zdravookhranenie = Healthcare (Minsk)* 2020; (4):37–52 (in Russian).
8. Barskova L.S., Vitkina T.I., Veremchuk L.V., Gvozdenko T.A. [Assessment of the influence of the composition of atmospheric microparticles on redox homeostasis of alveolar macrophages]. *Gigiena i Sanitaria = Hygiene and Sanitation*

2022. 101(9):1004–1010 (in Russian). <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1004-1010>

9. Veremchuk L.V., Vitkina T.I., Mineeva E.E., Barskova L.S., Gvozdenko T.A. [Weather reactions in persons with respiratory diseases who lives in conditions of the marine climate of Vladivostok]. *Gigiena i Sanitaria = Hygiene and Sanitation* 2022; 101(12):1438–1442 (in Russian). <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-12-1438-1442>

10. Golokhvast K., Vitkina T., Gvozdenko T., Kolosov V., Yankova V., Kondratieva E., Gorkavaya A., Nazarenko A., Chaika V., Romanova T., Karabtsov A., Perelman J., Kiku P., Tsatsakis A. Impact of Atmospheric Microparticles on the Development of Oxidative Stress in Healthy City/Industrial Seaport Residents. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015; 2015:412173. <https://doi.org/10.1155/2015/412173>

11. Vitkina T.I., Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Nazarenko A.V., Golokhvast K.S., Kuznetsov V.L., Krasnikov D.V., Chaika V.V., Smagin S.V., Tsatsakis A.M., Engin A.B., Karakitsios S.P., Sarigiannis D.A. The impact of multi-walled carbon nanotubes with different amount of metallic impurities on immunometabolic parameters in healthy volunteers. *Food Chem. Toxicol.* 2016; 87:138–147. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.11.023>

12. Vitkina T.I., Sidletskaia K.A. [Diagnostic criteria for the progression of the chronic obstructive pulmonary disease under a high technogenic load]. *Gigiena i Sanitaria = Hygiene and Sanitation* 2020; 99(2):140–144 (in Russian). <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-2-140-144>

13. Veremchuk L.V., Vitkina T.I., Barskova L.S., Gvozdenko T.A., Mineeva E.E. Estimation of the size distribution of suspended particulate matters in the urban atmospheric surface layer and its influence on bronchopulmonary pathology. *Atmosphere* 2021; 12(8):1010. <https://doi.org/10.3390/atmos12081010>

14. Golokhvast K.S., Khristoforova N.K., Kiku P.F., Gul'kov A.N. Granulometric and mineralogic analysis of suspended particles in the air. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2011; (40):94–100 (in Russian).

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

16. Grzywa-Celińska A., Krusiński A., Milanowski J. 'Smoging kills' - Effects of air pollution on human respiratory system. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2020; 27(1):1–5. <https://doi.org/10.26444/aaem/110477>. PMID: 32208572.

17. Jacquet A. Characterization of Innate Immune Responses to House Dust Mite Allergens: Pitfalls and Limitations. *Front. Allergy* 2021; 2:662378. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.662378>. PMID: 35386970.

18. Shaw O.M., Sawyer G.M., Hurst R.D., Dinnan H., Martell S. Different immune and functional effects of urban dust and diesel particulate matter inhalation in a mouse model of acute air pollution exposure. *Immunol. Cell Biol.* 2021; 99(4):419–427. <https://doi.org/10.1111/imcb.12425>. PMID: 33169881.

19. Veremchuk L.V., Yankova V.I., Vitkina T.I., Nazarenko A.V., Golokhvast K.S. Urban air pollution, climate and its impact on asthma morbidity. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2016; 6(1):76–79. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.10.001>

20. Veremchuk L.V., Mineeva E.E., Vitkina T.I., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S. Impact of atmospheric microparticles and heavy metals on external respiration function of urbanized territory population. *Russian Open Medical Journal* 2017; 6(4):e0402. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2017.0402>

21. Dunn R.M., Busse P.J., Wechsler M.E. Asthma in the elderly and late-onset adult asthma. *Allergy* 2018; 73(2):284–294. <https://doi.org/10.1111/all.13258>. PMID: 28722758.

22. Nanda A., Baptist A.P., Divekar R., Parikh N., Seggev J.S., Yusin J.S., Nyenhuis S.M. Asthma in the older adult. *J. Asthma* 2020; 57(3):241–252. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1565828>. PMID: 30656998.

23. Sun H., Sun C., Xiao W., Sun R. Tissue-resident lymphocytes: from adaptive to innate immunity. *Cell. Mol. Immunol.* 2019; 16(3):205–215. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0192-y>. PMID: 30635650.

Информация об авторах:

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории 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

Людмила Васильевна Веремчук, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории 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: veremchuk_lv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6372-6560>

Author information:

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

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

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

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

*Поступила 17.02.2023
Принята к печати 02.03.2023*

*Received February 17, 2023
Accepted March 02, 2023*

УДК 616.24-008.811.6-036.12:612.116.2]612.351.5

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-35-40

ИЗМЕНЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ВИТАМИН-B12-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ

А.Н.Жекотов¹, В.Н.Котельников^{1,3}, Б.И.Гельцер²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет», Школа Медицины, 690920, г. Владивосток, о. Русский,
пос. Аякс, 10

³Дальневосточный филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный
научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской
Федерации, 690080, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100 Д

РЕЗЮМЕ. Введение. Измененная гемодинамика в печени ассоциируется с облигатным проявлением гипоксического стресса, влияющего на функциональный статус больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), что важно учитывать у лиц с коморбидной патологией. **Цель.** Изучение особенностей печеночного кровотока у больных ХОБЛ с витамин-B12-дефицитной анемией. **Материалы и методы.** Проведено обследование 58 больных ХОБЛ, средний возраст составил 50,1±3,5 лет, анамнез курения 21,6±2,1 пачка/лет. Пациенты были разделены на две группы: в 1 группу вошли 30 больных ХОБЛ без анемии, во 2 группу 28 больных с сопутствующей витамин-B12-дефицитной анемией. **Результаты.** Установлено, что во 2 группе больных отмечалось снижение на 13,8% соотношения линейной скорости портального потока и диаметра воротной вены (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), что ассоциируется с «застойными» явлениями кровотока в печени. При этом функциональные показатели кровотока в гепатальном бассейне кровеносного русла у больных 1 группы практически не отличались от показателей здоровых лиц (Mann-Whitney U Test, $p=0,1$). **Заключение.** Наличие витамин-B12-дефицитной анемии у больных ХОБЛ инициирует неблагоприятные изменения показателей кровотока в печени, что следует учитывать при стратификации риска данной категории больных.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, печеночная гемодинамика, витамин-B12-дефицитная анемия.

CHANGES IN HEPATIC BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH COMORBIDITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND VITAMIN B12 DEFICIENCY ANEMIA

A.N.Zhekotov¹, V.N. Kotelnikov^{1,3}, B.I.Geltser²

¹Pacific State Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

²Far Eastern Federal University, School of Medicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Russky Island,
Vladivostok, 690920, Russian Federation

³Far Eastern Branch of Research and Testing Institute of Military Medicine, 100D Borisenko Str., Vladivostok, 690080,
Russian Federation

Контактная информация

Андрей Николаевич Жекотов, преподаватель кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2. E-mail: bzd_tgmu@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Andrey N. Zhekotov, Assistant of the Department of Disaster Medicine and Life Safety, Pacific Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation. E-mail: bzd_tgmu@mail.ru

Для цитирования:

Жекотов А.Н., Котельников В.Н., Гельцер Б.И. Изменение печеночного кровотока у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и витамин-B12-дефицитной анемии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.35–40. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-35-40

For citation:

Zhekotov A.N., Kotelnikov V.N., Geltser B.I. Changes in hepatic blood flow in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and vitamin B12 deficiency anemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):35–40 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-35-40

SUMMARY. Introduction. Altered hemodynamics in the liver is associated with an obligate manifestation of hypoxic stress that affects the functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is important to consider in patients with comorbid pathology. **Aim.** The study of the characteristics of hepatic blood flow in patients with COPD with vitamin B12 deficiency anemia. **Materials and methods.** 58 patients with COPD were examined, mean age was 50.1 ± 3.5 years, smoking history was 21.6 ± 2.1 pack/years. The patients were divided into two groups: group 1 included 30 COPD patients without anemia, group 2 included 28 patients with concomitant vitamin B12 deficiency anemia. **Results.** It was found that in the 2nd group of patients there was a decrease by 13.8% in the ratio of the linear velocity of the portal flow and the diameter of the portal vein (Wilcoxon T-test, $p=0.01$), which is associated with “stagnant” phenomena of blood flow in the liver. At the same time, the functional parameters of blood flow in the hepatic pool of the bloodstream in patients of group 1 practically did not differ from those of healthy individuals (Mann-Whitney U Test, $p=0.1$). **Conclusion.** The presence of vitamin B12 deficiency anemia in patients with COPD initiates adverse changes in liver blood flow, which should be taken into account when stratifying the risk of this category of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hepatic hemodynamics, vitamin B12 deficiency anemia.

Известно, что коморбидная патология в клинической практике представляет собой наиболее сложную область, как при проведении диагностического поиска, так и определении тактики лечения больных [1]. При этом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших причин смертности населения во всём мире. По данным Российского респираторного общества, в стране регистрируется более 19 млн больных ХОБЛ. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек [2, 3].

Одним из основных патофизиологических механизмов при ХОБЛ является формирование и дальнейшее усиление респираторной гипоксии, приводящей к снижению насыщения и содержания кислородом артериальной крови, развивается артериальная гипоксемия [4]. В основе развития данного синдрома лежит длительный воспалительный процесс в бронхиальном дереве, инициирующий прогрессирующее уменьшение жизненной емкости легких, альвеолярной вентиляции, сокращение диффузионной поверхности легких. При эффективном включении компенсаторных механизмов, направленных на сохранение нормального напряжения, насыщения и содержания кислорода в артериальной крови, респираторная гипоксия компенсируется [5]. После истощения этих механизмов развивается циркуляторная гипоксия, далее – тканевая гипоксия.

Коморбидность ХОБЛ и витамин-В12-дефицитной анемии (ВБДА) периодически встречается в клинике внутренних болезней. Сочетание этих заболеваний усугубляет общую гипоксию, суммируя к респираторному механизму гемический (кровяной) тип гипоксии, возникающий в результате уменьшения эффективной кислородной емкости крови и, следовательно, ее кислород-транспортирующей функции [6]. Главными патофизиологическими звеньями снижения кислородной емкости крови являются уменьшение содержания гемоглобина в единице объема крови и в полном объеме вследствие ВБДА, обуславливающей нарушение костномозгового кроветворения.

В последнее время появились единичные сообщения о глубоких изменениях паренхимы печени при ВБДА [7], что объясняется митохондриальной недостаточностью гепатоцитов, возникающей при недостатке

витамина В12 [8]. Одновременно наступает гипоксия гепатоцитов и нарушение гуморальной регуляции гомеостаза организма на фоне циркуляторных расстройств регионального кровотока печени.

Целью исследования явилось изучение особенностей печеночного кровотока у больных ХОБЛ с витамин-В12-дефицитной анемией.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 68 пациентов с ХОБЛ, преимущественно мужчин (88,4%). Средний возраст больных составил $51,9 \pm 3,5$ лет, анамнез курения – $21,6 \pm 2,9$ пачка/лет. Все пациенты были разделены на две группы: в группу 1 вошли 30 больных ХОБЛ без анемии, в группу 2 вошли 28 пациентов с ВБДА легкой (38%), средней (50%) и тяжелой (12%) степенью тяжести, длительностью течения $5,2 \pm 0,5$ лет. Диагностику ХОБЛ осуществляли с учетом критериев постановки диагноза рабочей группы GOLD [2] и Федеральных клинических рекомендаций ХОБЛ [3]. Диагноз ВБДА был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями 2020 г. на основании характерной клинической картины (сочетание признаков анемического синдрома, поражения желудочно-кишечного тракта и признаков фуникулярного миелоза) и лабораторных данных (анемия гиперхромного характера, макроцитоз, мегалоцитоз эритроцитов, мегалобластический тип кроветворения). Миелограмма исследовалась в 100% случаев [9]. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых лиц.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с международными и федеральными правилами клинической практики и одобрения Комитета по биомедицинской этике Тихоокеанского государственного медицинского университета. Все пациенты и здоровые лица подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, им проводилось полное клинико-лабораторное и инструментальное исследование.

Региональный кровоток в печени определялся при УЗИ доплерографическим методом с использованием импульсно- и постоянно-волнового режимов с регистрацией кривой смещения доплеровского спектра ча-

стот синхронно с мониторным отведением ЭКГ, цветового и энергетического картирования по общепринятой методике [10]. Регистрировались следующие показатели: диаметр воротной вены (ДВВ); площадь сечения воротной вены (ПСВВ); максимальная ($V_{\max}$), средняя и минимальная линейная скорости потока. Также в формате кардиосовместимой доплерографии рассчитывались: индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин ($\text{ИОКВВ} = 1,055 \cdot \text{ПСВВ} \cdot V_{\max} \cdot 60 / \text{площадь поверхности тела}$); «индекс застоя» – отношение линейной скорости потока к диаметру воротной вены ($V_{\max}/\text{ДВВ}$), объем венозного возврата (VoBV), отношение $\text{VoBV} \%$ к минутному объему сердца (МОС).

Тип центральной гемодинамики оценивали методом ЭхоКГ с помощью соотношения индексов удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС) в обоих кругах кровообращения и ударных индексов (УИ) левого и правого желудочков по данным постоянно-волновой доплерографии. Выделяли: нормокинетический тип со значением УИ 33–45 мл/м²; гиперкинетический тип – УИ более 45 мл/м²; гипокинетический тип – УИ менее 33 мл/м².

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

Полученные результаты и их статистическая обработка проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 7.0. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и критерия согласия Пирсона χ^2 . Анализ данных выполнялся с помощью описательных статистик: M_e ; 95% доверительный интервал; показатели средней выборки; математической ошибки средней выборки. Межгрупповой сравнительный анализ проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Показатель взаимосвязи между исследованными критериями для количественных данных, рассчитывался с использованием коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении УЗИ с доплерографией в импульсном режиме и цветовом доплеровским картированием портального кровообращения у больных с коморбидной патологией по сравнению, как со здоровыми лицами, так и больными ХОБЛ выявлено определенное своеобразие в изменении показателей печеночной гемодинамики (табл.).

Таблица

Показатели гемодинамики в исследуемых группах

Показатель	Контроль	ХОБЛ	ХОБЛ и ВБДА	P-value
	1	2	3	
$V_{\max}$, см/с	14,9 (13,1; 15,2)	15,2 (14,5; 15,9)	12,1 (11,2; 13,0)	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,04$
ДВВ, мм	8,7 (8,1; 9,0)	9,4 (8,5; 10,1)	7,4 (6,8; 8,0)	$p_{1-2}=0,12$ $p_{1-3}=0,05$ $p_{2-3}=0,01$
Индекс застоя	2,9 (2,7; 3,0)	3,1 (2,8; 3,4)	3,9 (3,7; 4,1)	$p_{1-2}=0,24$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,04$
ИОКВВ, мл/мин*м ²	356,4 (339,2; 369,5)	312,5 (293,1; 328,6)	264,8 (351,1; 278,5)	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,04$
$\text{VoBV}\%/\text{МОС}$	14,3 (13,9; 14,7)	14,5 (13,6; 15,4)	11,9 (11,1; 12,7)	$p_{1-2}=0,18$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,01$
УПСС, у.е.	30,2 (29,4; 30,1)	29,8 (28,1; 30,8)	38,5 (26,2; 40,8)	$p_{1-2}=0,16$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,01$

Примечание: $V_{\max}$ – максимальная линейная скорость кровотока в воротной вене, ДВВ – диаметр воротной вены, ИОКВВ – индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин, $\text{VoBV}\%/\text{МОС}$ – объем воротного возврата, выраженный в процентах к минутному объему сердца, УПСС – удельное периферическое сосудистое сопротивление.

Из таблицы видно, что у больных ХОБЛ с ВБДА максимальная линейная скорость кровотока в воротной вене умеренно (на 23,1%; Т-критерий Вилкоксона, $p=0,03$) снижалась, а при изолированной ХОБЛ находилась на уровне контрольной группы. При визуализации воротной вены обращает внимание изменение геометрического профиля её поперечного сечения с овального в контрольной группе на округлый у большинства пациентов (82%) с коморбидной патологией. Одновременно диаметр воротной вены при ХОБЛ незначительно увеличивался и достоверно уменьшился при сочетании ХОБЛ с ВБДА. Вектор изменений индекса объемного кровотока в воротной вене при ХОБЛ был однонаправленным в обеих группах. Однако при изолированном течении ХОБЛ уменьшение показателя ограничивалось тенденцией, а коморбидное течение заболевания сопровождалось достоверным сокращением величины данного индекса на 34,6% (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$). При этом величина индекса «застоя» крови в печени, отражающая соотношение линейной скорости портального потока и диаметра воротной вены, характеризовалась обратной направленностью в исследованных группах. Так, при изолированной ХОБЛ зарегистрирован незначительный прирост его величины, а в группе ХОБЛ с ВБДА достоверное (25,6%; Т-критерий Вилкоксона, $p=0,03$) увеличение. Известно, что при непродолжительном анамнезе ВБДА в ряде случаев регистрируется феномен «гипердинамического синдрома» в печеночном бассейне кровеносного русла [6, 8]. Как видно из полученных данных, для оценки регионального кровотока наиболее информативным был «индекс застоя в печени», рассчитанный как соотношение линейной скорости портального потока и диаметра воротной вены. Одновременно имели место случаи, указывающие на глубокие изменения паренхимы печени, даже при коротком анамнезе заболевания, что до недавнего времени объяснялись только ролью витамина в качестве кофермента [9]. Однако было установлено, что витамин В12 способствует поддержанию в митохондриях печени постоянного уровня главных фракций фосфолипидов – фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина и кардиолипина, необходимых для обеспечения нормальных физико-химических свойств функционирующей мембраны. При этом для поддержания гомеостаза в биологических системах содержание фосфолипидов является одним из главных условий обеспечения нормального физиологического статуса, что в условиях хронического воспаления, ассоциированного с ХОБЛ, значительно затруднено [4].

При сопоставлении показателей центральной гемодинамики и регионального кровообращения в печени зарегистрировано снижение объемного кровотока в воротной вене, нормированного на поверхность тела у пациентов с коморбидной патологией, как по сравнению с контролем (на 34,6%; Т-критерий Вилкоксона, $p=0,01$), так и больными с изолированной ХОБЛ

(15,3%; Т-критерий Вилкоксона, $p=0,02$). У лиц контрольной группы с неопределенным и нормокинетическим типами кровообращения отмечено полное совпадение кровотока в бассейне общей печеночной артерии. Анализ коэффициента, отражающего отношение объемного воротного возврата к минутному объему сердца показал, что при изолированной ХОБЛ относительный портальный поток незначительно возрастал по сравнению со здоровыми лицами, что может быть ассоциировано с компенсаторной реакцией организма. Однако коморбидное течение ХОБЛ с ВБДА сопровождалось снижением портального венозного притока к печени на 20,2% (Т-критерий Вилкоксона, $p=0,04$). Одновременно в данной группе выявлено нарастание периферического сосудистого сопротивления, что свидетельствует об ухудшении печеночной гемодинамики на фоне анемии. В группе изолированной ХОБЛ данные показатели достоверно не отличались от показателей здоровых лиц (Mann-Whitney U Test, $p=0,1$).

Таким образом, у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ВБДА происходило достоверное снижение кровотока в печени. Причина этого является нарушение регионального циркуляторного гомеостаза и формирование «застоя», а также повышение давления на фоне спазма сосудов в системе портального кровообращения. У пациентов с изолированной ХОБЛ кровообращение в печеночном бассейне изменялось незначительно.

Проведенный корреляционный анализ показал, что существует тесная взаимосвязь между региональным кровотоком в печени, с одной стороны, и показателями функции сердца – с другой. Так, величина максимальной линейной скорости в воротной вене тесно коррелировала с сердечным индексом левого желудочка ($r=0,79$; $p=0,0011$), а также типом центральной гемодинамики ($r=0,75$; $p=0,0014$). Кроме того, установлено, что для изолированной ХОБЛ характерны нормокинетический ($r=0,72$; $p=0,04$) и гиперкинетический ($r=0,78$; $p=0,03$) типы центральной гемодинамики, а при коморбидной ХОБЛ с ВБДА – гипокинетический ($r=0,69$; $p=0,04$).

Выводы

1. У пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ВБДА региональный кровоток в печени ассоциировался с застойными явлениями в тканях органа: удельное периферическое сосудистое сопротивление возрастало, а объем венозного возврата снижался.

2. У больных изолированной ХОБЛ циркуляторный гомеостаз остался компенсированным, и показатели печеночной гемодинамики были в пределах физиологической нормы.

3. Оценка показателей гемодинамики печени при коморбидном течении ХОБЛ существенно расширяет спектр диагностических возможностей в клинической практике и может быть резервом повышения эффек-

тивности терапии данной группы пациентов за счет персонализированного подхода.

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

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта FZNS-2023-0010 Госзадания ДВФУ

Funding Sources

The work was under the sponsorship of the project FZNS-2023-0010 FEFU State Assignments

ЛИТЕРАТУРА

1. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н., Заяц Ю.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и цереброваскулярные заболевания: структурно-функциональные и клинические аспекты коморбидности // Терапевтический архив. 2018. Т.90, №3. С.81–88. EDN: YTPVFM. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890381-88>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. URL: <https://goldcopd.org>
3. 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/>
4. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Кожанов А.Г. Респираторно-мышечная дисфункция дыхательной мускулатуры и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение // Тихоокеанский медицинский журнал. 2022. Т.87, №1. С.17–25. EDN: LOVSUI. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-17-25>
5. Авдеев С.Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16(2):75–82. EDN: ZIZXKP. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82>
6. Жусина Ю.Г., Будневский А.В., Феськова А.А., Овсянников Е.С. О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии. Пульмонология. 2018/ Т.28, №6. С.730–735. EDN: ZAHNAD. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735>
7. Gao X., Lindqvist A., Sandberg M., Groop L., Wierup N., Jansson L. Effects of GIP on regional blood flow during normoglycemia and hyperglycemia in anesthetized rats // Physiol. Rep. 2018. Vol.6, Iss.8. Article number: e13685. <https://doi.org/10.14814/phy2.13685>
8. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation // J. Inherit. Metab. Dis. 2019. Vol.42, Iss.4. P.673–685. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>
9. Клинические рекомендации: Витамин В12-дефицитная анемия (утв. Минздравом России). М.: 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536_2
10. Функциональная диагностика: национальное руководство / под ред. Н.Ф.Берестень, В.А.Сандрикова, С.И.Федоровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019: 784 с. ISBN: 978-5-9704-4242-5.

REFERENCES

1. Geltser B.I., Kurpatov I.G., Kotelnikov V.N., Zayats Y.V. [Chronic obstructive pulmonary disease and cerebrovascular diseases: functional and clinical aspect of comorbidity]. *Terapevticheskii arkhiv* 2018; 90(3):81–88 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/terarkh201890381-88>
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2017. Available at: <https://goldcopd.org>
3. [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/>
4. Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Kozhanov A.G. [Respiratory and muscular dysfunction of the respiratory muscles and chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiological relationships and clinical significance]. *Pacific Medical Journal* 2022; (1):17–25 (in Russian). <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-1-17-25>
5. Avdeev S.N. [Pathologic physiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2019; 16(2):75–82 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-2-75-82>
6. Zhulina Yu.G., Budnevskiy A.V., Fes'kova A.A., Ovsyannikov E.S. [About relationship between chronic obstructive pulmonary disease and anemia]. *Pulmonologiya* 2018; 28(6):730–735 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735>
7. Gao X., Lindqvist A., Sandberg M., Groop L., Wierup N., Jansson L. Effects of GIP on regional blood flow during normoglycemia and hyperglycemia in anesthetized rats. *Physiol. Rep.* 2018; 6(8):e13685.

<https://doi.org/10.14814/phy2.13685>

8. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019; 42(4):673–685. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>

9. [Vitamin B12 deficiency anemia. Clinical Guidelines]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536_2

10. Beresten N.F., Sandrikov V.A., Fedorova S.I., editors. [Functional Diagnostics. National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-4242-5.

Информация об авторах:

Андрей Николаевич Жекотов, преподаватель кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1490-8277>; e-mail: bzd_tgmu@mail.ru

Владимир Николаевич Котельников, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; начальник Дальневосточного филиала Государственного научно-исследовательского института военной медицины; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>; e-mail: bzd_tgmu@mail.ru

Борис Израйлевич Гельцер, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора по науке Школы биомедицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Author information:

Andrey N. Zhekotov, Assistant of the Department of Disaster Medicine and Life Safety, Pacific Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1490-8277>; e-mail: bzd_tgmu@mail.ru

Vladimir N. Kotelnikov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Disaster Medicine and Life Safety, Pacific Medical University; Head of the Research and Testing Institute of Military Medicine; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5830-1322>; e-mail: bzd_tgmu@mail.ru

Boris I. Geltser, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Deputy Scientific Director of the School of Medicine, Far Eastern Federal University; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Поступила 15.02.2023
Принята к печати 03.03.2023

Received February 15, 2023
Accepted March 03, 2023

УДК 575.167+612.2(571.65)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-41-49

ВАРИАНТЫ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *NOS3* И ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЖИТЕЛЕЙ-СЕВЕРЯН

И.Н.Безменова, С.И.Вдовенко, И.В.Аверьянова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика»
Дальневосточного отделения Российской академии наук, 685000, г. Магадан, пр-т К.Маркса, 24

РЕЗЮМЕ. Введение. Изучение полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы окиси азота представляет достаточный интерес для понимания генетических основ перестроек дыхательной системы, в том числе при адаптации к условиям Севера. **Цель.** Изучение частоты встречаемости полиморфизма -786 T>C (rs2070744) гена *NOS3* и его взаимосвязи с показателями функции внешнего дыхания у жителей-северян. **Материалы и методы.** В сплошном поперечном исследовании приняли участие 125 добровольцев-мужчин из числа европеоидного населения Магаданской области. Средний возраст обследуемых составил 41,4±1,3 года. Проведено SNP-тестирование полиморфизма -786 T>C (rs2070744) гена *NOS3* методом полимеразной цепной реакции, оценены основные показатели функции внешнего дыхания в открытой системе по принципу «объем-поток» с помощью компьютерного спироанализатора КМ-АР-01 «Диамант-С» (Россия), изучен ряд показателей variability сердечного ритма при помощи комплекса «Варикард». **Результаты.** В обследуемой выборке жителей-северян распределение частот аллелей и генотипов локуса *NOS3* соответствовало закону равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2=0,13$; $p=0,714$). Частота аллеля *NOS3*Т* составила 64,57%, концентрация аллеля *NOS3*С* – 35,43%. В популяции мужчин-северян было установлено следующее распределение генотипов: -786 ТТ – 41,96%, -786 ТС – 45,76% и -786 СС – 12,28%. Полученные результаты анализа показателей функции внешнего дыхания свидетельствуют, что наибольшие отклонения объемно-скоростных показателей ($\text{СОС}_{25-75} 84\pm 1,2\%$) характерны для мужчин-северян, в генотипе которых отсутствует полиморфизм -786T>C (rs2070744) *NOS3* (группа обследуемых с генотипом ТТ) относительно лиц – носителей минорного аллеля *NOS3*С* (генотипы ТС+СС – $\text{СОС}_{25-75} 94\pm 2,1\%$). Кроме того, результаты обследования показателей variability кардиоритма свидетельствуют о преобладании парасимпатического звена вегетативной нервной системы в этой же группе. **Заключение.** Проведенные исследования позволили установить, что обследуемые мужчины, в генотипе которых отсутствует аллель *NOS3*С* (гомозиготы ТТ), характеризуются сниженными величинами объемно-скоростных показателей внешнего дыхания, наблюдаемыми на фоне преобладания парасимпатического звена в регуляции кардиоритма, что может свидетельствовать о компенсаторно-приспособительных механизмах, направленных на перестройку функции внешнего дыхания при адаптации к экстремальным климатическим факторам Севера. Поэтому можно предположить, что генотип ТТ имеет селективное преимущество при холодовой адаптации и, следовательно, жителей-северян с генотипом ТТ можно отнести к наиболее адаптированной для проживания в условиях Севера группе.

Ключевые слова: функция внешнего дыхания, variability сердечного ритма, *NOS3*, жители Севера.

VARIANTS OF *NOS3* GENE POLYMORPHISM AND LUNG FUNCTION FEATURES IN NORTHERNERS

I.N.Bezmenova, S.I.Vdovenko, I.V.Averyanova

Scientific Research Center “Arktika”, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (SRC “Arktika” FEB RAS), 24 Karl Marx Str., Magadan, 685000, Russian Federation

Контактная информация

Сергей Игоревич Вдовенко, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук (НИЦ «Арктика» ДВО РАН), 685000, Россия, г. Магадан, пр-т К.Маркса, 24. E-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Sergei I. Vdovenko, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika” (SRC “Arktika” FEB RAS), 24 Karl Marx Str., Magadan, 685000, Russian Federation. E-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Для цитирования:

Безменова И.Н., Вдовенко С.И., Аверьянова И.В. Варианты полиморфизма гена *NOS3* и показатели функции внешнего дыхания у жителей-северян // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.41–49. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-41-49

For citation:

Bezmenova I.N., Vdovenko S.I., Averyanova I.V. Variants of *NOS3* gene polymorphism and lung function features in northerners. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):41–49 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-41-49

SUMMARY. Introduction. The study on polymorphic variants of the gene of endothelial nitric oxide synthase is important for understanding the genetic basis of the respiration system readjustments, particularly at adaptation to the North conditions. **Aim.** This research explored the occurrence of -786 T>S (rs2070744) polymorphism in the *NOS3* gene and its correlations with indicators of the lung function in northern residents. **Materials and methods.** One hundred and twenty-five male volunteers, Caucasian by ethnicity of the Magadan Region, participated in continuous cross-sectional study. The mean age of the subjects was 41.4 ± 1.3 yrs. The examinees underwent SNP testing of the -786 T>S (rs2070744) polymorphism of the *NOS3* gene by polymerase chain reaction. Lung function flow-volume indicators was assessed using a spirometer KM-AR-01 Diamant-S (Russia), and a series of heart rate variability indicators were analyzed with the Varicard complex. **Results.** In the surveyed selection of northerners, the distribution of frequencies of alleles and genotypes of the *NOS3* locus corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium law ($\chi^2=0.13$; $p=0.714$). The *NOS3* allele*T frequency was 64.57%, the *NOS3**C allele concentration was 35.43%. The following genotype picture was observed in the examined male Northerners: -786 TT – 41.96%, -786 TC – 45.76%, and -786 CC – 12.28%. The analysis of the lung function revealed the worst impairments in volume-velocity variables ($MEF_{25-75} 84 \pm 1.2\%$) which were characteristic of those northern men (a group of subjects with the TT genotype) who did not have -786T >C (rs2070744) polymorphism of the *NOS3* gene in their genotype as compared to the minor allele carriers (TT+CC genotype – $MEF_{25-75} 94 \pm 2.1\%$). In addition, heart rate variability indicators showed the parasympathetic link of the autonomic nervous system that prevailed in the same group. **Conclusion.** The studies allowed for the finding of reduced values of volume-velocity indices of the lung function in those male subjects whose genotype had no *NOS3* allele*C (TT homozygotes). The findings were observed along with the prevailing parasympathetic link in the heart rate regulation, which may indicate compensatory adaptive mechanisms aimed at optimizing the lung function when adapting to the extreme climatic factors of the North. Therefore, we can assume that the TT genotype appears to be a selective advantage at adaptation to the cold. Following on from this, the TT genotype Northerners can be considered to be the most adapted for living in the conditions of the North.

Key words: lung function, heart rate variability, *NOS3*, residents of the North.

Оксид азота (NO) является широко распространенным свободным радикалом, который выполняет ряд функций в организме человека [1]. Влияние NO, выступающего универсальным биологическим медиатором и ключевым звеном в регуляции функции легких, сложно переоценить [2]. Выработка NO в дыхательной системе возникает в результате окисления L-аргинина до L-цитрулина с помощью нескольких изоформ синтазы, две из которых являются конститутивными, то есть эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS). Активность nNOS в неадренергических нехолинергических нервах вызывает расслабление бронхиальных мышц и предотвращает бронхиальную обструкцию [3]. Оксид азота участвует в регуляции тонуса сосудистого русла, а также гладкой мускулатуры дыхательных путей, где является основным посредником для нейронного расслабления мышц [4]. Основное его количество синтезируется в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей [5]. Примечательно, что плотность нервных волокон, продуцирующих NO-синтазу, уменьшается от трахеи к дистальным бронхиолам. Как следствие, нервно-мышечная бронходилатация ослабевает с уменьшением калибра дыхательных путей [4].

В гене *NOS3*, кодирующем синтез эндотелиальной окиси азота, выявлено 11 полиморфизмов, одним из наиболее изученных является полиморфизм в зоне промотора -786T>C (rs2070744) [6]. В работе А.В.Шаханова и О.М.Уряшева показано, что уровень метаболитов оксида азота в крови ассоциирован с полиморфизмом -786T>C (rs2070744) *NOS3*, при этом наличие С-аллеля сопровождается более низкими показателями по сравнению с Т-аллелем [7]. По данным J.P.Casas et al. [8] мутация -786T>C в промоторной области (аллель *NOS3**C) оказывает сайленсерное

влияние на экспрессию гена, приводя к более низкому уровню мРНК *NOS3* и сывороточного показателя нитратов/нитритов. Аналогичные результаты получены при исследовании 170 здоровых юношей, постоянно проживающих в условиях Европейского Севера, у которых в группе с генотипом CC выявлена наиболее низкая концентрация NO в сыворотке крови [9].

Несмотря на то, что в обычных условиях NO оказывает благотворное воздействие, регулируя различные биологические процессы, связанные с функцией дыхательных путей, поддерживая гомеостаз легких, нарушение регуляции концентрации NO имеет патологические последствия и способствует различным бронхолегочным заболеваниям [10]. Показано, что синтез NO в эндотелии регулирует периферическое сопротивление, артериальное давление и распределение кровотока в сосудистой сети [11], при этом нарушение его выработки способствует развитию артериальной гипертензии и формированию эндотелиальной дисфункции [12]. Кроме того, в настоящее время NO рассматривается и как регулятор тонуса и просвета дыхательных путей [13].

Поэтому изучение полиморфных вариантов *NOS3* представляет достаточный интерес для понимания генетических основ перестроек дыхательной системы, в том числе при адаптации к условиям Севера. Исходя из этого, целью настоящего исследования стало изучение частоты встречаемости полиморфизма -786 T>C (rs2070744) *NOS3* и его взаимосвязи с показателями функции внешнего дыхания у жителей-северян.

Материалы и методы исследования

Для поставленной цели была проанализирована выборка, состоящая из 125 добровольцев-мужчин из

числа европеоидного населения Магаданской области. Критерии включения в группу исследуемых лиц: условно здоровые, неродственные мужчины, проживающие или рожденные на территории Магаданской области. Критериями исключения из обследований служили наличие подтвержденных хронических или инфекционных заболеваний. Формирование выборок осуществлялось сплошным методом. Средний возраст обследуемых лиц составил $41,4 \pm 1,3$ года.

Для оценки функции внешнего дыхания применяли метод спирометрии, с использованием которого регистрировали показатели в открытой системе по принципу «поток-объем» с помощью компьютерного спироанализатора КМ-АР-01 «Диамант-С» (Россия). Должные величины рассчитывали с помощью методики Р.Ф.Клемента и соавт. [14] – общепринятого в Российской Федерации стандарта оценки спирографических проб. Анализировали следующие показатели: время выполнения спокойного ($T_{\text{ЖЕЛ}}$) и форсированного выдоха ($T_{\text{ФЖЕЛ}}$); жизненная (ЖЕЛ) и форсированная жизненная ёмкость лёгких легких (ФЖЕЛ); пиковая объемная скорость (ПОС); объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁); мгновенные объемные скорости на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС_{25} , МОС_{50} , МОС_{75}); средняя объемная скорость (СОС_{25-75}), а также индексы бронхообструкции – Тиффно (ИТ) и Генслера (ИГ).

Также анализировали некоторые показатели вариабельности сердечного ритма: разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов (MxDMn , мс); стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов (SDNN , мс); индекс напряжения регуляторных систем (SI, усл. ед.); суммарная мощность спектра сердечного ритма (TP , мс^2) с использованием аппаратного комплекса «Варикард» (Россия).

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУН НИЦ «Арктика» ДВО РАН (заключение от 26.11.2021 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В соответствии с законом о персональных данных данные были деперсонализированы.

Проверка на нормальность распределения измеренных переменных осуществлялась на основе теста Шапиро-Уилка. Результаты непараметрических методов обработки представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Me [Q_{25} ; Q_{75}]), а параметрических – как среднее значение и его ошибка ($\text{M} \pm \text{m}$).

Выделение ДНК осуществляли стандартными методами с использованием фенол-хлороформа. Генотипирование полиморфизма -786T>C (rs2070744) *NOS3*

проводили с помощью полимеразно-цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени (РТ-ПЦР) с использованием готовых наборов реагентов «SNP-Скрин» (Синтол, Россия). Проверка частот генотипов и аллелей на отклонение от пропорций равновесия Харди-Вайнберга проведена с использованием калькулятора равновесия Харди-Вайнберга, представленного на сайте medstatistic.ru. Сравнение частот генотипов осуществляли с применением критерия χ^2 (Пирсона) (при $p > 0,05$ равновесие выполняется).

Для определения статистической значимости различий выборок с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. При сравнении несвязанных выборок показателей, распределение которых отличается от нормального, статистическая значимость различий определялась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости (p) в работе принимался равным 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

SNP-исследование генофонда жителей-северян по локусу *NOS3* выявило наличие двух аллелей: предковый вариант *NOS3*Т*, распространенный с частотой 64,57%, и мутантный аллель *NOS3*С*, частота которого составила 35,43%. По данным проекта ALFA [15], в мировых популяциях частота минорного аллеля *NOS3*С* варьирует от 9% в азиатских популяциях до 37% у европейцев. Таким образом, вариабельность частоты аллеля *NOS3*С* в популяции жителей-северян сопоставима с мировыми данными. Уровень аллельного разнообразия по исследуемому локусу равен $\text{Ho} = 0,44$. В популяции мужчин-северян было установлено следующее распределение генотипов: -786 ТТ – 41,96%, -786 ТС – 45,76% и -786 СС – 12,28%. Данное распределение соответствовало закону равновесия Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,714$).

Для оценки влияния полиморфизма -786T>C (rs2070744) *NOS3* на характеристики функции внешнего дыхания все обследуемые мужчины были разделены на две группы в зависимости от носительства аллельного варианта *NOS3*С*. Первую группу составили гомозиготные добровольцы без мутантного аллеля с генотипом ТТ ($n = 52$). Во вторую группу включены гомозиготные и гетерозиготные носители мутантного аллеля *NOS3*С* с генотипами ТС+СС ($n = 73$). По антропометрическим параметрам представители двух групп значимо не различались. Средняя длина и масса тела обследуемых составили: $178,4 \pm 1,0$ см и $84,2 \pm 1,8$ кг в первой группе; $178,1 \pm 0,9$ см и $81,9 \pm 1,6$ кг во второй группе.

В таблице представлены показатели внешнего дыхания представителей двух обследованных групп. Полученные результаты свидетельствуют, что наибольшие отклонения как емкостных, так и объемно-скоростных показателей характерны для мужчин-северян, в генотипе которых отсутствует полиморфизм

-786T>C (rs2070744) *NOS3*. Среди емкостных легочных величин (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁) значимое различие было обнаружено для ЖЕЛ – у обследованных мужчин первой группы (генотип ТТ) показатель был ниже на 3% в сравнении с обследованными из второй группы

(ТС+СС) и на 7% – относительно должных величин. По показателю ОФВ₁ межгрупповых различий обнаружено не было, однако максимальное отклонение от должных величин достигало уже 10%.

Таблица

Показатели функции внешнего дыхания у мужчин-северян с различными генотипами по полиморфизму 786T>C (rs2070744) *NOS3*

Исследуемые показатели	Анализируемые группы		Уровень значимости различий (p)
	ТТ (1 группа)	ТС+СС (2 группа)	
ЖЕЛ, л	4,63±0,06	4,62±0,09	p=0,95
ЖЕЛ, % долж.	93±0,9	96±1,0	p<0,05
Т _{ФЖЕЛ} , с	3,2±0,1	3,0±0,1	p=0,49
ФЖЕЛ, л	4,5±0,1	4,5±0,1	p=0,88
ФЖЕЛ, % долж.	93±1,0	95±1,3	p=0,16
ОФВ ₁ , л	3,6±0,1	3,6±0,1	p=0,77
ОФВ ₁ , % долж.	90±1,0	92±1,4	p=0,17
ПОС, л/с	10,3±0,2	10,1±0,2	p=0,55
ПОС, % долж.	111±1,5	114±1,5	p=0,32
МОС ₂₅ , л/с	8,2±0,1	8,5±0,2	p=0,20
МОС ₂₅ , % долж.	97±1,3	105±2,3	p<0,01
МОС ₅₀ , л/с	4,3±0,1	4,8±0,2	p<0,01
МОС ₅₀ , % долж.	74±1,3	86±2,2	p<0,001
МОС ₇₅ , л/с	1,8±0,1	1,9±0,1	p=0,11
МОС ₇₅ , % долж.	66±2,0	78±2,7	p<0,01
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	4,7±0,1	5,0±0,1	p<0,05
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	84±1,2	94±2,1	p<0,001
ИТ (ОФВ ₁ /ЖЕЛ), %	78±0,7	78±1,0	p=1
ИГ(ОФВ ₁ /ФЖЕЛ), %	81±0,6	81±0,8	p=1

Практически все исследованные объемно-скоростные показатели жителей-северян были ниже должных уровней и демонстрировали значимую динамику – во всех без исключения случаях у гомозигот с генотипом ТТ они были ниже на 8-12%. Наиболее существенные различия были зафиксированы для значений, характеризующих проходимость средних (МОС₅₀) и мелких (МОС₇₅) бронхов. В первой группе обследованных (генотип ТТ) диаметр средних бронхов уменьшался на одну четверть, а мелких – уже на одну треть относительно должной величины. Единственным показателем из всех проанализированных объемно-скоростных величин, который был выше должных значений, оказался показатель пиковой объемной скорости (ПОС) – рост до 114% у мужчин-северян из второй группы с генотипами ТС+СС (межгрупповые различия отсутствовали).

Индексы бронхиальной проходимости (ИТ, ИГ) не имели тенденций к межгрупповым изменениям, но были незначительно ниже величин, установленных в качестве уровней, свидетельствующих об отсутствии риска нарушений в работе легких обструктивного и смешанного характера (80-85%).

В настоящее время парасимпатическую нервную систему рассматривают в качестве доминирующей по осуществлению нейрогенной бронхоконстрикции и, несомненно, вовлеченной в регуляцию калибра дыхательных путей [16]. Поэтому мы посчитали необходимым провести анализ вариабельности сердечного ритма у обследуемых жителей-северян, так как параметры вариабельности сердечного ритма являются чувствительным маркером оценки баланса симпатической и парасимпатической регуляторных систем ра-

боты сердца [17]. Анализ показателей variability сердечного ритма показал, что медианные значения в группе мужчин-северян с генотипом ТТ составили следующие величины: MxDMn – 227,5 (183,0; 291,3) мс, SDNN – 45,8 (35,0; 57,0) мс, SI – 125,0 (71,3; 223,4) усл. ед., а TP – 1526,4 (955,3; 2775,7) мс². Тогда как для второй группы (генотипы ТС+СС) были характерны статистически значимо более низкие величины MxDMn – 195,5 (154,0; 266,5) мс ($p < 0,05$), SDNN – 37,9 (27,8; 52,6) мс ($p < 0,05$) и TP – 1229,7 (787,2; 2352,7) мс² ($p < 0,05$), наблюдаемые на фоне значимо больших величин SI – 153,4 (87,8; 306,6) усл. ед. ($p < 0,05$).

При анализе полученных нами данных выявлено, что, несмотря на снижение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ относительно должной величины, их уровень превышал нижнюю границу нормы, имеющей важное диагностическое значение в выявлении бронхолегочных нарушений [18].

Анализ показателей функции внешнего дыхания свидетельствует о снижении бронхиальной проходимости в ряду от крупных бронхов к мелким у всех обследованных мужчин-северян. При этом во второй группе – носителей минорного аллеля *NOS3*С* (генотипы ТС+СС) это снижение было менее выраженным, чем у гомозигот с генотипом ТТ, и составило 27 и 31%, соответственно. Следует отметить, что у обследуемых первой группы (генотип ТТ) средняя бронхиальная проходимость также была значимо ниже, опускаясь до 84%. В настоящее время распространено мнение о роли NO как одного из главного эндогенного вазо- и бронходилататора, напрямую участвующего в нейронно-гладкомышечной регуляции сосудистого тонуса и расширении бронхов [19]. Известно, что у носителей аллеля *NOS3*С* количество синтезируемого эндотелием сосудов NO ниже, а присутствие NO именно в малых концентрациях препятствует бронхоспазму, что важно в предотвращении развития бронхиальной астмы [13], тогда как более высокая выработка NO коррелирует с более выраженной обструкцией дыхательных путей [20]. Поэтому полученные нами результаты в полной мере согласуются с литературными данными.

В наших исследованиях последовательное значимое снижение проходимости бронхиального дерева у лиц из первой группы (генотип ТТ) фокусировалось в первую очередь на уровне мелких бронхов и дистальных бронхиол ($МОС_{25-75}$), являющихся важнейшим звеном в осуществлении диффузии альвеолярных газов. Здесь наблюдалось снижение показателей до 66% относительно должных величин, что, возможно, может быть связано с несколько большим эндогенным образованием NO у лиц данной группы, когда NO способствует вазодилатации бронхиальных кровеносных сосудов и, как следствие, увеличению секреции в слизистой дыхательных путей, что в свою очередь может вызвать сужение просветов бронхов.

Результаты сравнительного анализа основных характеристик кардиоритма у обследуемых двух групп

свидетельствуют о преобладании парасимпатического звена вегетативной нервной системы в группе мужчин с генотипом ТТ, для которых были характерны значимо более высокие показатели MxDMn, SDNN, а также TP на фоне низких показателей SI. Тогда как у второй группы носителей аллеля *NOS3*С* (генотипы ТС+СС) напротив, отмечается вегетативный профиль, характеризующийся вегетативным дисбалансом с высокой симпатической активностью и относительно низкой парасимпатической активностью. Полученные нами результаты в полной мере согласуются с данными Е.А. MacDonald et al., в которых указывается на то, что ингибирование NOS устраняет тонизирующий возбуждающий эффект NO на активность блуждающего нерва [21]. Кроме того необходимо отметить, что в процессе адаптации к Северу, в частности, при систематическом воздействии холодового фактора происходит постепенное уменьшение активности симпатического и повышение парасимпатического звена вегетативной нервной регуляции на фоне увеличения холодовой устойчивости [22], что указывает на расширение функциональных резервов кардиореспираторной системы и адаптационного потенциала в целом и, в определенной мере, характеризует резистентность организма к действию внешних и внутренних факторов [23]. В работе Ю.В. Бушова и Н.Н. Несмеловой подчеркивается, что обследуемые с исходно ваготоническим типом вегетативной регуляции проявляют энергетически экономный характер функционирования, определяющий повышенную устойчивость к действию факторов различной физической природы [24]. Необходимо отметить, что аналогичные результаты получены и в наших предыдущих работах, в которых указывается на возрастание влияния парасимпатического звена в регуляции сердечного ритма в ряду увеличения поколения проживания на Севере [25], а также при проживании в более экстремальной – континентальной природно-климатической зоне, где вегетативный баланс жителей смещен в сторону парасимпатического преобладания в регуляции сердечно-сосудистой системы, что свидетельствует о повышенной холодоустойчивости [26], что, в свою очередь, сопоставимо с повышением проходимости бронхиального дерева у обследуемых данного региона проживания [27].

Изменение лабильности и снижение проходимости трахеобронхиального дерева является компенсаторным, структурно-функциональным компонентом, выполняющим функцию защиты легких от переохлаждения. О бронхообструктивной реакции как морфофункциональном изменении со стороны органов дыхания при адаптации к Северу указано и в других работах [28], при этом сниженная проходимость трахеобронхиального дерева рассматривается в виде компенсаторного механизма, выполняющего функцию защиты ткани легких от переохлаждения, при которых действие низких температур окружающей среды является лимитирующим фактором для проходимости

мелких бронхов [29].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что обследуемые мужчины, в генотипе которых отсутствует аллель *NOS3*С* (гомозиготы ТТ), характеризуются сниженными величинами объемно-скоростных показателей функции внешнего дыхания, наблюдаемыми на фоне преобладания парасимпатического звена в регуляции кардиоритма. Снижение бронхиальной проходимости, а также переход вегетативного баланса к преобладанию парасимпатической нервной системы, по-видимому, следует рассматривать как компенсаторно-приспособительные механизмы, направленные на перестройку функции внешнего дыхания при адаптации к экстремальным климатическим фактором Севера. Поэтому мы можем

предположить, что генотип ТТ имеет селективное преимущество при холодовой адаптации, и, следовательно, жителей-северян с генотипом ТТ можно отнести к наиболее адаптированной для проживания в условиях Севера группе.

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. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled biomarkers // Chest. 2006. Vol.130, Iss.5. P.1541–1546. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1541>
2. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Новгородцева Т.П. Роль оксида азота в патофизиологии и лечении хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.71. С.105–111. EDN: YZXVKP. https://doi.org/10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570
3. Pijnenburg M.W.H., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review // Clin. Exp. Allergy. 2008. Vol.38, Iss.2. P.246–259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02897.x>
4. Урясьев О.М., Рогачиков А.И. Роль оксида азота в регуляции дыхательной системы // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. №2. С.133–140. EDN: SMFNFL.
5. Rao D.R., Phipatanakul W. An overview of fractional exhaled nitric oxide and children with asthma // Expert Rev. Clin. Immunol. 2016. Vol.12, Iss.5. P.521–530. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1141049>
6. Naber C.K., Frey U.H., Oldenburg O., Brauck K., Eggebrecht H., Schmermund A., Baumgart D., Erbel R., Siffert W., Heusch G. Relevance of the NOS3 T–786C and G894T variants for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man // Basic Res. Cardiol. 2005. Vol.100. P.453–460. <https://doi.org/10.1007/s00395-005-0530-y>
7. Шаханов А.В., Урясьев О.М. Влияние полиморфизма NOS3 786C/T на уровень оксида азота у коморбидных больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью // Вестник РГМУ. 2018. №3. С.56–60. EDN: YBKKQH. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.029>
8. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E., Smeeth L., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // Am. J. Epidemiol. 2006. Vol.164, Iss.10. P.921–935. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj302>
9. Хромова А.В., Феликсова О.М., Куба А.А., Бебякова Н.А. Анализ влияния структурной перестройки промотора гена NOS3 на продукцию вазоактивных эндотелиальных факторов // Журнал медико-биологических исследований. 2015. №4. С.107–115. EDN: VNVVYJ. <https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2015.4.107>
10. Garren M.R., Ashcraft M., Qian Y., Douglass M., Brisbois E.J., Handa H. Nitric oxide and viral infection: recent developments in antiviral therapies and platforms // Appl. Mater. 2020. Vol.22. Article number: 100887. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100887>
11. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2000. № 4. С.16–21. EDN: QXZEID.
12. Шаханов А.В., Бельских Э.С., Луняков В.А., Урясьев О.М. Клинико-патогенетическое значение определения оксида азота в крови больных бронхиальной астмой и гипертонической болезнью // Казанский медицинский журнал. 2017. Т.98, №4. С.492–496. EDN: ZBKFDL. <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-492>
13. Ghosh S., Erzurum S.C. Modulation of asthma pathogenesis by nitric oxide pathways and therapeutic opportunities // Drug Discov. Today Dis. Mech. 2012. Vol.9, Iss.3–4. P.e89–e94. <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2012.10.004>
14. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А., Котеков Ю.М. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. М.-Л.: МЗ СССР, ВНИИ пульмонологии, 1986. 79 с.
15. National Center for Biotechnology Information Reference. SNP (rs) Report. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2070744#frequency_tab~:text=dbSNP%20Short%20Genetic%20Variations

16. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma // *Br. Med. Bull.* 1992. Vol.48, Iss.1. P.149–168. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072531>
17. de Oliveira Maranhão Pureza I.R., da Silva Junior A.E., Silva Praxedes D.R., Lessa Vasconcelos L.G., de Lima Macena M., Vieira de Melo I.S., de Menezes Toledo Florêncio T.M., Bueno N.B. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial // *Clin. Nutr.* 2021. Vol.40, Iss.3. P.759–766. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.036>
18. Каменева М.Ю. Спирометрия: как оценить результаты? // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.91–99. EDN: BROTTB. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-91-99>
19. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2015. 360 с. ISBN: 978-5-89522-276-8
20. Bayarri M.A., Milara J., Estornut C., Cortijo J. Nitric Oxide System and Bronchial Epithelium: More Than a Barrier // *Front. Physiol.* 2021. Vol.12. P.1–20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.687381>
21. MacDonald E.A., Rose R.A., Quinn T.A. Neurohumoral Control of Sinoatrial Node Activity and Heart Rate: Insight From Experimental Models and Findings From Humans // *Front. Physiol.* 2020. Vol.11. P.1–26. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00170>
22. Farrace S., Ferrara M., De Angelis C., Trezza R., Cenni P., Peri A., Casagrande M., De Gennaro L. Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in the Antarctic // *Int. J. Psychophysiol.* 2003. Vol.49, Iss.1. P.17–27. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00074-6)
23. Timofejeva I., McCraty R., Atkinson M., Alabdulgader A., Vainoras A., Landauskas M., Šiaučiūnaitė V., Ragulskis M. Global Study of Human Heart Rhythm Synchronization with the Earth's Time Varying Magnetic Field // *Appl. Sci.* 2021. Vol.11, Iss.7. Article number: 1135. <https://doi.org/10.3390/app11072935>
24. Бушов Ю.В., Несмелова Н.Н. Зависимость точности оценки и воспроизведение длительности звуковых сигналов от индивидуальных особенностей человека // Вопросы психологии. 1996. №3. С.88–93. URL: http://www.voppsy.ru/journals_all/issues/1996/963/963088.htm
25. Аверьянова И.В., Максимов А.Л. Особенности темпа адаптивных перестроек variability сердечного ритма уроженцев различных поколений приморской и внутриконтинентальной климатических зон Магаданской области // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т.29, №4. С.465–473. EDN: WVSMRA. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ62905>
26. Аверьянова И.В. Ответные реакции кардиогемодинамики при локальном холодовом воздействии у жителей приморской и континентальной зон Магаданской области // Экология человека. 2021. №10. С.29–36. EDN: TRHBKE. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-10-29-36>
27. Максимов А.Л., Суханова И.В., Вдовенко С.И. Функциональные особенности организма юношей и девушек, жителей различных климатогеографических зон Магаданской области // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т.98, №1. С.48–56. EDN: OXHHNV.
28. Ушаков В.Ф., Кострубина В.А., Конрат О.Н., Заволовская Л.И., Шевченко О.В. Холодовая бронхиальная астма. Монография. Сургут: Дефис, 2015. 134 с.
29. Милованов А.П. Адаптация малого круга кровообращения человека в условиях Севера. Новосибирск: Наука, 1981. 172 с.

REFERENCES

1. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006; 130(5):1541–1546. <https://doi.org/10.1378/chest.130.5.1541>
2. Kytikova O.Y., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T. [The role of nitric oxide in pathophysiology and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (71):105–111 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570
3. Pijnenburg M.W.H., De Jongste J.C. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin. Exp. Allergy* 2008; 38(2):246–259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02897.x>
4. Uryasev O.M., Rogachikov A.I. [Role of nitric oxide in regulation of respiratory system]. *Eruditio Juvenium* 2014; (2):133–140 (in Russian).
5. Rao D.R., Phipatanakul W. An overview of fractional exhaled nitric oxide and children with asthma. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016; 12(5):521–530. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1141049>
6. Naber C.K., Frey U.H., Oldenburg O., Brauck K., Eggebrecht H., Schmermund A., Baumgart D., Erbel R., Siffert W., Heusch G. Relevance of the NOS3 T–786C and G894T variants for cholinergic and adrenergic coronary vasomotor responses in man. *Basic Res. Cardiol.* 2005; 100:453–460. <https://doi.org/10.1007/s00395-005-0530-y>
7. Shakhonov A.V., Uryasev O.M. Effect of the NOS3 786C/T polymorphism on the levels of nitric oxide in patients with asthma and comorbid hypertension. *Bulletin of Russian State Medical University* 2018; (3):54–58. <https://doi.org/10.24075/brsmu.2018.029>

8. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E., Smeeth L., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 164(10):921–935. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj302>
9. Khromova A.V., Feliksova O.M., Kuba A.A., Bebyakova N.A. [The effect of structural adjustment in NOS3 gene promoter on the production of endothelium-derived vasoactive factors]. *Journal of Biomedical Research* 2015; (4):107–115 (in Russian). <https://doi.org/10.17238/issn2308-3174.2015.4.107>
10. Garren M.R., Ashcraft M., Qian Y., Douglass M., Brisbois E.J., Handa H. Nitric oxide and viral infection: recent developments in antiviral therapies and platforms. *Appl. Mater.* 2020; 22:100887. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100887>
11. Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Arkhipenko Yu.V. [Nitric oxide in the cardiovascular system: a role in adaptive protection]. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2000; (4):16–21 (in Russian).
12. Shakhnov A.V., Bel'skikh E.S., Lunyakov V.A., Uryas'ev O.M. [Clinical and pathogenetic value of nitric oxide measurement in the blood of patients with bronchial asthma and essential hypertension]. *Kazan Medical Journal* 2017; 98(4):492–496 (in Russian). <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-492>
13. Ghosh S., Erzurum S.C. Modulation of asthma pathogenesis by nitric oxide pathways and therapeutic opportunities. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 2012; 9(3–4):e89–e94. <https://doi.org/10.1016/j.ddmec.2012.10.004>
14. Klement R.F., Lavrushin A.A., Ter-Pogossyan P.A., Kotegov Yu.M. [Instructions for using formulas and tables of proper values of basic spirometric indices]. Moscow-Leningrad; 1986 (in Russian).
15. National Center for Biotechnology Information Reference. SNP (rs) Report. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2070744#frequency_tab~:text=dbSNP%20Short%20Genetic%20Variations
16. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma. *Br. Med. Bull.* 1992; 48(1):149–168. <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.bmb.a072531>
17. de Oliveira Maranhão Pureza I.R., da Silva Junior A.E., Silva Praxedes D.R., Lessa Vasconcelos L.G., de Lima Macena M., Vieira de Melo I.S., de Menezes Toledo Florêncio T.M., Bueno N.B. Effects of time-restricted feeding on body weight, body composition and vital signs in low-income women with obesity: A 12-month randomized clinical trial. *Clin. Nutr.* 2021; 40(3):759–766. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.06.036>
18. Kameneva M.Yu. [Spirometry: how to evaluate the results?]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-91-99>
19. Granik V.G., Grigoriev N.B. [Nitric oxide (NO). A new path to drug discovery]. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2015 (in Russian). ISBN: 978-5-89522-276-8
20. Bayarri M.A., Milara J., Estornut C., Cortijo J. Nitric Oxide System and Bronchial Epithelium: More Than a Barrier. *Front. Physiol.* 2021; 12:1–20. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.687381>
21. MacDonald E.A., Rose R.A., Quinn T.A. Neurohumoral Control of Sinoatrial Node Activity and Heart Rate: Insight From Experimental Models and Findings From Humans. *Front. Physiol.* 2020; 11:1–26. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00170>
22. Farrace S., Ferrara M., De Angelis C., Trezza R., Cenni P., Peri A., Casagrande M., De Gennaro L. Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in the Antarctic. *Int. J. Psychophysiol.* 2003; 49(1):17–27. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00074-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00074-6)
23. Timofejeva I., McCraty R., Atkinson M., Alabdulgader A., Vainoras A., Landauskas M., Šiaučiūnaitė V., Ragulskis M. Global Study of Human Heart Rhythm Synchronization with the Earth's Time Varying Magnetic Field. *Appl. Sci.* 2021;11(7): 1135. <https://doi.org/10.3390/app11072935>
24. Bushov Yu.V., Nesmelova N.N. [The dependence of the accuracy of the assessment and reproduction of the duration of sound signals on the individual characteristics of a person]. *Voprosy Psichologii* 1996; (3):88–93 (in Russian). Available at: http://www.voppsy.ru/journals_all/issues/1996/963/963088.htm
25. Averyanova I.V., Maksimov A.L. Peculiarities of the rate of adaptive restructuring of heart rate variability of natives of different generations living in the coastal and intracontinental climatic zones of the Magadan region. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2021; 29(4):465–473. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ62905>
26. Averyanova I.V. [Cardiohemodynamic Response to Local Cold Exposure among Men from Coastal- and Inland Zones of the Magadan Region]. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)* 2021; 10:29–36 (in Russian). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-10-29-36>
27. Maximov A.L., Sukhanova I.V., Vdovenko S.I. [Functional profiles typical of the male and female residents in different climatic-geographical areas of Magadan region]. *Russian Journal of Physiology* 2012; 98(1):48–56 (in Russian).
28. Ushakov V.F., Kostubina V.A., Konrat O.N., Zavolovskaya L.I., Shevchenko O.V. [Cold bronchial asthma. Monograph]. Surgut: Defis; 2015 (in Russian).
29. Milovanov A.P. [Adaptation of the human small circle of blood circulation in the conditions of the North]. Novosibirsk; 1981 (in Russian).

Информация об авторах:

Ирина Николаевна Безменова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: lependina_bel@mail.ru

Сергей Игоревич Вдовенко, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Инесса Владиславовна Аверьянова, д-р биол. наук, главный научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Научно-исследовательский центр «Арктика» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: inessa1382@mail.ru

Author information:

Irina N. Bezmenova, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika” (SRC “Arktika” FEB RAS); e-mail: lependina_bel@mail.ru

Sergei I. Vdovenko, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika” (SRC “Arktika” FEB RAS); e-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Inessa V. Averyanova, PhD, DSc (Biol.), Main Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, Scientific Research Center “Arktika” (SRC “Arktika” FEB RAS); e-mail: inessa1382@mail.ru

Поступила 03.04.2023
Принята к печати 20.04.2023

Received April 03, 2023
Accepted April 20, 2023

УДК 616.12:578.834.1"COVID-19"519.688(001.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-50-58

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИСХОДОВ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

А.В.Талько¹, В.А.Невзорова², М.З.Ермолицкая³, Ж.В.Бондарева²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2», 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 55

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт автоматики и процессов управления» Дальневосточного отделения Российской академии наук, 690041, г. Владивосток, ул. Радио, 5.

РЕЗЮМЕ. Введение. Различные технологии искусственного интеллекта получают широкое применение во многих областях медицины с интеграцией в научно-исследовательскую и практическую работу, включая гематологию. Привлекательность методов машинного обучения обусловлена возможностью исключения субъективного фактора, как оценки состояния пациента, так и результатов обследования. **Цель.** Построение прогнозной модели выживаемости пациентов гематологического профиля при заболевании COVID-19. **Материалы и методы.** Ретроспективно проанализированы 144 медицинские карты пациентов со злокачественными и доброкачественными заболеваниями системы крови, получавших лечение в Краевой клинической больнице №2 г. Владивостока. Средний возраст больных составил 64 года. Твердая конечная точка – летальность пациентов от всех причин (46 человек или 32%). В качестве предикторов для построения прогнозных моделей использовали такие показатели как тип заболевания (злокачественное, доброкачественное); этап терапии; клинические проявления COVID-19 (есть/нет), симптомы инфекции, статус по шкале ECOG на момент поступления, сопутствующие заболевания, терапия глюкокортикостероидами, использование увлажненного кислорода и осложнения COVID-19. При построении прогнозных моделей с бинарным классификатором использовали методы машинного обучения: логистическую регрессию, дерево решения на основе «условного вывода» и «случайный лес». **Результаты.** Были разработаны 3 прогностические модели. Выбор модели зависел от количества включаемых параметров. Согласно F-мере, точность модели «случайный лес» оказалась выше. На основании выбранных методов машинного обучения наличие дыхательной недостаточности, требующей кислородной поддержки, явилось самым значимым предиктором прогнозирования исхода COVID-19. **Заключение.** Проведенное нами исследование позволило выявить значимые предикторы неблагоприятного исхода, на основе которых построены прогностические модели выживаемости пациентов гематологического профиля при заболевании коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: COVID-19, заболевания системы крови, искусственный интеллект, машинное обучение, алгоритм случайного леса.

THE POSSIBILITIES OF DATA MINING METHODS FOR ASSESSING THE OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS WITH DISEASES OF THE BLOOD SYSTEM

A.V.Talko¹, V.A.Nevzorova², M.Z.Ermolitskaya³, Zh.V. Bondareva²

¹Regional Clinical Hospital No.2, 55 Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

²Pacific State Medical University, 2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russian Federation

Контактная информация

Ангелина Владимировна Талько, врач-гематолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2», 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 55. E-mail: talkang92@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Angelina V. Talko, MD, Hematologist, Regional Clinical Hospital No.2, 55 Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: talkang92@mail.ru

Для цитирования:

Талько А.В., Невзорова В.А., Ермолицкая М.З., Бондарева Ж.В. Возможности методов интеллектуального анализа данных для оценки исходов COVID-19 у пациентов с заболеваниями системы крови // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.50–58. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-50-58

For citation:

Talko A.V., Nevzorova V.A., Ermolitskaya M.Z., Bondareva Zh.V. The possibilities of data mining methods for assessing the outcomes of COVID-19 in patients with diseases of the blood system. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):50–58 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-50-58

³*Institute of Automation and Control Processes of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 5 Radio Str. Vladivostok, 690041, Russian Federation*

SUMMARY. Introduction. Various artificial intelligence technologies are widely used in many areas of medicine with integration into research and practical work, including hematology. The attractiveness of machine learning methods is due to the possibility of excluding the subjective factor both assessment of the patient's condition and examination results. **Aim.** The construction of a predictive survival model for hematological patients with COVID-19 coronavirus infection. **Materials and methods.** 144 medical records of patients with malignant and benign diseases of the blood system treated at the Regional Clinical Hospital No. 2 in Vladivostok were retrospectively analyzed. The average age of the studied patients was 64 years. The solid endpoint is the mortality of patients from all causes (46 people or 32%). Indicators such as the type of disease (malignant, benign); the stage of therapy; clinical manifestations of COVID-19 (yes/no); symptoms of infection were used as predictors for constructing predictive models; ECOG status at the time of admission; concomitant diseases; glucocorticosteroids therapy; the use of humidified oxygen and complications of COVID-19. When constructing predictive models with a binary classifier, machine learning methods were used: logistic regression, a decision tree based on "conditional inference" and a "random forest". **Results.** 3 predictive models were developed. The choice of the model depended on the number of parameters included. According to the F-measure, the accuracy of the "random forest" model was higher. Based on the selected machine learning methods, the presence of respiratory failure requiring oxygen support was the most significant predictor of forecasting the outcome of COVID-19. **Conclusion.** Our study allowed us to identify significant predictors of an unfavorable outcome, on the basis of which prognostic models of survival of hematological patients with coronavirus infection were built.

Key words: COVID-19, diseases of the blood system, artificial intelligence, machine learning, random forest.

Машинное обучение – раздел информатики и статистики, который генерирует прогностические или описательные модели путем обучения данных [1]. Внедрение методов машинного обучения в медицине началось в XX веке (1970-е гг.) для помощи врачу на этапах диагностики и прогнозирования исходов заболевания [2]. Их использование позволяет анализировать большие объемы информации о пациентах и помогает прогнозировать особенности течения и исходов различных заболеваний [3, 4].

Согласно данным B.Sekeroglu & K.Tuncal [5], изучившим заболеваемость и смертность онкологических пациентов в странах Европы, использовались различные методы машинного обучения. При сравнении моделей для надежного прогнозирования исходов линейная регрессия и регрессия с опорным вектором превосходили другие способы оценки.

Различные технологии искусственного интеллекта получают широкое применение во многих областях медицины с интеграцией в научно-исследовательскую и практическую работу, включая гематологию [6]. Привлекательность методов машинного обучения обусловлена возможностью исключения субъективного фактора, как оценки состояния пациента, так и результатов обследования [7].

Пациенты с болезнями системы крови являются уязвимой группой по заражению коронавирусной инфекцией вследствие более старшего возраста возникновения большинства гематологических заболеваний, а также в силу иммунокомпроментированного статуса как результата патогенеза заболевания, так и использования специфической химиотерапии [8].

Заболеваемость онкогематологических больных COVID-19 значительно усугубляет течение болезни, снижает выживаемость и увеличивает риск смертности [9]. По данным российских исследований [10] корона-

вирусная инфекция у пациентов гематологического профиля осложняет течение основного заболевания в 16,7% случаев, а летальность от COVID-19 у этих пациентов составляет 24,7%. В сложившейся ситуации прогнозирование исходов у пациентов гематологического профиля с совокупной оценкой всех возможных входящих точек, используя технологии, основанные на искусственном интеллекте, могут существенно повлиять на систему принятия решений о тактике их ведения.

Целью данного исследования явилось построение прогностической модели выживаемости пациентов гематологического профиля при заболевании коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы исследования

В качестве исходных данных были ретроспективно проанализированы 144 медицинские карты проживающих в Приморском крае пациентов со злокачественными и доброкачественными заболеваниями системы крови с подтвержденной методом полимеразной цепной реакции ПНК SARS-CoV-2 коронавирусной инфекцией COVID-19, получавших лечение в Краевой клинической больнице №2 г. Владивостока в период с апреля 2020 по октябрь 2021 года. Возраст больных составил от 18 до 90 лет (средний возраст 64 года). Твердой конечной точкой выбрана летальность пациентов от всех причин (46 человек или 32%).

В качестве предикторов для построения прогностических моделей использовали следующие показатели: тип заболевания (злокачественное, доброкачественное); этап терапии (до начала лечения/в процессе химиотерапии/без лечения); клинические проявления COVID-19 (есть/нет); симптомы инфекции – лихорадка, сухой кашель, утомляемость, боль в горле, одышка, боль в груди, гипертермия; статус по шкале оценки состояния

онкологического больного (Eastern Cooperative Oncology Group или ECOG) на момент поступления; сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет и другие (гипертоническая болезнь, ожирение), терапия глюкокортикостероидами (ГКС), использование увлажненного кислорода и осложнения COVID-19 (двусторонняя пневмония, сепсис, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), полиорганная недостаточность, дыхательная недостаточность, цитокиновый шторм). Согласно критерию Фишера, выделенные показатели взаимосвязаны с выживаемостью гематологических пациентов при заболевании COVID-19 ($p < 0.05$).

Реализация анализа и обработка данных осуществлялись в программе RStudio (Version 1.0.153). Были использованы следующие статистические критерии: критерий Шапиро-Уилка для проверки на нормальность распределения, критерий Фишера для проверки независимости признаков и критерий Краскела-Уоллиса для проверки равенства медиан нескольких выборок. Результаты считали статистически значимыми при значениях уровня значимости $p < 0.05$. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (ОШ). При построении прогнозных моделей с бинарным классификатором использовали следующие методы машинного обучения: логистическую регрессию, дерево решения на основе «условного вывода» и «случайный лес». Проверка качества моделей осуществлялась с помощью расчета среднеквадратической ошибки (MSE) и построения матрицы неточностей (confusion matrix), позволяющей определить чувствительность (Sensitivity) – истинный положительный показатель, специфичность (Specificity) – истинный отрицательный

показатель и точность (Accuracy) – доля правильных ответов (количество ответов, по которым классификатор принял правильное решение, деленное на размер выборки). Дополнительно для каждой модели рассчитана F-мера, представляющая собой гармоническое среднее между точностью (Precision) и полнотой (Recall).

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Исследование было одобрено на заседании локального независимого междисциплинарного комитета по этике (протокол №4 от 19.12.2022 г.) ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Результаты исследования

Для построения прогнозных моделей исследуемая выборка была предварительно поделена на обучающую и тестовую выборки в соотношении 3:1. Обучающая выборка насчитывала 107 наблюдений (34 случая со злокачественными и 73 с доброкачественными заболеваниями), тестовая выборка – 36 наблюдений (11 и 25 случаев, соответственно).

При построении логистической регрессии в результате прямого отбора предикторов достоверная связь получена с семью показателями. Анализ значений коэффициентов регрессии показал, что наибольшее отрицательное влияние на исход заболевания установлено для следующих показателей: полиорганная недостаточность, боль в горле, сахарный диабет, использование кислородотерапии и ГКС (табл. 1).

Таблица 1

Оценки коэффициентов регрессии логистической модели

Показатели	Коэффициент	p-value
Свободный коэффициент	1,036	<2e-16
Боль в горле	-0,248	0,001309
Гипертермия	0,076	0,017616
ECOG на момент поступления	-0,065	0,032193
Сахарный диабет	-0,182	0,030296
Терапия ГКС	-0,146	0,010997
Полиорганная недостаточность	-0,341	0,000163
Кислородная терапия	-0,178	3,08e-07

Согласно матрице неточностей на обучающей выборке четыре пациента неправильно классифицированы; на тестовой выборке – три пациента (табл. 2).

Деревья решений осуществляют разбиение пространства объектов в соответствии с некоторым набором правил разбиения (splitting rule), в результате чего формируются компактные деревья, не требующие про-

цедуры обрезания. При этом автоматически выполняется отбор информативных предикторов и учитываются возможные взаимодействия между ними. Это метод решений одинаково хорошо применим как к количественным, так и к качественным показателям, что важно в нашем исследовании.

Для построения прогнозных моделей использовали

22 показателя. В результате получили, что на обучающей выборке 8 пациентов неправильно классифицированы, на тестовой выборке все пациенты правильно

классифицированы. Оценки качества модели представлены в таблице 2.

Таблица 2

Проверка качества построенных моделей

Модель	Выборка	MSE	Accuracy	Sensitivity	Specificity	F-мера
Логистическая регрессия	обучающая	0,037	0,963	1	0,948	0,937
	тестовая	0,083	0,917	1	0,880	0,88
Дерево решений на основе «условного вывода»	обучающая	0,075	0,925	0,906	0,933	0,878
	тестовая	0	1	1	1	1
Случайный лес	обучающая	0,009	0,9907	1	0,9865	0,985
	тестовая	0,056	0,944	1	0,92	0,917

Случайный лес (Random Forest) – это набор деревьев решений. Каждое дерево решений предсказывает выходной класс на основе соответствующих переменных-предикторов, используемых в этом дереве. Результат всех деревьев решений в «случайном лесу» записывается, и класс с большинством голосов вычисляется как выходной класс. Нами было построено 500 деревьев.

Согласно матрице ошибок, на обучающей выборке один пациент неправильно классифицирован, на тестовой

выборке два пациента неправильно классифицированы (табл. 2).

Модели, полученные с помощью классификационных деревьев, по сравнению с логистической моделью, в данном исследовании являются наиболее качественными. Сравнивая эти две модели следует заметить, что они включают в себя разное количество предикторов (16 и 22, соответственно), но по важности предикторов они согласуются (рис. 1 и 2).

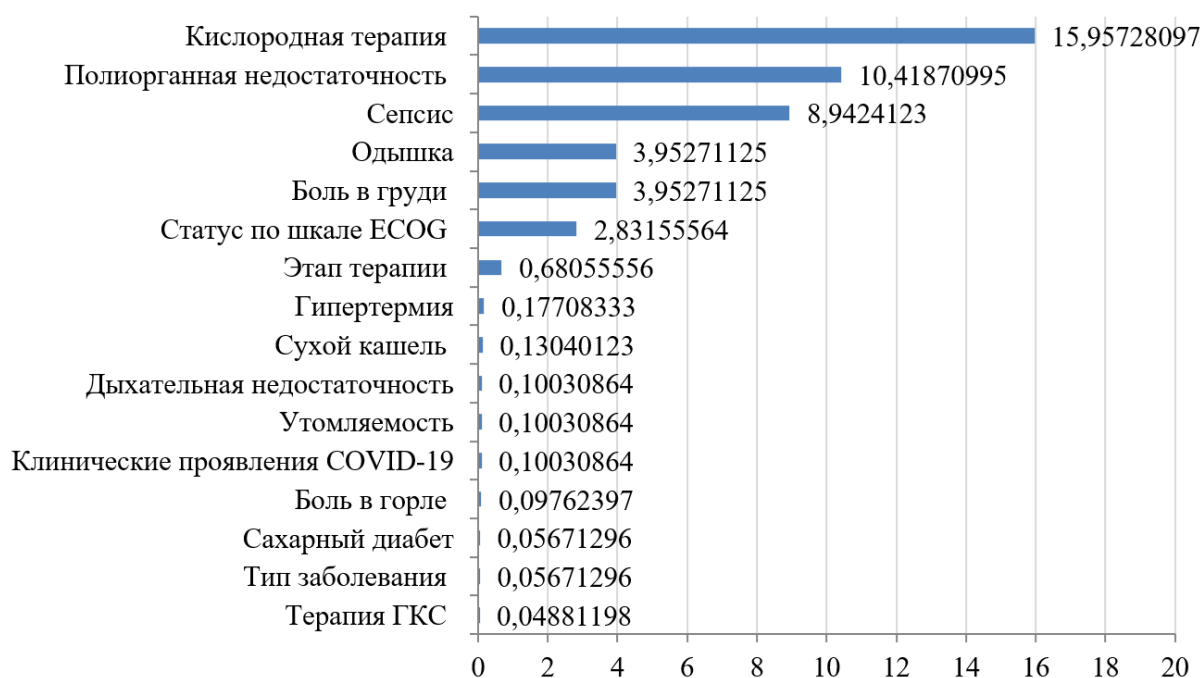


Рис. 1. Значения важности предикторов (Importance), полученных с помощью алгоритма дерева решений на основе «условного вывода».



Рис. 2. Значения важности предикторов по методу «случайный лес».

Наиболее важным показателем при прогнозировании исхода COVID-19 является использование кислородной терапии (включая искусственную вентиляцию легких – ИВЛ) (табл. 3). Подача кислорода была необходима 47% (n=68) пациентам (62 с опухолевыми и 6 с неопухолевыми заболеваниями системы крови), из них 60% (n=41) были на ИВЛ (38 с опухолевыми и 3 с неопухолевыми заболеваниями). Среди 46 умерших 84,8% (n=39) находились на ИВЛ (37 человек с опухолевыми и 2 с неопухолевыми заболеваниями крови). У 8,7% (n=4) больных на ИВЛ причина смерти – прогрессирование/осложнение гематологического заболевания. Из находящихся на ИВЛ 4,9% (n=2) остались в живых (1 женщина с опухолевыми и 1 с неопухолевыми заболеваниями). А 17,1% (n=7) больных умерли без ИВЛ (6 человек с опухолевыми и 1 с неопухолевыми заболеваниями), причина смерти у 4 человек (все с опухолевыми заболеваниями крови) – осложнения COVID-19.

Согласно данным таблицы 3, на втором месте по важности предикторов – наличие полиорганной недостаточности. Всего у 23,6% (n=34) пациентов (32 человека с опухолевыми и 2 с неопухолевыми заболеваниями крови) развилась полиорганная недостаточность, из них 91,2% (n=31) пациентов умерли.

Сепсис установлен у 20% (n=29) пациентов – 12 женщин с опухолевыми заболеваниями системы крови

и 17 мужчин (16 с опухолевыми и 1 с неопухолевыми заболеваниями). Из них 93% (n=27) умерли.

Обнаружена взаимосвязь показателя «сепсис» с увеличением объема поражения легких согласно стадии КТ (p-value=0,0007328).

Обсуждение результатов исследования

Разработка прогностических моделей на основе интеллектуального анализа данных рассматривается в качестве перспективного подхода для создания системы принятия врачебных решений без участия субъективных факторов. В период пандемии COVID-19 беспрецедентной по масштабам охвата, длительности течения, видоизменчивости и вирулентности вируса вопросы прогнозирования течения заболевания приобретают особую актуальность, особенно у пациентов с наличием ко- и полиморбидности.

На основе проведенного анализа и полученных нами результатов можно выделить модель классификации с использованием алгоритма «случайный лес», т.к. на обучающей выборке значения MSE наименьшие, а точность (Ассигасу) и F-меры наибольшие. При проверке на тестовых данных модель «случайный лес» уступает по эффективности модели, полученной с помощью дерева решений на основе «условного вывода», где правильно предсказаны все наблюдения.

Таблица 3

Анализ бинарных предикторов на основе расчета отношения шансов и применения критерия Фишера

Показатели	Отношение шансов (ОШ)	ДИ (95%)	Уровень значимости (p)
Кислород	41,85333	11,92597-146,8812	<2,2e-16
Полиорганная недостаточность	65,44444	17,76051-241,1516	<2,2e-16
Сепсис	65,44444	14,94358-311,3496	9,33e-15
Одышка	14,65079	3,209699-66,87411	7,275e-11
Боль в груди	10,05714	4,180048-24,19736	6,442e-08
Дыхательная недостаточность	7,412308	3,376634-16,27132	1,902e-07
Сахарный диабет	5,411765	1,882444-15,55807	1,899e-3
Терапия ГКС	3,363636	1,605852-7,045511	1,339e-3
Боль в горле	4,326389	1,219885-10,96267	2,613e-3
Другие сопутствующие заболевания	3,791667	1,237931-11,61352	0,01523
Сухой кашель	2,717514	1,181139-6,25234	0,02232
Тип заболевания	3,675214	1,032806-13,07816	0,04896
Циклотинный шторм	9,894737	2,812302-34,81341	0,01875
Двусторонняя пневмония	8,366197	1,895427-36,92743	7,281e-4
Лихорадка	9,246377	2,094839-40,81244	3,72e-4
Утомляемость	3,909091	1,102222-13,86381	0,03019
Осложнения COVID-19	14,59459	1,908296-111,6191	6,431e-4

В результате нашего исследования было разработано 3 прогностические модели. Выбор модели зависел от количества включаемых параметров. В логистическую регрессию на основе коэффициента регрессии включали предикторы методом перебора, в то время как в метод «случайного леса» внесены все 22 признака. Согласно F-мере, точность модели «случайный лес» оказалась выше.

В работе Л.А.Гривкова и соавт. [11] наиболее точный прогноз рецидивов базально-клеточного рака кожи был получен с помощью модели на основе многофакторной линейной регрессии, а прогностическая точность модели стохастического градиентного бустинга была менее заметной.

Метод «случайного леса» показал свою эффективность при оценке прогнозирования вероятности возникновения бронхиальной астмы у детей раннего возраста [12]. Основными методами машинного обучения, используемыми при решении задач в репродуктологии, были метод опорных векторов, алгоритмы «случайный лес» и «дерево решений» [13]. В исследовании P.Nafiz et al. [14] Random Forest превзошел остальные алгоритмы. При анализе методов искус-

ственного интеллекта в диагностике заболеваний мочеполовой системы наиболее распространенными методами как раз являлись «дерево решений» и «случайный лес» [15]. В работе H.L.Wang et al. [16] Random Forest показал самую высокую точность прогнозирования.

В большинстве исследований, направленных на поиск значимых маркеров прогнозирования течения коронавирусной инфекции, чаще использовались методы регрессионного анализа [17–19]. У пациентов с заболеваниями системы крови и полиморбидностью возможности методов интеллектуального анализа данных для оценки исходов COVID-19 были проанализированы впервые. Наибольшая точность в нашем исследовании получилась в методе «случайный лес», что позволяет в дальнейшем применять эти методы машинного обучения в практической работе согласно созданию баз данных пациентов.

На основании выбранных методов машинного обучения наличие дыхательной недостаточности, требующей кислородной поддержки, явилось самым значимым предиктором прогнозирования исхода COVID-19, что коррелирует с данными изученной литературы [20].

Заключение

Проведенное нами исследование позволило выявить значимые предикторы неблагоприятного исхода, на основе которых построены прогностические модели выживаемости пациентов гематологического профиля при заболевании коронавирусной инфекцией. Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для создания системы принятия решений при лечении COVID-19 у пациентов изучаемого профиля.

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. Radakovich N, Nagy M, Nazha A. Machine learning in haematological malignancies // Lancet Haematol. 2020. Vol.7, Iss.7. e541–e550. EDN: SXSAHV. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30121-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30121-6)
2. Weiss S.M., Kulikowski C.A., Amarel S., Safir A. A model-based method for computer-aided medical decision making // Artif. Intelligence. 1978. Vol.11, Iss.1-2. P.145–172. [https://doi.org/10.1016/0004-3702\(78\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0004-3702(78)90015-2)
3. Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction // BMC Med. Res. Methodol. 2019. Vol.19. Article number: 64. EDN: CMNPFK. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0681-4>
4. Гусев А.В., Новицкий Р.Э., Ившин А.А., Алексеев А.А. Машинное обучение на лабораторных данных для прогнозирования заболеваний // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021. Т.14, №4. С.581–529. EDN: ANFRKW. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.115>
5. Sekeroglu B., Tuncal K. Prediction of cancer incidence rates for the European continent using machine learning models // Health Informatics J. 2021; Vol.27, Iss.1. Article number: 1460458220983878. <https://doi.org/10.1177/1460458220983878>
6. Лучинин А.С. Искусственный интеллект в гематологии // Клиническая онкогематология. 2022. Т.15, №1. С.16–27. EDN: ISVFJA. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27>
7. Venkatesh R., Balasubramanian C., Kahappan M. Development of big data predictive analytics model for disease prediction using machine learning technique // J. Med. Syst. 2019. Vol.43, Iss.8. Article number: 272. <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1398-y>
8. Piñana J.L., Martino R., García-García I., Parody R., Morales M.D., Benzo G., Gómez-Catalan I., Coll R., De La Fuente I., Luna A., Merchán B., China A., de Miguel D., Serrano A., Pérez C., Díaz C., Lopez J.L., Saez A.J., Bailen R., Zudaire T. et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies // Exp. Hematol. Oncol. 2020; Vol.9. Article number: 21. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00177-z>
9. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Li C., Ai Q., Lu W., Liang H., Li S., He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China // Lancet Oncol. 2020. Vol.21, Iss.3. P.335–377. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
10. Зинченко А.В., Лим В.С., Крюков Е.В., Казаков С.П., Игнатъева Е.В., Рукавицын О.А. COVID-19 в гематологическом стационаре, течение и исходы // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2021. Т.7, №2. С.131–141. EDN: SAURGI. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.2.001>
11. Гривков Л.А., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Апанасевич В.И. Методы машинного обучения в прогнозировании рецидивов базальноклеточного рака кожи после фотодинамической терапии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2022. №2(88). P.54–59. EDN: GUIWTI. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-2-54-59>
12. Баширов А.Н., Воронов В.И. Прогнозирование вероятности возникновения бронхиальной астмы у детей с применением алгоритма случайного леса // Современные наукоемкие технологии. 2019. №12-2. С.249–255. EDN: ZTDCCD. <https://doi.org/10.17513/snt.37867>
13. Ившин А.А., Багаудин Т.З., Гусев А.В. Искусственный интеллект на страже репродуктивного здоровья: этические и клинические особенности // Акушерство и гинекология. 2021. №5. С.17–24. EDN: MMMTKH. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.17-24>
14. Hafiz P., Nematollahi M., Boostani R., Namavar Jahromi B. Predicting implantation outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection using data mining techniques // Int. J. Fertil. Steril. 2017. Vol.11, Iss.3. P.184–190. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2017.4882>
15. Yoruk U., Hargraves B.A., Vasanawala S.S. Automatic Renal Segmentation for MR Urography Using 3D-GrabCut and Random Forests // Magn. Reson. Med. 2017. Vol.79, Iss.3. P.1696–1707. <https://doi.org/10.1002/mrm.26806>
16. Wang H.L., Hsu W.Y., Lee M.H., Weng H.H., Chang S.W., Yang J.T., Tsai Y.H. Automatic machine-learning-based outcome prediction in patients with primary intracerebral hemorrhage // Front. Neurol. 2019. Vol.10: Article number: 910.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00910>

17. Мелик-Гусейнов Д.В., Карякин Н.Н., Благоднарова А.С., Климов В.И., Баврина А.П., Другова О.В., Саперкин Н.В., Ковалишова О.В. Регрессионные модели прогнозирования количества летальных исходов при новой коронавирусной инфекции // Современные технологии в медицине. 2020. Т.12, №2. С.6–13. EDN: GUXMYH. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.2.01>

18. Vaid A., Somani S., Russak A.J., De Freitas J.K., Chaudhry F.F., Paranjpe I., Johnson K.W., Lee S.J., Miotto R., Richter F., Zhao S., Beckmann N.D., Naik N., Kia A., Timsina P., Lala A., Paranjpe M., Golden E., Danieleto M., Singh M., Bottinger E.P., Nadkarni G.N., Glicksberg B.S., Percha B., Aberg J.A., Horowitz C.R. et al. Machine Learning to Predict Mortality and Critical Events in a Cohort of Patients With COVID-19 in New York City: Model Development and Validation // J. Med. Internet Res. 2020. Vol.22, Iss.11. Article number: e24018. EDN: AWUCQB. <https://doi.org/10.2196/24018>

19. Yan L., Zhang H., Goncalves J., Xiao Ya., Wang M., Guo Yu., Sun Ch., Tang X., Jing L., Zhang M., Huang X., Xiao Y., Cao H., Chen Ya., Ren T., Wang F., Xiao Ya., Huang S., Tan X., Huang N. et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients // Nat. Mach. Intell. 2020. Vol.2, Iss.5. P.283–288. EDN: UIKCVI. <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7>

20. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М., Трущенко Н.В., Ярошецкий А.И. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дорегистрационном этапе // Пульмонология. 2020. Т.30, №2. С.151–163. EDN: FINWPJ. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>

REFERENCES

1. Radakovich N, Nagy M, Nazha A. Machine learning in haematological malignancies. *Lancet Haematol.* 2020; 7(7):e541–e550. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30121-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30121-6)

2. Weiss S.M., Kulikowski C.A., Amarel S., Safir A. A model-based method for computer-aided medical decision making. *Artif. Intelligence* 1978; 11(1-2):145–172. [https://doi.org/10.1016/0004-3702\(78\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0004-3702(78)90015-2)

3. Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med. Res. Methodol.* 201; 19:64. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0681-4>

4. Gusev A.V., Novitskiy R.E., Ivshin A.A., Alekseev A.A. [Machine learning based on laboratory data for disease prediction]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* 2021; 14(4):581–592 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.115>

5. Sekeroglu B., Tuncal K. Prediction of cancer incidence rates for the European continent using machine learning models. *Health Informatics J.* 2021; 27(1):1460458220983878. <https://doi.org/10.1177/1460458220983878>

6. Luchinin A.S. [Artificial intelligence in hematology]. *Clinical Oncohematology* 2022; 15(1):16–27 (in Russian). <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27>

7. Venkatesh R., Balasubramanian C., Kahappan M. Development of big data predictive analytics model for disease prediction using machine learning technique. *J. Med. Syst.* 2019; 43(8):272. <https://doi.org/10.1007/s10916-019-1398-y>

8. Piñana J.L., Martino R., García-García I., Parody R., Morales M.D., Benzo G., Gómez-Catalan I., Coll R., De La Fuente I., Luna A., Merchán B., China A., de Miguel D., Serrano A., Pérez C., Diaz C., Lopez J.L., Saez A.J., Bailen R., Zudaire T. et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp. Hematol. Oncol.* 2020; 9:21. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00177-z>

9. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Li C., Ai Q., Lu W., Liang H., Li S., He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21(3):335–377. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)

10. Zinchenko A.V., Lim V.S., Kryukov E.V., Kazakov S.P., Ignatieva E.V., Rukavitsyn O.A. [COVID-19 in the hematological hospital, course and outcomes]. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2021; 7(2):131–141 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.2.001>

11. Grivkov L.A., Shahgeldyan K.I., Geltser B.I., Kotelnikov V.N., Apanasevich V.I. [Machine learning methods in prediction of basal cell skin cancer recurrence after photodynamic therapy]. *Pacific Medical Journal* 2022; (2):54–59 (in Russian). <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2022-2-54-59>

12. Bashirov A.N., Voronov V.I. [Prediction of the probability of occurrence of bronchial asthma in children with the use of the random forest algorithm]. *Sovremennye naukoemkie tehnologii = Modern High Technologies* 2019; (12-2):249–255. <https://doi.org/10.17513/snt.37867>

13. Ivshin A.A., Bagaudin T.Z., Gusev A.V. [Artificial intelligence on guard of reproductive health]. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology* 2021; (5):17–24 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.17-24>

14. Hafiz P., Nematollahi M., Boostani R., Namavar Jahromi B. Predicting implantation outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection using data mining techniques. *Int. J. Fertil. Steril.* 2017; 11(3):184–190. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2017.4882>

15. Yoruk U., Hargraves B.A., Vasanawala S.S. Automatic Renal Segmentation for MR Urography Using 3D-GrabCut

and Random Forests. *Magn. Reson. Med.* 2017; 79(3):1696–1707. <https://doi.org/10.1002/mrm.26806>

16. Wang H.L., Hsu W.Y., Lee M.H., Weng H.H., Chang S.W., Yang J.T., Tsai Y.H. Automatic machine-learning-based outcome prediction in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Front. Neurol.* 2019; 10:910. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00910>

17. Melik-Huseynov D.V., Karyakin N.N., Blagonravova A.S., Klimko V.I., Bavrina A.P., Drugova O.V., Saperkin N.V., Kovalishena O.V. Regression Models Predicting the number of deaths from the new coronavirus infection. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(2):6–13. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.2.01>

18. Vaid A., Somani S., Russak A.J., De Freitas J.K., Chaudhry F.F., Paranjpe I., Johnson K.W., Lee S.J., Miotto R., Richter F., Zhao S., Beckmann N.D., Naik N., Kia A., Timsina P., Lala A., Paranjpe M., Golden E., Danieleto M., Singh M., Bottinger E.P., Nadkarni G.N., Glicksberg B.S., Percha B., Aberg J.A., Horowitz C.R. et al. Machine Learning to Predict Mortality and Critical Events in a Cohort of Patients With COVID-19 in New York City: Model Development and Validation. *J. Med. Internet Res.* 2020; 22(11): e24018. <https://doi.org/10.2196/24018>

19. Yan L., Zhang H., Goncalves J., Xiao Ya., Wang M., Guo Yu., Sun Ch., Tang X., Jing L., Zhang M., Huang X., Xiao Y., Cao H., Chen Ya., Ren T., Wang F., Xiao Ya., Huang S., Tan X., Huang N. et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat. Mach. Intell.* 2020; 2(5):283–288. <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7>

20. Avdeev S.N., Tsareva N.N., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V., Yaroshetskiy A.I. [Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit]. *Pulmologiya* 2020; 30(2):151–163 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>

Информация об авторах:

Ангелина Владимировна Талько, врач-гематолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница №2»; e-mail: talkang92@mail.ru

Вера Афанасьевна Невзорова, д-р мед. наук, профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Марина Захаровна Ермолицкая, канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории информационно-аналитических и управляющих систем и технологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт автоматизации и процессов управления» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: ermmmz@mail.ru

Жанна Викторовна Бондарева, канд. мед. наук, доцент Института терапии и инструментальной диагностики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: bondareva.zhv@tgmu.ru

Author information:

Angelina V. Talko, MD, Hematologist, Primorsky Regional Clinical Hospital No.2; e-mail: talkang92@mail.ru

Vera A. Nevzorova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Marina Z. Ermolitskaya, PhD (Biol.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Institute of Automation and Control Processes FEB RAS; e-mail: ermmmz@mail.ru

Zhanna V. Bondareva, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; e-mail: bondareva.zhv@tgmu.ru

Поступила 10.05.2023
Принята к печати 29.05.2023

Received May 10, 2023
Accepted May 29, 2023

УДК 578.834.1"COVID-19":616.24-053.4/-716:612.017.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-59-68

ОЦЕНКА УРОВНЯ ИММУННОЙ ПРОСЛОЙКИ К SARS-CoV-2 У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Г.П.Евсеева, М.А.Лазарева, М.А.Власова, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, Р.С.Телепнёва, Е.В.Книжникова, О.И.Галаянт, О.А.Лебедько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Бессимптомная передача коронавируса представляет значительную угрозу для усилий в борьбе со снижением заболеваемости COVID-19. Специфический гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 может быть индуцирован в большинстве симптоматических случаев и у бессимптомных носителей. Определение характера реакции антител на инфекцию SARS-CoV-2 у детей может дать важную информацию для улучшения скрининга и целенаправленной защиты населения, которое продолжает страдать от этой пандемии. **Цель.** Определение уровня антител к SARS-CoV-2 у детей на фоне эпидемии COVID-19. **Материалы и методы.** Методом случайного отбора исследованы образцы сыворотки от 254 пациентов клиники в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст $9,7 \pm 0,3$ года). Проведен анализ в 2 группах пациентов: перенесших COVID-19 в период с января 2021 по март 2022 гг. с положительным результатом ПЦР SARS-CoV-2 ($n=36$) и контрольная группа из детей, отрицающих заболевание ($n=218$). В образцах сывороток крови с помощью иммуноферментного анализа определяли IgM и IgG, используя диагностические наборы «SARS CoV-2-IgM» и «SARS CoV-2-IgG количественный» производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). **Результаты.** В группе детей, не болевших COVID-19, отрицательные результаты выявлены в 25,2% случаев. Антитела IgG, специфичные к SARS-CoV-2, выявлены у 74,8% пациентов, из них невысокий уровень вируснейтрализующей активности – у 15,6% пациентов, средний уровень – в 20,2% случаев и высокий уровень – у 39,0% детей. В группе детей, перенесших заболевание, невысокий уровень вируснейтрализующей активности выявлен в 29,4%, средний уровень – в 32,4% и в 38,2% случаев выявлен высокий уровень антител IgG к SARS-CoV-2. В группе детей, перенесших COVID-19, у 77,8% заболевание протекало с симптомами ОРВИ, у 22,2% отмечались КТ-признаки пневмонии, достоверных различий в уровнях специфических антител у них не выявлено. Анализ серопревалентности в динамике после перенесенного заболевания показал, что наиболее высокий уровень антител сохранялся в течение 2-4 мес. после перенесенного заболевания. **Заключение.** Доля бессимптомных форм инфекции среди детей и подростков достаточно высока. Эти недокументированные инфекции часто остаются нераспознанными из-за легкого течения или отсутствия симптомов и, в зависимости от их контагиозности и численности контактов, могут играть значительную роль в передаче SARS-CoV-2. Полученные данные поднимают важные вопросы, которые следует изучить в дальнейших исследованиях, касающихся роли серологических тестов в оценке реальных масштабов воздействия SARS-CoV-2 на детское население, а также мониторинга реакции и продолжительности SARS-CoV-2-опосредованного антителами иммунитета.

Ключевые слова: COVID-19, иммунитет, специфичные к SARS-CoV-2 антитела IgG, дети.

Контактная информация

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: evseeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

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, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: evseeva@yandex.ru

Для цитирования:

Евсеева Г.П., Лазарева М.А., Власова М.А., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Телепнёва Р.С., Книжникова Е.В., Галаянт О.И., Лебедько О.А. Оценка уровня иммунной прослойки к SARS-CoV-2 у детей в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.59–68. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-59-68

For citation:

Evseeva G.P., Lazareva M.A., Vlasova M.A., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Telepneva R.S., Knizhnikova E.V., Galyant O.I., Lebed'ko O.A. Assessment of the level of immune layer to SARS-CoV-2 in children under conditions of novel coronavirus infection COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):59–68 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-59-68

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF IMMUNE LAYER TO SARS-CoV-2 IN CHILDREN UNDER CONDITIONS OF NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

G.P.Evseeva, M.A.Lazareva, M.A.Vlasova, E.B.Nagovitsyna, S.V.Suprun, R.S.Telepneva, E.V.Knizhnikova,
O.I.Galyant, O.A.Lebed'ko

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

SUMMARY. Introduction. Asymptomatic transmission of the coronavirus poses a significant threat to efforts to reduce the incidence of COVID-19. A specific humoral immune response against SARS-CoV-2 can be induced in most symptomatic cases and in asymptomatic carriers. Determining the pattern of antibody response to SARS-CoV-2 infection in children can provide important information for improving screening and targeted protection of population that continue to suffer from this pandemic. **Aim.** To determine the level of antibodies to SARS-CoV-2 in children during the COVID-19 epidemic. **Materials and methods.** Serum samples from 254 clinic patients from 1 to 17 years old, with an average age of 9.7 ± 0.3 years, were studied by random selection. The analysis was carried out in 2 groups of patients: patients who underwent COVID-19 in the period from January 2021 to March 2022 with a positive SARS-CoV-2 PCR result ($n=36$) and a control group of children who deny the disease ($n=218$). IgM and IgG were determined in blood serum samples by means of ELISA using the SARS CoV-2-IgM and SARS CoV-2-IgG quantitative diagnostic kits (Vector-Best, Novosibirsk, Russia). **Results.** In the group of children who did not have COVID-19, negative results were detected in 25.2% of cases. IgG antibodies specific to SARS-CoV-2 were detected in 74.8% of patients, of which a low level of virus-neutralizing activity was found in 15.6% of patients, an average level in 20.2% of cases, and a high level in 39.0% of cases. In the group of children who had the disease, a low level of virus-neutralizing activity was detected in 29.4%, an average level in 32.4%, and a high level of IgG antibodies to SARS-CoV-2 was detected in 38.2% of cases. In the group of children who underwent COVID-19, 77.8% of the disease proceeded with symptoms of acute respiratory viral infections, 22.2% had CT signs of pneumonia, and there were no significant differences in the levels of specific antibodies. In the group of children who underwent COVID-19, 77.8% of the disease proceeded with symptoms of acute respiratory viral infections, 22.2% had CT signs of pneumonia, and there were no significant differences in the levels of specific antibodies. Analysis of seroprevalence in dynamics after the disease showed that the highest level of antibodies persisted for 2-4 months. after an illness. **Conclusion.** The proportion of asymptomatic forms of infection among children and adolescents is quite high. These undocumented infections often go unrecognized due to mild or absence of symptoms and, depending on their contagiousness and number of contacts, may play a significant role in the transmission of SARS-CoV-2. The findings raise important questions that should be explored in further studies regarding the role of serological tests in assessing the true extent of SARS-CoV-2 exposure in pediatric populations, as well as monitoring the response and duration of SARS-CoV-2 antibody-mediated immunity..

Key words: COVID-19, immunity, IgG antibodies specific to SARS-CoV-2, children.

Глобальная борьба за сдерживание пандемии коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванной коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), все еще продолжается и уже в декабре 2021 года многие страны мира накрыла пятая волна пандемии коронавируса «Омикрон» (B.1.1.529). С наступлением нового 2023 года в мире начал распространяться новый подвид мутации «Омикрон» – XBB.1.5. или «Кракен», и пандемия далека от завершения. Сочетание имеющегося коллективного иммунитета с большей contagiозностью и меньшей летальностью самого вируса вслило надежду на переход эпидемии в режим угасания, тем не менее, вызывает тревогу тот факт, что эти недавно появившиеся субварианты могут еще больше снизить эффективность существующих вакцин против COVID-19 и привести к всплеску прорывных инфекций, а также к повторным инфекциям и течению пандемии, когда последовательность новых волн эпидемии утратит сезонную упорядоченность и они начнут чередоваться всё чаще и чаще, «накладываясь» друг на друга [1].

Хотя менее тяжелое течение инфекции у детей является положительным аспектом, более легкие симптомы, возможно, привели к меньшему количеству тестов, в результате чего было выявлено меньше случаев заболевания SARS-CoV-2 у детей и подростков. Если дети и подростки с легкими или отсутствующими симптомами также передают инфекцию, они могут способствовать ее передаче на уровне сообществ. Поэтому для разработки, адаптации и улучшения мер борьбы с COVID-19 важно понимать симптомы, инфективность и модели передачи SARS-CoV-2 среди детей и подростков, особенно с учетом того, что вакцинация детей в возрасте до 12 лет в настоящее время не доступна или не разрешена [2]. Бессимптомные носители являются опасными источниками передачи этого смертельного вируса и представляют значительную угрозу для усилий по борьбе с вирусным заболеванием и, возможно, служат критическим фактором распространения инфекции в сообществе [3]. Так, сообщается о 62 случайных пациентах с COVID, которые

были госпитализированы с другим серьезным первичным медицинским, хирургическим, акушерским или психиатрическим диагнозом. Эти случаи были помечены как «случайный COVID», поскольку они были диагностированы в результате процедур госпитализации и не имели типичного клинического профиля. Это явление «случайного COVID» ранее не наблюдалось и, скорее всего, отражает высокий уровень бессимптомного заболевания в сообществе с омикронной инфекцией [4].

В этих случаях проблемой для здоровья, в том числе детского, остается не вполне понятная ситуация с тем, какие остаточные явления ожидают перенесших в той или иной форме заболевание COVID-19 [5]. По оценкам исследователей, немалая часть переболевших коронавирусом страдают от симптомов, которые могут длиться недели или месяцы после выздоровления и затрудняют возвращение к повседневной жизни. Эти явления называются «лонг-ковид» («длительный ковид»). Постковидный синдром внесён в Международный классификатор болезней (МКБ-10), код рубрики U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное». Наиболее распространенные симптомы «лонг-ковид» у детей включают повышенную усталость, проблемы с концентрацией внимания и памятью, изменение вкуса и обоняния, боли в мышцах, расстройства сна [6].

Инаппарантная форма течения инфекционного процесса не позволяет достоверно оценить реальное распространение инфекции, в связи с необращением больных в медицинские учреждения и проведения ПЦР анализа на коронавирусную инфекцию. Следовательно, серологические исследования (определение уровня антител к SARS-CoV-2) имеют решающее значение для более эффективной организации реагирования медицинских учреждений на пандемию COVID-19, а также дают возможность изучить естественную инфекцию у бессимптомных/малосимптомных субъектов и оценить передачу инфекции в сообществе [7]. Специфический гуморальный иммунный ответ против SARS-CoV-2 может быть индуцирован в большинстве симптоматических случаев и у бессимптомных носителей, когда первичный иммунный ответ (IgM) появляется через 3-10 дней после заражения, за которым следует вторичный иммунный ответ (IgG) через две недели после заражения, а затем длится месяцами [8, 9].

Считается, что порог серопревалентности минимум 60% достаточен для того, чтобы произошло спонтанное угасание эпидемического процесса если не при всех, то при многих инфекционных болезнях. В этой связи определение доли лиц с наличием специфических антител класса IgG к нуклеокапсиду (nucleocapsid, Nc) вируса SARS-CoV-2 может оказаться удобным инструментом для прогнозирования течения эпидпроцесса в рамках восприимчивой популяции [10]. Подтверждение наличия антител, специфичных к

коронавирусу SARS-CoV-2, важно для выявления иммунного ответа у лиц, переболевших COVID-19, а также для проведения популяционных исследований путем скрининга антител на предмет определения частоты заражения COVID-19 [11]. Повышенный уровень серопревалентности антител к SARS-CoV-2, формирующийся в ответ на бессимптомную форму течения коронавирусной инфекции, может быть дополнительным защитным фактором [12].

Как и при всех других инфекционных заболеваниях, иммунная система «хозяина» играет ключевую роль в нашей защите от инфекции SARS-CoV-2. Однако вирусы способны уклоняться от иммунной атаки и размножаться, а у восприимчивых людей вызывают сильную воспалительную реакцию. Прогресс в нашем понимании механизмов, лежащих в основе иммунных реакций «хозяина», обещает способствовать разработке подходов к профилактике или лечению заболеваний. Компоненты иммунной системы, такие как антитела, также могут быть использованы для разработки чувствительных и специфических методов диагностики, а также новых терапевтических средств.

Целью исследования явилось определение уровня антител к SARS-CoV-2 у детей и подростков на фоне эпидемии COVID-19.

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.

Методом случайного отбора были исследованы образцы сыворотки от 254 пациентов клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, впервые обратившихся с различными соматическими жалобами. Группу составили 125 девочек (49,2%) и 129 мальчиков (50,8%) от 1 года до 17 лет, со средним возрастом $9,7 \pm 0,3$ года.

Проведен анализ в двух группах пациентов: перенесшие COVID-19 в период с января 2021 по март 2022 гг. с положительным результатом ПЦР SARS-CoV-2 ($n=36$) и контрольная группа из детей, отрицающих заболевание ($n=218$).

В образцах сывороток крови с помощью иммуноферментного анализа определяли IgM и IgG, используя диагностические наборы «SARS Cov2-IgM» и «SARS Cov2-IgG количественный» производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Оценка количества антител осуществлялась в международных антитело-связывающих единицах BAU/мл (Binding Antibody Units).

Статистическая обработка материала проведена с применением пакета статистических программ: «STATISTICA[®]» для «Windows» (версия 10.0) и пакет «Анализ данных» для Microsoft Excel 2007. Анализ распределения оцениваемых признаков проводили с помощью теста Шапиро–Уилка. Из совокупности данных рассчитывалась средняя арифметическая вариационного ряда (M), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибка средней арифметической (m). Относительную частоту признака представляли в виде доли в процентах, дополнительно указывая абсолютные значения в группе от общего числа наблюдений. Оценку достоверности различий показателей в группах проводили с использованием двустороннего t -критерия Стьюдента.

Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

По структуре основных диагнозов обследованные дети распределились следующим образом: болезни органов дыхания (БОД) – 27,2%, надсегментарная дисфункция вегетативной нервной системы (НДВНС) – 25,2%, патология мочевыделительной системы (МВС) – 24,4%, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (ЭП) – 9,4%, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 5,5%, прочие заболевания – 8,3 % (рис. 1).

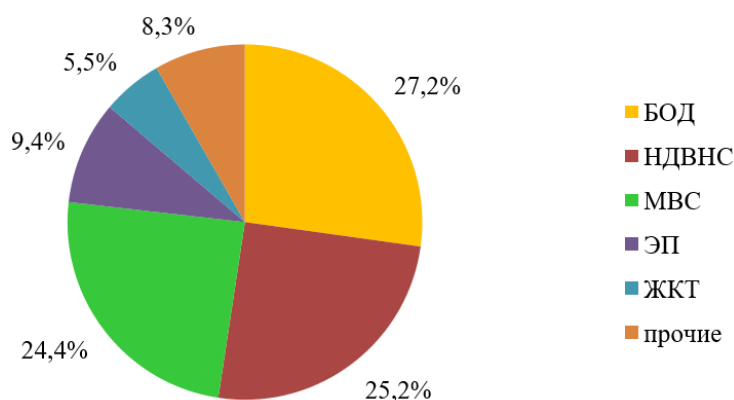


Рис. 1. Структура основных диагнозов у обследованных детей.

Анализ основных диагнозов у обследованных детей, перенесших коронавирусную инфекцию, показал, что имело место некоторые перемещения классов болезней по ранговым местам: на первое место вышла надсегментарная дисфункция вегетативной

системы (44,4%), второе место заняла патология мочевыделительной системы (25%), и далее – болезни органов дыхания (22,2%), патология желудочно-кишечного тракта (5,6%) и болезни эндокринной системы (2,8%) (рис. 2).

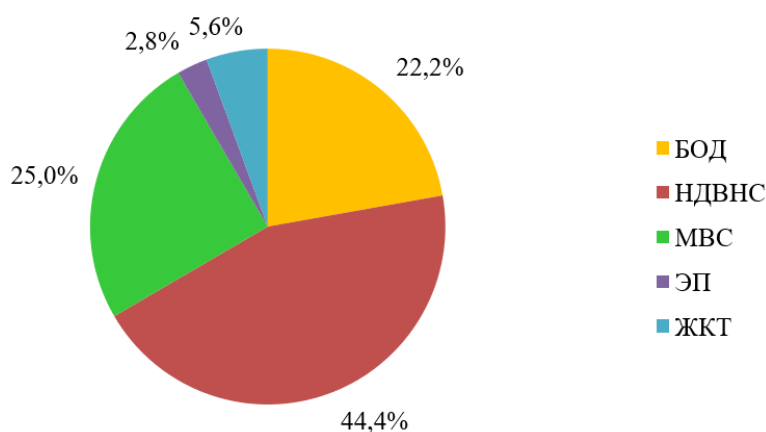


Рис. 2. Структура основных диагнозов у обследованных детей, перенесших коронавирусную инфекцию.

Имеется много данных, что в условиях новой пандемии значительное число детей остается в риске долгосрочных последствий после заражения SARS-CoV-2 (обычно называемых длительным COVID, состоянием после COVID-19 или синдромом после COVID-19).

Было выявлено более 200 симптомов, которые влияют на системы многих органов [13]. Исследователи отмечают, что почти 70% молодых людей без сопутствующих заболеваний имели нарушения в одном или нескольких органах через четыре месяца после первых

симптомов инфекции SARS-CoV-2 [14]. COVID-19 также, по-видимому, влияет на центральную нервную систему с потенциально долгосрочными последствиями, обусловленными самим вирусом или воспалением, которое он вызывает. Возможно, этим объясняется рост жалоб у госпитализированных пациентов, как перенесших COVID-19, так и серопозитивных детей, не болевших манифестной формой инфекции, на неспецифические неврологические симптомы: с одинаковой частотой пациенты жаловались на выраженную утомляемость (61,0%), сонливость (48,8%), снижение памяти (26,8%), подавленное настроение (14,6%). Считается, что вероятность развития долгосрочных последствий COVID-19 не связана с тяжестью острой инфекции, может оказывать долгосрочное воздействие и на детей, в том числе с бессимптомным/малосимптомным COVID-19 [5, 15].

Другим значимым органом-мишенью SARS-CoV-2 в условиях нынешней пандемии COVID-19 являются почки. Было обнаружено, что РНК рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 в избытке присутствует в почечной ткани, что облегчает ассоциированное с SARS-CoV-2 повреждение почек, особенно клубочковых клеток, что ведет к клиническим проявлениям повреждения почек у пациентов с COVID-19 даже с незначительными проявлениями заболевания [16].

На длительный кашель жаловались в основном дети 1-5 лет. Поэтому в условиях пандемии COVID-19 с высокой частотой бессимптомного течения заболевания, у детей с жалобами на неврологическую и почечную и другую симптоматику желательнее проводить исследование гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 для исключения у детей постковидного синдрома.

В группе обследованных детей специфических IgM к SARS-CoV-2 не было обнаружено. Недиagnostический титр IgG выявлен у 57 детей (22,4%). У остальных обследованных детей выявлены IgG к SARS Cov2 со средним уровнем $131,5 \pm 7,4$ BAU/мл.

В группе детей, перенесших COVID-19, у 28 (77,8%) заболевание протекало с симптомами ОРВИ, у 8 человек (22,2%) отмечались КТ-признаки пневмонии. Невысокий уровень вируснейтрализующей активности (10-79 BAU/мл) выявлен у 29,4% пациентов, средний уровень IgG (80-150 BAU/мл) установлен в 32,4% случаев, и у 38,2% детей выявлен высокий уровень (более 150 BAU/мл) антител IgG к SARS-CoV-2.

Анализ уровней IgG к SARS-CoV-2 после перенесенного заболевания показал, что наиболее высокий уровень антител сохранялся в течение 2-4 мес. после перенесенного заболевания (рис. 3). Таким образом, наши данные совпадают с выводами других исследователей, показывающих короткий период иммунитета после выздоровления от COVID-19 [17].

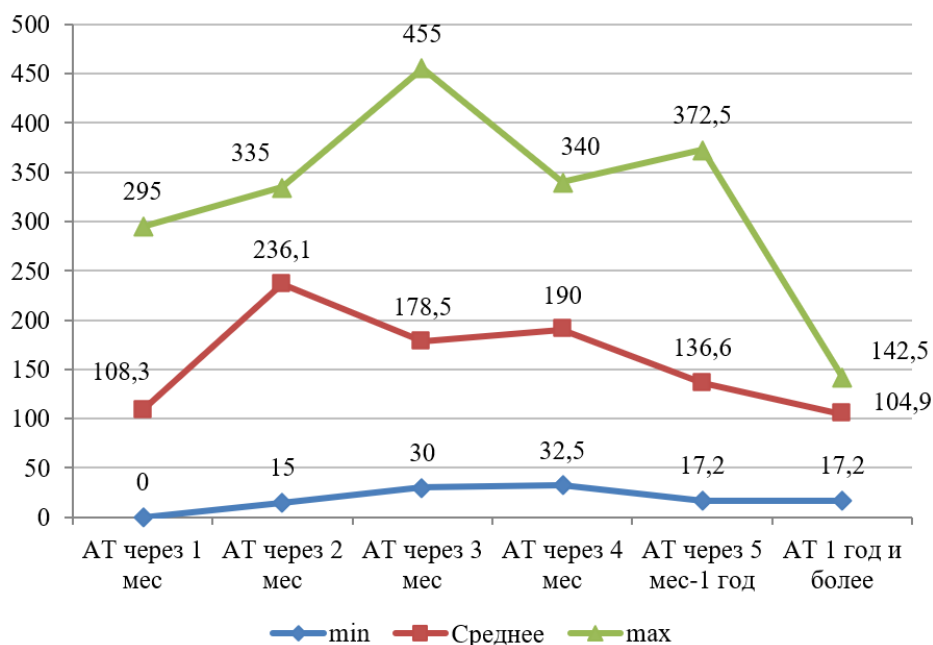


Рис. 3. Уровень IgG к SARS-CoV-2 у детей и подростков, перенесших COVID-19 (BAU/мл).

В группе детей, отрицающих заболевание COVID-19, не выявлено специфических к SARS-CoV-2 антител IgG у 25,2% пациентов, серопозитивными были 74,8% детей. Одной из наиболее вероятных причин высокого уровня серопревалентности может быть высокая частота бессимптомных или малосимптомных форм за-

болевания. Известно, что формирование гуморального иммунитета к коронавирусу может проходить непосредственно после контакта с возбудителем (дни, недели) либо задолго до обследования (месяцы или годы) или в неустановленное время в результате перенесенной COVID-19-инфекции в бессимптомной форме [12].

Количественное содержание циркулирующих антител у детей, перенесших COVID-19-инфекцию в бессимптомной форме, составило $172,2 \pm 8,2$ BAU/мл, из них у более чем у половины обследованных лиц выявлялся высокий уровень антител – у 85 детей (52,1%), средний уровень – у 44 пациентов (27,0%) и невысокий уровень вируснейтрализующей активности определен у 34 человек (20,9%).

В группе детей, имевших клинические проявления

COVID-19 с положительным ПЦР, наиболее высокий уровень гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 определялся у лиц, перенесших пневмонию ($163,8$ [67,0–285,3] BAU/мл). У детей с бессимптомной формой COVID-19 в анамнезе показатели были выше ($157,5$ [95–245] BAU/мл), чем у детей, перенесших заболевание с клиническими проявлениями ОРВИ ($120,0$ [43,8–256,3] BAU/мл), хотя различия статистически не значимы (рис. 4).

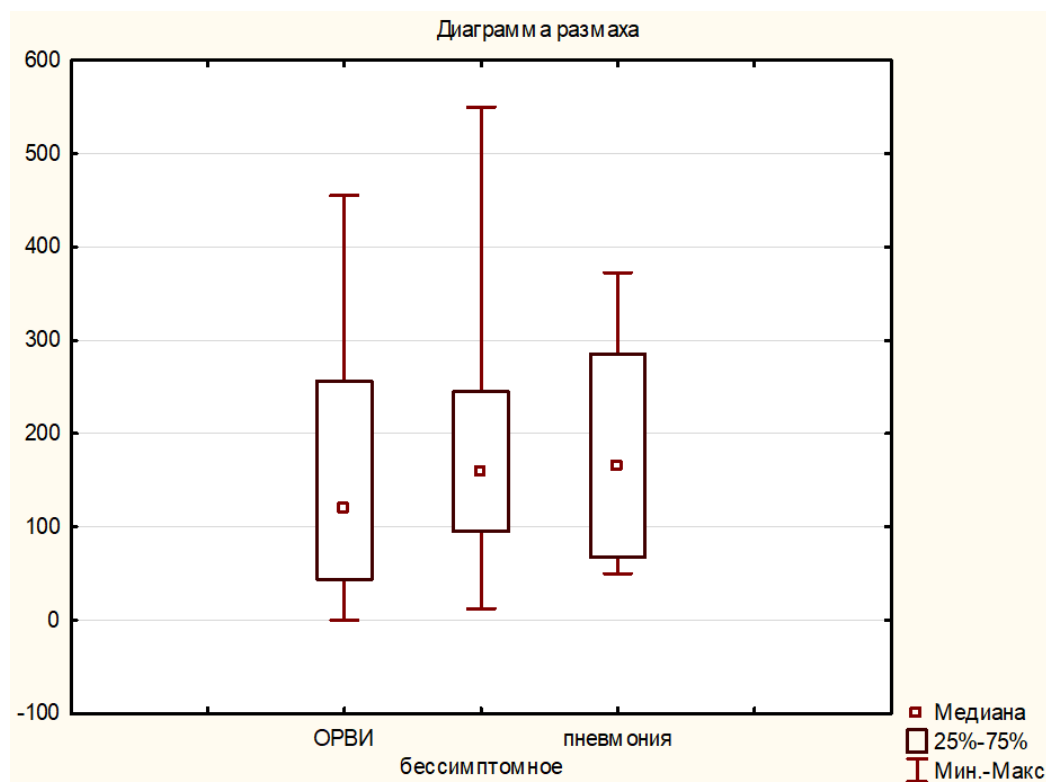


Рис. 4. Уровень IgG к SARS-CoV-2 у детей, перенесших ОРВИ и пневмонию.

Нами не выявлено различий в уровне серопревалентности у детей в зависимости от пола и возраста

(табл.), хотя доля серонегативных детей в группе детей 1-6 лет было достоверно выше ($p < 0,05$).

Таблица

Серопревалентность к SARS-CoV-2 у обследованных детей в зависимости от возраста

Возраст	n абс./%	IgG, BAU/мл	Отрицательный результат
1-6 лет	73/28,5	$128,4 \pm 15,07$	31,5%
7-13 лет	93/36,3	$132,92 \pm 11,72$	16,1%
14-17 лет	84/31,6	$137,81 \pm 12,4$	17,9%

Заключение

Проведенное исследование свидетельствует, что доля бессимптомных форм инфекции среди детей и подростков достаточно высока. Эти недокументированные инфекции часто остаются нераспознанными из-за легкого течения или отсутствия симптомов и, в

зависимости от их контагиозности и численности контактов, могут играть значительную роль в передаче SARS-CoV-2, что является риском продолжения эпидемии заболевания.

Высокая серопревалентность анти-SARS-CoV-2 IgG у детей и подростков, отрицающих заболевание COVID-19, может, как способствовать сохранению

устойчивости к патогенному действию вируса и заметному снижению тяжести течения заболевания в случае, когда оно все-таки развивается, так и отражать их большую восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 и подчеркивает необходимость особого внимания педиатров за ними для предотвращения осложнений заболевания, особенно с учетом данных о том, что вирус может оказывать долгосрочное воздействие и на детей, в том числе с бессимптомным/малосимптомным COVID-19.

Молекулярное обнаружение SARS-CoV-2-РНК методом ОТ-ПЦР является золотым тестом для диагностики людей, которые в настоящее время инфицированы, а серологические тесты могут выявить лиц, подвергшихся воздействию вируса, и, следовательно, у них выработались антитела, что может быть использовано для отражения реального распространения вируса в сообществе. Полученные данные полезны

тем, что они поднимают важные вопросы, которые следует изучить в дальнейших исследованиях, касающихся роли серологических тестов в оценке реальных масштабов воздействия SARS-CoV-2 на детское население, а также мониторинга реакции и продолжительности SARS-CoV-2-опосредованного антителами иммунитета.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang Q., Iketani S., Li Z., Liu L., Guo Y., Huang Y., Bowen A.D., Liu M., Wang M., Yu J., Valdez R., Luring A.S., Sheng Z., Wang H.H., Gordon A., Liu L., Ho D.D. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants // Cell. 2023. Vol.186, Iss.2. P.279–286.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.018>
2. World Health Organization. (2021) . COVID-19 disease in children and adolescents: scientific brief, 29 September 2021. World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345575>
3. Antonara S., Ozbolt P., Landon L., Fatica L., Pleasant T., Swickard J., Drury A., Wongchaoart N., Cradic K.W. Detection of SARS-CoV-2 infection in asymptomatic populations using the DiaSorin Molecular Simplexa and Roche Cobas EUA assays // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2022. Vol.102, Iss.1. Article number: 115513. <https://doi.org/10.1016/j.diag-microbio.2021.115513>
4. Abdullah F., Myers J., Basu D., Tintinger G., Ueckermann V., Mathebula M., Ramlall R., Spoor S., Villiers T., Walt Z.V., Cloete J., Soma-Pillay P., Rheeder P., Paruk F., Engelbrecht A., Lalloo V., Myburg M., Kistan J., Hougenhouck-Tul- leken W., Boswell M.T., Gray G., Welch R., Blumberg L., Jassat W. Decreased severity of disease during the first global omicron variant COVID-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa // Int. J. Infect. Dis. 2021. Vol.116. P.38–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357>
5. Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Книжникова Е.В., Супрун С.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Галаянт 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>
6. Sudre C., Murray B., Varsavsky T., Graham M., Penfold R., Bowyer R., Pujol J.C., Klasner K., Antonelli M., Canas L., Molteni E., Modat M., Cardoso J., May A., Ganesh S., Davies R., Nguyen L., Drew D., Astley C., Joshi A., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M., Duncan E., Menni C., Williams F.M.K., Franks P., Chan A., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C. Attributes and predictors of long COVID // Nat. Med. 2021. Vol.27, Iss.4. P.626–631 <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
7. Чистякова Г.Н., Мальгина Г.Б., Устюжанин А.В., Ремизова И.И. Формирование противoinфекционного и по- ствакцинального гуморального иммунитета к SARS-CoV-2 у медицинских работников перинатального центра // Инфекция и иммунитет. 2022. Т.12, №4. С.688–700. EDN: KPWYXG. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOA-1856>
8. Hou H., Wang T., Zhang B., Luo Y., Mao L., Wang F., Wu S., Sun Z. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019 // Clin. Transl. Immunol. 2020. Vol.9, Iss.5. Article number: e1136. <https://doi.org/10.1002/cti2.1136>
9. Taha A.E., Alduraywish A.A., Almaeen A.H., El-Metwally T.H., Alayyaf M., Mallick A., Abouelkheir M. High Se- roprevalence of Anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG among Inhabitants of Sakaka City, Aljouf, Saudi Arabia // Vaccines (Basel). 2022. Vol.11, Iss.1. Article number: 26. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010026>
10. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Троценко О.Е., Зайцева Т.А., Лялина Л.В., Гарбуз Ю.А., Смир- нов В.С., Ломоносова В.И., Балахонцева Л.А., Котова В.О., Базыкина Е.А., Бутакова Л.В., Сапега Е.Ю., Алейникова Н.В., Бебенина Л.А., Лосева С.М., Каравянская Т.Н., Тотолян А.А. Уровень серопревалентности к SARS-CoV-2 среди жителей Хабаровского края на фоне эпидемии COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и им- мунобиологии. 2021. Т.98, №1. С.7–17. EDN: GFEVDM. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-92>
11. Зуева Е.В., Беляев Н.Н., Вербов В.Н., Лихачев И.В., Бачинин И.А., Хамитова И.В., Коробова З.Р., Арсентьева

Н.А., Тотолян А.А. Характеристика набора реагентов «N-CoV-2-IgG PS» для количественного определения IgG человека к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т.12, №4. С.771–778. EDN: PCDDWF. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CAN-1904>

12. Попова А.Ю., Смирнов В.С., Андреева Е.Е., Арбузова Т.В., Бабуря Е.А., Балахонов С.В., Башкетова Н.С., Бугоркова С.А., Буланов М.В., Валеуллина Н.Н., Горяев Д.В., Губанова А.В., Детковская Н.Н., Ежлова Е.Б., Жимбаева О.Б., Зайцева Н.Н., Зуева Е.В., Иванов В.А., Историк О.А., Ковальчук И.В. и др. Серопревалентность антител к SARS-CoV-2 у детей на фоне эпидемии COVID-19 в Российской Федерации // Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2022. Т.101, №3. С.85–97. EDN: FDCRX. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-85-97>

13. Kikkenborg Berg S., Palm P., Nygaard U., Bundgaard H., Petersen M.N.S., Rosenkilde S., Thorsted A.B., Ersbøll A.K., Thygesen L.C., Nielsen S.D., Vinggaard Christensen A. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study // Lancet Child Adolesc. Health. 2022. Vol.6, Iss.9. P.614–623. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00154-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00154-7)

14. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Badley A.D., Decker G. A., Rizza S.A., Banerjee R., Banerjee A. Multiorgan impairment in low-risk individuals with long COVID // medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>

15. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // BMJ. 2021. Vol.372. Article number: 136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>

16. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Sperhake J.P., Wong M.N., Allweiss L., Chilla S., Heinemann A., Wanner N., Liu S., Braun F., Lu S., Pfefferle S., Schröder A.S., Edler C., Gross O., Glatzel M., Wichmann D., Wiech T., Kluge S., Püschel K., Aepfelbacher M., Huber T.B. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol.383, Iss.6. P.590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>

17. Kissler S.M., Tedijanto C., Goldstein E., Grad Y.H., Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period // Science. 2020. Vol.368, Iss. 6493. P.860–868. <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>

REFERENCES

1. Wang Q., Iketani S., Li Z., Liu L., Guo Y., Huang Y., Bowen A.D., Liu M., Wang M., Yu J., Valdez R., Lauring A.S., Sheng Z., Wang H.H., Gordon A., Liu L., Ho D.D. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell* 2023; 186(2):279–286.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.018>

2. World Health Organization. (2021) . COVID-19 disease in children and adolescents: scientific brief, 29 September 2021. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345575>

3. Antonara S., Ozbolt P., Landon L., Fatica L., Pleasant T., Swickard J., Drury A., Wongchaoart N., Cradic K.W. Detection of SARS-CoV-2 infection in asymptomatic populations using the DiaSorin Molecular Simplexa and Roche Cobas EUA assays. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2022; 102(1):115513. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115513>

4. Abdullah F., Myers J., Basu D., Tintinger G., Ueckermann V., Mathebula M., Ramlall R., Spoor S., Villiers T., Walt Z.V., Cloete J., Soma-Pillay P., Rheeder P., Paruk F., Engelbrecht A., Lalloo V., Myburg M., Kistan J., Hougenuck-Tul- leken W., Boswell M.T., Gray G., Welch R., Blumberg L., Jassat W. Decreased severity of disease during the first global omicron variant COVID-19 outbreak in a large hospital in Tshwane, South Africa. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 116:38–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.357>

5. 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]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):100–114 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-100-114>

6. Sudre C., Murray B., Varsavsky T., Graham M., Penfold R., Bowyer R., Pujol J.C., Klasner K., Antonelli M., Canas L., Molteni E., Modat M., Cardoso J., May A., Ganesh S., Davies R., Nguyen L., Drew D., Astley C., Joshi A., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M., Duncan E., Menni C., Williams F.M.K., Franks P., Chan A., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021; 27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>

7. Chistyakova G.N., Malgina G.B., Ustyuzhanin A.V., Remizova I.I. [Formation of anti-infectious and post-vaccination anti-SARS-CoV-2 humoral immunity in medical workers of the perinatal center]. *Инфекция и иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity* 2022; 12(4):688–700 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-FOA-1856>

8. Hou H., Wang T., Zhang B., Luo Y., Mao L., Wang F., Wu S., Sun Z. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin. Transl. Immunol.* 2020; 9(5):e1136. <https://doi.org/10.1002/cti2.1136>

9. Taha A.E., Alduraywish A.A., Almaeen A.H., El-Metwally T.H., Alayyaf M., Mallick A., Abouelkheir M. High Seroprevalence of Anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG among Inhabitants of Sakaka City, Aljouf, Saudi Arabia. *Vaccines (Basel)* 2022; 11(1):26. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010026>

10. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Trotsenko O.E., Zaitseva T.A., Lyalina L.V., Garbuz Yu.A., Smirnov V.S., Lomonosova V.I., Balakhontseva L.A., Kotova V.O., Bazykina E.A., Butakova L.V., Sapega E.Yu., Aleinikova N.V.,

Bebenina L.A., Loseva S.M., Karavyanskaya T.N., Totolyan A.A. [The seroprevalence of SARS-CoV-2 among residents of the Khabarovsk Krai during the COVID-19 epidemic]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021; 98(1):7–17 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-92>

11. Zueva E.V., Belyaev N.N., Verbov V.N., Likhachev I.V., Bachinin I.A., Khamitova I.V., Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Totolian A.A. [Characterizing a “N-CoV-2-IgG PS” diagnostic kit to quantify SARS-CoV-2 nucleocapsid protein-specific human IgG antibodies]. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2022; 12(4):771–778 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CAN-1904>

12. Popova A.Yu., Smirnov V.S., Andreeva E.E., Arbuzova T.V., Babura E.A., Balakhonov S.V., Bashketova N.S., Bugorkova S.A., Bulanov M.V., Valeullina N.N., Goryaev D.V., Gubanova A.V., Detkovskaya N.N., Ezhlova E.B., Zhimbayeva O.B., Zaitseva N.N., Zueva E.V., Ivanov V.A., Istorik O.A., Kovalchuk I.V., Kozlovskikh D.N., Kombarova S.Y., Kurganova O.P., Lomovtsev A.E., Lukicheva L.A., Melnikova A.A., Mikailova O.M., Milichkina A.M., Noskov A.K., Noskova L.N., Oglezneva E.E., Osmolovskaya T.P., Patyashina M.A., Penkovskaya N.A., Petrova O.A., Razumovskaya A.P., Samoilova L.V., Stepanova T.F., Trotsenko O.E., Khamitova I.V., Totolian A.A. [Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in children against the background of the COVID-19 epidemic in the Russian Federation]. *Pediatr. Zhurnal im G.N.Speranskogo = PEDIATRIA n.a. G.N.SPERANSKY* 2022; 101 (3): 85–97 (in Russian). <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-3-85-97>

13. Kikkenborg Berg S., Palm P., Nygaard U., Bundgaard H., Petersen M.N.S., Rosenkilde S., Thorsted A.B., Ersbøll A.K., Thygesen L.C., Nielsen S.D., Vinggaard Christensen A. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc. Health* 2022; 6(9):614–623. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00154-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00154-7)

14. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Badley A.D., Decker G.A., Rizza S.A., Banerjee R., Banerjee A. Multiorgan impairment in low-risk individuals with long COVID. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>

15. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372:136. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>

16. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Sperhake J.P., Wong M.N., Allweiss L., Chilla S., Heinemann A., Wanner N., Liu S., Braun F., Lu S., Pfefferle S., Schröder A.S., Edler C., Gross O., Glatzel M., Wichmann D., Wiche T., Kluge S., Püeschel K., Aepfelbacher M., Huber T.B. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(6):590–592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>

17. Kissler S.M., Tedijanto C., Goldstein E., Grad Y.H., Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 2020; 368(6493):860–868. <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>

Информация об авторах:

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

Мария Александровна Лазарева, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: m.lo85@mail.ru

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

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, 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: evceewa@yandex.ru

Maria A. Lazareva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: m.lo85@mail.ru

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior 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

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

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

Регина Сергеевна Телепнёва, научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, e-mail: pupykin84@mail.ru

Елена Владимировна Книжникова, научный сотрудник группы молекулярно-генетических методов исследования лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, e-mail: 1904lenok@mail.ru

Оксана Игоревна Галаянт, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, 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

Elena B. Nagovitsina, MD, PhD (Med.), Main 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

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

Regina S. Telepneva, MD, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: pupykin84@mail.ru

Elena V. Knizhnikova, MD, Staff Scientist of the 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: 1904lenok@mail.ru

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

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 21.02.2023
Принята к печати 14.03.2023

Received February 21, 2023
Accepted March 14, 2023

УДК 616.441:578.834.1"COVID-19":616-053.4/-71

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-69-78

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

М.А.Лазарева¹, Г.П.Евсеева¹, Е.В.Ракицкая^{1,2}, М.А.Власова¹, Т.В.Пивкина¹, С.В.Супрун¹,
О.А.Лебедько¹

¹Хабаровский 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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Внегочные проявления COVID-19 могут включать эндокринные формы, в том числе заболевания поджелудочной железы, гипопитуитаризма, гонад, щитовидной железы. Прямое цитопатическое действие вируса заключается в его способности проникать в клетки через рецептор ACE-2, расположенный на эпителиальных и эндотелиальных клетках эндокринных желез, последующей экспрессией, создающей возможность развития и прогрессирования заболеваний эндокринной системы, причем как воспалительного, так и аутоиммунного характера. До настоящего момента не до конца изучено функциональное состояние щитовидной железы у детей и подростков в постковидном периоде, проживающих в регионе зобной эндемии (Дальневосточный федеральный округ). **Цель.** Оценить частоту встречаемости нарушений функции щитовидной железы у детей, перенесших COVID-19. **Материалы и методы.** В клинике проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 41 ребенка в возрасте 5-17 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию. С помощью тест систем фирмы «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) на микропланшетном ридере Stat-Fax 2100 (США) определены гормоны: тиреотропный гормон (ТТГ, мЕд/мл), свободный тироксин (сТ₄, пмоль/л), антитела к тиреоидной пероксидазе. **Результаты.** Установлено, что у части детей встречались клинические симптомы, которые могут быть ассоциированы с возможной заинтересованностью тиреоидной системы: выраженная утомляемость (61,0%), сонливость (48,8%), снижение памяти (26,8%), подавленное настроение (14,6%), выпадение волос (14,6%), зябкость (4,9%), сухость кожных покровов (4,9%). УЗИ щитовидной железы выявило уменьшение объема железы у 46,3% и диффузное увеличение щитовидной железы у 9,8% пациентов. У 33,3% пациентов уровень ТТГ сыворотки крови превышал 3,4 мЕд/мл, при нормальном уровне сТ₄, что соответствует субклиническому гипотиреозу. **Заключение.** Получены данные о возможности субклинического нарушения функции щитовидной железы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию. Основываясь на патофизиологии инфекции SARS-CoV-2, при наличии клинических жалоб необходимо проводить рутинную оценку функции щитовидной железы у пациентов в восстановительной фазе и периоде реконвалесценции после COVID-19. Необходимы будущие проспективные исследования для повышения эпидемиологических и клинических знаний и оптимизации лечения заболеваний эндокринной системы у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, дети, щитовидная железа.

Контактная информация

Мария Александровна Лазарева, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: m.lo85@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Maria A. Lazareva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: m.lo85@mail.ru

Для цитирования:

Лазарева М.А., Евсеева Г.П., Ракицкая Е.В., Власова М.А., Пивкина Т.В., Супрун С.В., Лебедько О.А. Функциональное состояние щитовидной железы у детей, перенесших COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.69–78. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-69-78

For citation:

Lazareva M.A., Evseeva G.P., Rakitskaya E.V., Vlasova M.A., Pivkina T.V., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Analysis of the functional state of the thyroid gland in children who underwent COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):69–78 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-69-78

ANALYSIS OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND IN CHILDREN WHO UNDERWENT COVID-19

M.A.Lazareva¹, G.P.Evseeva¹, E.V.Rakitskaya^{1,2}, M.A.Vlasova¹, T.V.Pivkina¹, S.V.Suprun¹, O.A.Lebed'ko¹

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*

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

SUMMARY. Introduction. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 may include endocrine forms, including diseases of the pancreas, pituitary gland, gonads, and thyroid gland. The direct cytopathic effect of the virus lies in its ability to enter cells through the ACE-2 receptor located on the epithelial and endothelial cells of the endocrine glands, followed by expression, which creates the possibility of the development and progression of damage to the endocrine system, both inflammatory and autoimmune. Until now, it has not been fully studied what changes in the state of health await children and teenagers in the post-COVID period, the dynamics of changes in the functional state of the thyroid gland in children and adolescents living in the region of endemic goiter (Far Eastern Federal District) has not been assessed. **Aim.** To assess of thyroid dysfunction in children who have had COVID-19. **Materials and methods.** The clinic performed a clinical and laboratory examination of 41 children aged 5-17 years who had a new coronavirus infection. Hormones were determined using the test systems of "AlkorBio" (St. Petersburg) on a microplate reader Stat-Fax 2100 (USA): thyroid stimulating hormone ($\mu\text{U/mL}$), free thyroxine (pmol/L), thyroid peroxidase antibodies. **Results.** It was determined that some children had clinical symptoms that may be associated with a possible involvement of the thyroid system: severe fatigue (61.0%), drowsiness (48.8%), memory loss (26.8%), depressed mood (14.6%), hair loss (14.6%), chilliness (4.9%), dry skin (4.9%). Ultrasound of the thyroid gland revealed a decrease in the volume of the gland in 46.3% and a diffuse enlargement of the thyroid gland in 9.8% of patients. In 33.3% of patients, the level of thyroid stimulating hormone in blood serum exceeded 3.4 mU/mL , with a normal level of free thyroxine, which corresponds to subclinical hypothyroidism. **Conclusion.** The obtained data suggest the possibility of subclinical dysfunction of the thyroid gland in children who have had a coronavirus infection. Based on the pathophysiology of SARS-CoV-2 infection, with the presence of clinical complaints, it is necessary to conduct a routine assessment of thyroid function in patients in the recovery and convalescence phase after COVID-19. Future prospective studies are needed to improve epidemiological and clinical knowledge and optimize the management of endocrine diseases in patients with COVID-19.

Key words: coronavirus infection, children, thyroid gland.

Новый коронавирус (SARS-CoV-2) впервые обнаруженный в конце 2019 года в китайском Ухане, является ответственным за пандемию коронавирусной болезни-19 (COVID-19), которая быстро распространилась по всему миру и уже в декабре 2021 года многие страны мира накрыла пятая волна пандемии коронавируса – «Омикрон» (B.1.1.529) [1]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что дети с такой же вероятностью, как и взрослые, заражаются SARS-CoV-2, но с меньшей вероятностью могут развить серьезные симптомы заболевания [2]. Тем не менее, до настоящего момента не вполне понятно, какие остаточные явления ожидают перенесших в той или иной форме данный воспалительный процесс. По оценкам исследователей, немалая часть переболевших коронавирусом страдают от симптомов, которые могут длиться недели или месяцы после выздоровления и затрудняют возвращение к повседневной жизни. Эти явления называются «лонг-ковид» («длительный ковид»). Постковидный синдром внесён в Международный классификатор болезней (МКБ-10), код рубрики U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное». Наиболее распространенные симптомы «лонг-ковид» у детей включают повышенную усталость, проблемы с концентрацией внимания и памятью, изменение вкуса и обоняния, боли в мышцах, расстройства сна. Перечисленные выше жалобы могут,

в том числе, свидетельствовать о дисфункции щитовидной железы [3, 4].

Данные о влиянии SARS-CoV-2 на функцию щитовидной железы немногочисленны. Исследование 29 случаев вскрытия умерших от COVID-19 средней и тяжелой степени выявило геном SARS-CoV-2 в 36% образцах щитовидной железы, при этом уровни вирусного генома в железе были одними из самых высоких [5]. На сегодняшний день известно, что у пациентов, у которых до заболевания COVID-19 не было диагностировано какой-либо эндокринной патологии, вирусные поражения щитовидной железы рассматриваются чаще всего в контексте триггера подострого тиреоидита, «молчащего тиреоидита», иммуногенного тиреотоксикоза или гипотиреоза [6, 7].

A.Brancatella et al. [8] описали случай подострого тиреоидита, связанного с инфицированием SARS-CoV-2, у девушки-подростка, заболевание у которой протекало в легкой форме, анализ мазка из ротоглотки на SARS-CoV-2 был положительным. В следующие несколько дней у подростка отмечались симптомы со стороны верхних дыхательных путей (ринорея и кашель), лечение не получала, полное выздоровление наступило через 4 дня. Через две недели у пациентки повысилась температура тела до 37,5°C, при осмотре выявлено несколько учащенное сердцебиение и болезненное увеличение щитовидной железы при пальпации.

Гормональный статус крови выявил повышение уровня свободного тироксина и свободного трийодтиронина, тиреотропный гормон не определялся (0,00 Мг/мл), уровень тиреоглобулина был низкий, антитела к рецептору тиреотропного гормона были отрицательными. В анализе крови концентрация маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и количество лейкоцитов были повышены. По УЗИ щитовидной железы отмечались множественные диффузные гипоехогенные участки. Пациентке был установлен диагноз «подострый тиреоидит», назначена терапия преднизолоном в дозе 25 мг/сут.

В некоторых случаях исследователями выявлено снижение концентрации свободного трийодтиронина, коррелирующее с повышением IL-6, нормальным или умеренно сниженным уровнем свободного тироксина и нормальным или сниженным тиреотропного гормона. Эти аномалии описываются как «синдром низкого уровня трийодтиронина» или «синдром эутиреоидного заболевания» (аномалии параметров функции щитовидной железы, сообщаемые при состояниях, не связанных с щитовидной железой). Эутиреоидный синдром был достоверно связан с тяжестью заболевания и повышенными маркерами воспаления у пациентов с COVID-19 (OR=2,515, 95%ДИ: 1,050–6,026, $p=0,039$). Эти изменения функции щитовидной железы, как правило, являются проходящими и не требуют специфического лечения [9, 10].

Но некоторые исследователи предполагают, что связанные с COVID-19 изменения функции щитовидной железы могут быть во многих случаях фактически недооценены. Проведенное в Италии исследование 287 пациентов в отделении интенсивной терапии с подтвержденным диагнозом вирусной инфекции, выявило частоту встречаемости тиреотоксикоза и гипотиреоза в 20,2 и 5,2% случаев, соответственно [11], что делает актуальным изучение частоты встречаемости нарушений функции щитовидной железы у детей, перенесших COVID-19, для своевременной диагностики и лечения выявленных нарушений.

Цель исследования – оценить частоту встречаемости нарушений функции щитовидной железы у детей, перенесших COVID-19.

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.

Методом случайного отбора в клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИОМИД проведено

комплексное клиничко-лабораторное обследование 41 ребенка в возрасте от 5 до 17 лет, впервые обратившихся с различными соматическими жалобами и перенесших коронавирусную инфекцию. Группу составили 21 девочка (51,2%) и 20 мальчиков (48,8%) со средним возрастом $10,5 \pm 2,02$ лет. Всем детям проведено анкетирование с помощью «Опросника для детей, перенесших COVID-19», включающего вопросы о клиническом течении инфекции.

Клиническое обследование детей включало оценку соматического статуса, антропометрических показателей с расчетом индекса массы тела (ИМТ), осмотр врача-эндокринолога с пальпацией щитовидной железы, УЗИ щитовидной железы. У 24 детей (13 девочек, 11 мальчиков) с выявленными по данным УЗИ щитовидной железы изменениями проведено исследование уровня тиреоидных гормонов.

Критерии включения в исследование: дети, перенесшие коронавирусную инфекцию с положительной ПЦР мазка со слизистой рта и носоглотки на вирус SARS-CoV-2, взятого во время заболевания; период после перенесенного заболевания 3-6 мес., наличие положительных антител IgG к вирусу SARS-CoV-2 на момент обращения пациента.

Критерии исключения из исследования: нарушение функции щитовидной железы в анамнезе; тиреостатическая терапия или заместительная терапия тиреоидными гормонами.

Для исключения влияния соматической патологии на тиреоидный статус проведено сравнение показателей уровня гормонов детей, перенесших COVID-19, с показателями группы контроля (78 здоровых детей) и групп сравнения: 24 ребенка с хронической патологией мочевыводящей системы (МБС) и 35 детей с надсегментарной дисфункцией вегетативной нервной системы (НДВНС), обследованных до пандемии. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

В сыворотке крови иммуноферментным методом (ИФА), с помощью тест систем фирмы «Алкор-Био» (Санкт-Петербург) на микропланшетном ридере Stat Fax 2100 (США) были определены гормоны: тиреотропный гормон (ТТГ, мкЕд/мл), свободный тироксин (cT_4 , пмоль/л), антитела к тиреоидной пероксидазе с применением тест систем «Тироид-ИФА-ТТГ, 0,23-3,4 мкМЕ/мл», «Тироид-ИФА cT_4 , 10-23,2 пмоль/л». Референсные значения рекомендованы производителем ГК АлкорБио (Россия).

Диагноз «субклинический гипотиреоз» устанавливали на основании повышения уровня ТТГ выше 3,4 мкМЕ/мл и уровня cT_4 в пределах референсных значений (10-23,2 пмоль/л). Диагностические критерии для постановки манифестного гипотиреоза: уровень ТТГ более 3,4 мкМЕ/мл и cT_4 ниже 10,0 пмоль/л.

В образцах сывороток крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли IgM и IgG, используя диагностические наборы «SARS Cov2-IgM» и «SARS Cov2-IgG количественный» производства ЗАО

«Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Диагностика степени диффузного увеличения щитовидной железы у детей основывалась на УЗИ и пальпации железы. Пальпаторно-визуальную оценку размеров щитовидной железы проводили по классификации ВОЗ (2001). УЗИ щитовидной железы проводили с помощью ультразвукового аппарата Sonix OP (Ultrasonix Medical Corporation, Канада). Объем щитовидной железы по УЗИ определен с учетом массо-ростовых показателей, возраста и пола ребенка согласно совместным рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ/ICCIDD (Международный совет по профилактике состояний, возникающих при дефиците йода).

Статистическая обработка материала проведена с применением пакета статистических программ: «STATISTICA[®]» для «Windows» (версия 10.0) и пакет «Анализ данных» для Microsoft Excel 2007. Анализ распределения оцениваемых признаков проводили с помощью теста Шапиро-Уилка. Из совокупности данных рассчитывалась средняя арифметическая вариационного ряда (M), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибка средней арифметической (m). Относительную частоту признака представляли в виде доли в процентах, дополнительно указывая абсолютные значения в группе от общего числа наблюдений. Оценку достоверности различий показателей в группах проводили с использованием двустороннего t -критерия Стьюдента. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ основных диагнозов у перенесших коронавирусную инфекцию детей при поступлении в стационар показал, что в структуре диагнозов наибольшую частоту встречаемости составили НДВНС (35%), патология бронхолегочной системы (27%), патология МВС (22%), реже встречалась патология желудочно-кишечного тракта (5%), атопический дерматит (5%) и др.

Участники «Опросника для детей, перенесших COVID-19» показали, что в период инфекционного заболевания основные клинические проявления коронавирусной инфекции были представлены катаральным синдромом (ринорея, заложенность носа, кашель, чихание), проявлениями синдрома интоксикации (повышение температуры тела, слабость). Реже всего отмечалась сыпь на коже. Пневмония, как основное осложнение коронавирусной инфекции была диагностирована у 12,2% детей (табл. 1).

У пациентов часто встречались следующие клинические симптомы, которые могут свидетельствовать о возможной заинтересованности тиреоидной системы: выраженная утомляемость – у 25 детей (61%), сонливость – у 20 детей (48,8%), снижение памяти – у 11 пациентов (26,8%); с одинаковой частотой пациенты жаловались на подавленное настроение и выпадение волос – по 6 обследованных (14,6%), зябкость беспокоила 2 детей (4,9%). При физикальном осмотре у

пациентов в 4,9% случаев отмечалась сухость кожных покровов.

Таблица 1
Клинические проявления коронавирусной инфекции по данным анкетирования

Симптомы	Выявляемость (%)
Пневмония	12,2
Насморк/заложенность носа	75,6
Повышение температуры тела	68,3
Слабость	65,8
Кашель	61,0
Чихание	48,8
Головная боль	36,6
Потеря обоняния	36,6
Затрудненное дыхание	29,3
Миалгия (боли в мышцах)	26,8
Тошнота/рвота/диарея	14,6
Конъюнктивит	7,3
Сыпь на коже	4,9

Проведенное сравнение средних значений объема щитовидной железы в основной группе показало, что изменения со стороны железы с учетом массо-ростовых показателей, возраста и пола ребенка у 19 (46,3%) пациентов были представлены в виде уменьшения ее объема, который составил $3,63 \pm 0,34 \text{ см}^3$ у детей с гипоплазией в сравнении с $6,6 \pm 1,24 \text{ см}^3$ у детей с нормальными показателями объема щитовидной железы ($p < 0,05$). Диффузное увеличение щитовидной железы отмечено у 4 пациентов (9,8%) – объем железы составил от 18 до 20 см^3 . В 43,9% случаев изменений не выявлено.

Диагностика нарушения функции щитовидной железы на основании клинической картины вызывает значительные трудности и основную роль в этом плане играют лабораторные методы. На сегодняшний день в основе диагностики гипотиреоза лежит одновременное определение концентрации сТ_4 и ТТГ [12]. Уровни этих гормонов установлены у 24 пациентов с выявленными (по данным УЗИ щитовидной железы) изменениями. Анализ показателей свидетельствует, что в период реконвалесценции коронавирусной инфекции у детей, перенесших COVID-19, уровень секреции ТТГ был повышен в 2 раза относительно группы здоровых детей и групп сравнения ($p < 0,05$) на фоне нормального уровня содержания сТ_4 (табл. 2).

Таблица 2

Уровни тиреоидных гормонов у детей обследованных групп ($M \pm m$)

Показатели	Группы детей				p
	с постковидным синдромом (n=24)	с НДВНС (n=35)	с патологией МВС (n=24)	здоровые дети (n=78)	
	1	2	3	4	
ТТГ (мкЕд/мл)	3,10±0,35	1,46±0,14	1,6±0,13	1,56±0,08	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$
сТ ₄ (пмоль/л)	12,49±0,53	14,47±0,61	12,3±0,65	12,4±0,28	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,001$

Антитела к тиреопероксидазе во всех группах обследованных обнаруживались на уровне 0-2,9 нг/мл (норма до 30 нг/мл), что исключает аутоиммунный генез патологии щитовидной железы.

Хотя средние показатели ТТГ находились в пределах референтных значений (норма 0,23-3,4 мкМЕ/мл), у 8 детей (33,3%) уровень ТТГ сыворотки крови превышал 3,4 мкЕд/мл, со средним значением 4,9±0,38 мкЕд/мл и максимальным значением 7,78 мкЕд/мл, что соответствует субклиническому гипотиреозу, когда симптомы «размыты» или отсутствуют, уровень ТТГ повышен, содержание Т₄ в норме [13].

Повышение секреции ТТГ сохранялось у всех обследованных пациентов через 2 месяца после впервые выявленного повышения уровня гормона. Выявленные нами изменения, возможно, объясняются увеличением потребности в тироксине после выздоровления от тяжелой формы COVID-19, о чем имеются единичные наблюдения [14].

У всех обследованных детей выявлены IgG к SARS-CoV-2 (138,93±18,69 BAU/мл). Невысокий уровень вируснейтрализующей активности (10-79 BAU/мл) обнаружен у 34,1% пациентов, средний уровень (80-150 BAU/мл) – у 36,6% детей и высокий уровень (более 150 BAU/мл) установлен у 29,3% обследованных. Корреляционный анализ между показателями сывороточного IgG к SARS-CoV-2 определил достоверную отрицательную взаимосвязь с уровнем сТ₄ ($r = -0,57$; $p < 0,05$). Значимых зависимостей с объемом щитовидной железы и уровнем ТТГ не выявлено.

Описаны случаи нарушения функции щитовидной железы после перенесенной коронавирусной инфекции. В результате повышения уровня ТТГ происходит гиперстимуляция щитовидной железы, за счет чего на протяжении неопределенного времени может сохраняться продукция тироксина и свободного тироксина на нормальном уровне – фаза субклинического гипотиреоза [15]. При анализе данных о распространенности патологии щитовидной железы до вспышки коронавирусной инфекции отмечено преобладание эутиреоидного зоба I и II степени (ВОЗ, 2000), и лишь в

2% – гипоплазии щитовидной железы у детей с НДВНС [16]. Заболевания эндокринной системы у подростков с патологией МВС выявлялись в виде заболеваний щитовидной железы в 20,3% и были представлены в виде диффузного нетоксического зоба, аутоиммунного тиреоидита, кист щитовидной железы [17]. Однако в доступной литературе имеются лишь единичные данные относительно состояния функции щитовидной железы в период реконвалесценции COVID-19, в основном у взрослых.

Известно, что вирусные поражения щитовидной железы рассматриваются чаще всего в контексте триггера гипотиреоза [18]. Очевидно, что для выявления влияния SARS-CoV-2 на щитовидную железу недостаточно полагаться только на клинические проявления в первые 2 недели после заболевания. L.Wei et al. [19] утверждают, что сверхэкспрессия некоторых неструктурированных белков SARS-CoV способна индуцировать апоптоз, таким образом исследователи предположили, что непосредственное поражение щитовидной железы приводит к снижению продукции тиреоидальных гормонов. Методом терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазо-опосредованной реакции dUTP-метки 3'-гидроксильного конца показано, что фолликулярный эпителий повреждался, и слоями перемещался внутрь фолликула. Таким образом, апоптоз являлся наиболее очевидной причиной снижения уровней гормонов. Исследователи считают, что вирус может непосредственно инфицировать клетки щитовидной железы и повреждать фолликулярный эпителий.

Другим механизмом повреждения щитовидной железы может явиться избыточная продукция цитокинов, которая включает разрушительный процесс с необратимыми повреждениями железы. Было обнаружено, что «цитокиновые бури», часто встречающиеся у пациентов с COVID-19, особенно в тяжелых случаях, характеризующихся неконтролируемым и чрезмерным высвобождением медиаторов воспаления, приводят к системному воспалению и даже полиорганной дисфункции. Повышение уровня воспалительных цитоки-

нов может привести к подавлению активности ТТГ и 5'-дейодиназ [20].

Тем не менее, некоторые авторы предполагают, что связанный с COVID-19 подострый тиреоидит может быть во многих случаях фактически недооценен. М.М. Allam et al. [21] продемонстрировали три случая, указывающих на то, что COVID-19 усиливает тиреотоксическое состояние, усугубляет гипотиреоз, увеличивает объем щитовидной железы, а у людей с эутиреозом может вызвать своего рода тиреоидит, характеризующийся гипертиреозом различной продолжительности (до нескольких месяцев), который затем приводит к гипотиреозу, и, в конечном итоге – эутиреозу. Кроме того, на основании проведенного T.I. Hariyanto & A. Kurniawan метаанализа [22] выявлена связь заболевания щитовидной железы и тяжести COVID-19-инфекции. Авторы объясняют это тем, что гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции врожденного иммунного ответа, и избыток или дефицит тиреоидных гормонов, наблюдаемый при заболеваниях щитовидной железы, приведет к нарушению регуляции врожденного иммунного ответа, который вносит наибольший вклад в патогенез COVID-19, поскольку является передовой линией защитной системы организма для борьбы с SARS-CoV-2. Поэтому пациентам с заболеваниями щитовидной железы следует рекомендовать принять дополнительные меры предосторожности, чтобы свести к минимуму риск заражения вирусом [22]. Врачи должны заниматься тщательным мониторингом заболеваний щитовидной железы у пациентов с подозрением на COVID-19 для своевременного выявления признаков прогрессирования заболевания. Наконец, наличие заболеваний щитовидной железы следует рассматривать как важный фактор в будущих моделях стратификации риска для COVID-19. Следовательно, необходимо учитывать разнообразие клинических симптомов, связанных с COVID-19, в том числе со стороны щитовидной железы. Это может стать новым стандартом в оценке течения заболевания – прогностическим фактором, в том числе и при последующем наблюдении. Основываясь на патофизиологии инфекции SARS-CoV-2, предлагается проводить рутинную оценку функции щитовидной железы у пациентов в острой фазе COVID-19, требующих высокого уровня интенсивной терапии, поскольку у них часто присутствует тиреотоксикоз вследствие подострого тиреоидита, связанного с SARS-CoV-2, а также в период реконвалесценции с целью диагностики и адаптации заместительной терапии левотироксином у пациентов с первичным или центральным гипотиреозом. Результаты нашего исследования продемонстрировали отдаленные последствия влияния коронавирусной инфекции в восстановительном периоде, приводящие к более высокой потребности в тиреоидных эффектах в период реконвалесценции COVID-19. В связи с этим активное выявление даже минимальной дисфункции щитовид-

ной железы у таких больных представляется чрезвычайно важным. Для иллюстрации приводим клиническое наблюдение пациента с гипотиреозом, принесшего COVID-19 из личной практики авторов.

Клинический случай.

Девочка А., 16 лет, находилась на обследовании в педиатрическом отделении в марте 2022 г. с жалобами на слабость, утомляемость, эмоциональную лабильность. Из анамнеза известно, что в декабре 2020 г. и в январе 2022 г. ребенок перенес новую коронавирусную инфекцию. Последний эпизод заболевания COVID-19 протекал с повышением температуры тела до субфебрильных цифр в течение 3 суток, сопровождался слабостью, катаральными проявлениями, потерей обоняния. Заболевание подтверждено положительной ПЦР диагностикой (мазок из носоглотки), СКТ легких исключила наличие пневмонии. Ранее в 2019 г. проведено УЗИ щитовидной железы – патологии не выявлено. С января 2021 г. наблюдается у невролога с диагнозом: «Надсегментарная дисфункция вегетативной нервной системы». После перенесенной коронавирусной инфекции в январе 2022 г. у ребенка сохранялась слабость, повышенная утомляемость в связи, с чем девочка направлена на госпитализацию с диагнозом «Надсегментарная дисфункция вегетативной нервной системы по смешанному типу, фаза напряженной адаптации».

При физикальном осмотре особенностей не выявлено: физическое развитие мезосоматическое, гармоничное, соответствует возрасту ($SDS_{роста} = +0,72$, $ИМТ = 19,9$). В ходе обследования проведен анализ крови на определение иммуноглобулинов к SARS-CoV-2: антитела IgM – 0,32 БАУ/мл, антитела IgG – 247,5 БАУ/мл, что подтвердило перенесенную коронавирусную инфекцию. С учетом жалоб ребенка, с целью исключения заболеваний щитовидной железы проведено углубленное обследование. При пальпации щитовидная железа безболезненная, не увеличена, эластичная. По данным УЗИ-обследования обращает внимание уменьшение объема щитовидной железы от средневозрастной нормы практически в два раза – 3,2 см³ (при средневозрастной норме 6,6–12,0 см³). Гормоны крови: ТТГ – 4,07 мЕд/мл, cT_4 – 7,58 пмоль/л, антитела к тиреоидной пероксидазе не выявлены. ЭКГ – синусовая аритмия с ЧСС 64–87 уд/мин. В общем анализе крови, мочи – без патологических изменений. По данным проведенных лабораторного и инструментальных методов исследования у пациента диагностирован манифестный гипотиреоз. Ребенок осмотрен детским эндокринологом, назначена терапия левотироксином натрия и калия йодид ежедневно в возрастной дозировке. В динамике на фоне терапии уровень ТТГ – 1,82 мЕд/мл, cT_4 – 11,4 пмоль/л, жалобы на слабость и повышенную утомляемость отсутствуют. Ребенок передан на «Д» учет детскому эндокринологу.

Заключение

Были изучены обращения детей (41 случай) с патологическими состояниями, перенесших ранее коронавирусную инфекцию. Определено, что у части детей встречались клинические симптомы, которые могут быть ассоциированы с возможной заинтересованностью тиреоидной системы: выраженная утомляемость, сонливость, снижение памяти, подавленное настроение, выпадение волос, зябкость, сухость кожных покровов. УЗИ щитовидной железы выявило уменьшение ее объема у 46,3% и диффузное увеличение щитовидной железы у 9,8% пациентов. У 33,3% детей уровень ТТГ сыворотки крови превышал 3,4 мкЕд/мл, при нормальном уровне cT_4 , что соответствует субклиническому гипотиреозу.

Таким образом, получены данные о возможности субклинического нарушения функции щитовидной железы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию. Изменения со стороны железы, связанные с COVID-19, могут быть во многих случаях фактически недооце-

нены. Основываясь на патофизиологии инфекции SARS-CoV-2, при наличии клинических жалоб необходимо проводить рутинную оценку функции щитовидной железы у пациентов в восстановительной фазе и периоде реконвалесценции после COVID-19. Учитывая продолжающуюся пандемию COVID-19, необходимы будущие проспективные исследования для повышения эпидемиологических и клинических знаний, и оптимизации лечения заболеваний эндокринной системы у пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. (2021) . COVID-19 disease in children and adolescents: scientific brief, 29 September 2021. World Health Organization. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345575>
2. 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>
3. Sudre C., Murray B., Varsavsky T., Graham M., Penfold R., Bowyer R., Pujol J.C., Klaser K., Antonelli M., Canas L., Molteni E., Modat M., Cardoso J., May A., Ganesh S., Davies R., Nguyen L., Drew D., Astley C., Joshi A. et al. Attributes and predictors of long COVID // Nat. Med. 2021. Vol.27, Iss.4. P.626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
4. Poma A.M., Bonuccelli D., Giannini R., Macerola E., Vignali P., Ugolini C., Torregrossa L., Proietti A., Pistello M., Basolo A., Santini F., Toniolo A., Basolo F. COVID 19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues // J. Endocrinol. Invest. 2022. Vol.45, Iss.1. P. 209–214. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01628-y>
5. Лазарева М.А., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Ракицкая Е.В., Лебедев О.А. Действие COVID-19 на развитие и прогрессирование эндокринопатий у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.116–128. EDN:OTJGHQ. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-116-128>
6. Mattar S., Koh S., Rama Chandran S., Chong B. Subacute thyroiditis associated with COVID-19 // BMJ Case Rep. 2020. Vol.13, Iss.8. Article number: e237336. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237336>
7. Scappaticcio L., Pitoia F., Esposito K., Piccardo A., Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2021. Vol.22. P.803–815. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>
8. Brancatella A., Ricci D., Viola N., Sgrò D., Santini F., Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2020. Vol.105, Iss.7. P. 2367–2370. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>
9. Zou R., Wu C., Zhang S., Wang G., Zhang Q., Yu B., Wu Y., Dong H., Wu G., Wu S., Zhong Y. Euthyroid sick syndrome in patients with Covid-19 // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2020. Vol.11. Article number: 566439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.566439>
10. Malik J., Malik A., Javaid M., Zahid T., Ishaq U., Shoaib M. Thyroid function analysis in COVID-19: A retrospective study from a single center // PLoS One. 2021. Vol.16, Iss.3. Article number: e0249421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249421>
11. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., Mirani M., Lavezzi E., Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study // Eur. J. Endocrinol. 2020. Vol.183, Iss4. P.381–387. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>
12. Alexopoulou O., Beguin C., De Nayer P., Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol.150, Iss.1. P.1–8. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500001>
13. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Чиклаева О.А., Вагина Т.А., Шрёдер Е.В.,

Таранушенко Т.Е., Петрайкина Е.Е., Малиевский О.А., Кияев А.В., Кострова И.Б., Башнина Е.Б., Михайлова Е.Г., Гирш Я.В., Храмова Е.Б., Алимова И.Л., Самсонова Л.Н., Болотова Н.В. Клинические рекомендации «Тиреоидиты у детей» // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021. Т.17, №3. С.4–21. EDN: TMCSLV. <https://doi.org/10.14341/ket12711>

14. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сенюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию – COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2020. Т.16, №1. С.21–27. EDN: ISXSTK. <https://doi.org/10.14341/ket12461>

15. Фадеев В.В., Моргунова Т.Б., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Проект клинических рекомендаций по гипотиреозу // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021. Т.17. №1. С.4–13. EDN: YTOXUU. <https://doi.org/10.14341/ket12702>

16. Ракицкая Е.В., Учакина Р.В., Козлов В.К. Функциональная активность гипофизарно-тиреоидной системы подростков с различными вариантами синдрома вегетативной дисфункции // Терапевт. 2013. №5. С.41–48. EDN: RDZTHX.

17. Лощенко М.А., Учакина Р.В., Козлов В.К. Структура соматической патологии подростков с хроническими заболеваниями почек // Якутский медицинский журнал. 2012. №4(40). С.7–9. EDN: PILRIP.

18. Nishihara E., Ohye H., Amino N., Takata K., Arishima T., Kudo T., Ito M., Kubota S., Fukata S., Miyauchi A. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment // Intern. Med. 2008. Vol.48, Iss.8, P.725–729. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0740>

19. Wei L., Sun S., Xu C.H., Zhang J., Xu Y., Zhu H., Peh S.C., Korteweg C., McNutt M.A., Gu J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome // Hum Pathol. 2007. Vol.38, Iss.1. P.95–102. <https://doi.org/10.1016/j.hum-path.2006.06.011>

20. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management // Ann. Endocrinol. (Paris). 2020. Vol.81, Iss.5. P.507–510. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.09.001>

21. Allam M.M., El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., Abdelhamid M.A. Thyroid disease and covid-19 infection: Case series // Clin. Case Rep. 2021. Vol.9, Iss.6. Article number: e04225. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4225>

22. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // Diabetes Metab. Syndr. 2020. Vol.14, Iss.5. P.1429–1430. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.044>

REFERENCES

1. World Health Organization. (2021) . COVID-19 disease in children and adolescents: scientific brief, 29 September 2021. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345575>

2. 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>

3. Sudre C., Murray B., Varsavsky T., Graham M., Penfold R., Bowyer R., Pujol J.C., Klasner K., Antonelli M., Canas L., Molteni E., Modat M., Cardoso J., May A., Ganesh S., Davies R., Nguyen L., Drew D., Astley C., Joshi A., Merino J., Tsereteli N., Fall T., Gomez M., Duncan E., Menni C., Williams F.M.K., Franks P., Chan A., Wolf J., Ourselin S., Spector T., Steves C. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021; 27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>

4. Poma A.M., Bonuccelli D., Giannini R., Macerola E., Vignali P., Ugolini C., Torregrossa L., Proietti A., Pistello M., Basolo A., Santini F., Toniolo A., Basolo F. COVID 19 autopsy cases: detection of virus in endocrine tissues. *J. Endocrinol. Invest.* 2022; 45(1): 209–214. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01628-y>

5. Lazareva M.A., Evseeva G.P., Suprun S.V., Rakitskaya E.V., Lebed'ko O.A. [Effect of COVID-19 on development and progression of endocrinopathies in children]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82):116–128 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-116-128>

6. Mattar S., Koh S., Rama Chandran S., Chheng B. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(8):e237336. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237336>

7. Scappaticcio L., Pitoia F., Esposito K., Piccardo A., Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021; 22:803–815. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>

8. Brancatella A., Ricci D., Viola N., Sgrò D., Santini F., Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(7):2367–2370. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>

9. Zou R., Wu C., Zhang S., Wang G., Zhang Q., Yu B., Wu Y., Dong H., Wu G., Wu S., Zhong Y. Euthyroid sick syndrome in patients with Covid-19. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2020; 11:566439. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.566439>

10. Malik J., Malik A., Javaid M., Zahid T., Ishaq U., Shoaib M. Thyroid function analysis in COVID-19: A retrospective study from a single center. *PLoS One* 2021; 16(3):e0249421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249421>

11. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., Mirani M., Lavezzi E., Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-

- 19: the THYRCOV study. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183(4):381–387. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>
12. Alexopoulou O., Beguin C., De Nayer P., Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 150(1):1–8. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500001>
13. Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Y., Chikulaeva O.A., Vadina T.A., Shreder E.V., Taranushenko T.E., Petryaykina E.E., Malievskiy O.A., Kiyaev A.V., Kostrova I.B., Bashnina E.B., Mikhailova E.G., Girsh Y.V., Khramova E.B., Alimova I.L., Samsonova L. N., Bolotova N.V. [Clinical guidelines «Thyroiditis in children»]. *Clinical and experimental thyroidology* 2021; 17(3):4–21. <https://doi.org/10.14341/ket12711>
14. Troshina E.A., Melnichenko G.A., Senyushkina E.S., Mokrysheva N.G. [Adaptation of the hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease - COVID-19 in the context of the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm]. *Clinical and experimental thyroidology* 2020; 16(1):21–27 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/ket12461>
15. Fadeev V.V., Morgunova T.B., Melnichenko G.A., Dedov I.I. [Draft of the clinical recommendations for diagnosis and treatment of hypothyroidism]. *Clinical and experimental thyroidology* 2021; 17(1):4–13 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/ket12702>
16. Rakitskaya E.V., Uchakina R.V., Kozlov V.K. [Functional activity of pituitary thyroid system with different variants of vegetative dysfunctions syndrome in teenagers]. *Therapist* 2013; (5):41–48 (in Russian).
17. Loschenko M.A., Uchakina R.V., Kozlov V.K. [The structure of the somatic pathology of adolescents with chronic kidney disease]. *Yakut Medical Journal* 2012; (4):7–9 (in Russian).
18. Nishihara E., Ohye H., Amino N., Takata K., Arishima T., Kudo T., Ito M., Kubota S., Fukata S., Miyauchi A. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. *Intern. Med.* 2008; 48(8):725–729. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0740>
19. Wei L., Sun S., Xu C.H., Zhang J., Xu Y., Zhu H., Peh S.C., Korteweg C., McNutt M.A., Gu J. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum. Pathol.* 2007; 38(1):95–102. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011>
20. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2020; 81(5):507–510. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.09.001>
21. Allam M.M., El-Zawawy H.T., Ahmed S.M., Abdelhamid M.A. Thyroid disease and covid-19 infection: Case series. *Clin. Case Rep.* 2021; 9(6). Article number: e04225. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4225>
22. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14(5):1429–1430. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.044>

Информация об авторах:

Мария Александровна Лазарева, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: m.lo85@mail.ru

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

Елена Викторовна Ракицкая, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной и факультетской педиатрии с курсом детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндокринолог Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru

Author information:

Maria A. Lazareva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: m.lo85@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, 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: evseeva@yandex.ru

Elena V. Rakitskaya, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital and Faculty Pediatrics, Far Eastern State Medical University; e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Татьяна Владимировна Пивкина, врач-лаборант группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

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

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, 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

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior 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

Tatiana V. Pivkina, MD, Laboratory Assistant of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

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

Olga 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 04.04.2023
Принята к печати 21.04.2023*

*Received April 04, 2023
Accepted April 21, 2023*

УДК 57.042:574.24:613.27]616-053.6/-071(571.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-79-85

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА БИОСРЕД ПОДРОСТКОВ ПРИАМУРЬЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСЛОВИЙ ПРОЖИВАНИЯ

А.О.Нестеренко¹, Г.П.Евсеева², Е.Д.Целых³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тихоокеанский государственный университет», 680035, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 136

²Хабаровский 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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный государственный университет путей сообщения», 680021, г. Хабаровск, ул. Серышева, 47

РЕЗЮМЕ. Введение. Элементный статус организма отражает геохимический фон среды обитания, в том числе, дисбаланс многих микроэлементов в воде, почве данного региона. Представлены результаты содержания Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th и U в волосах детей подросткового возраста, проживающих в различных регионах Приамурья. **Цель.** Проанализировать степень воздействия элементного состава питьевой воды и почвы на экологический портрет подростков, проживающих в разных районах Хабаровского края. **Материалы и методы.** Анализ микроэлементов в волосах, почве и питьевой воде проведен методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой. **Результаты.** Достоверные корреляционные зависимости выявлены между содержанием Fe, Co, Mo, Th в волосах и воде ($r=0,48-0,89$), Fe, Cu, Zn, Se в волосах и почве ($r=0,38-0,71$). Величина корреляционных взаимосвязей у детей г. Хабаровска и Николаевского района в 1,5 раза выше, чем у подростков Охотского района. **Заключение.** Таким образом, дисбаланс микроэлементов в окружающей среде может влиять на здоровье и являться фактором риска развития экологически обусловленных заболеваний.

Ключевые слова: микроэлементы, подростки, волосы, почва, вода.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF TEENAGERS' BIOSAMPLES DEPENDING ON LIVING CONDITIONS OF THE Khabarovsk Kray

A.O.Nesterenko¹, G.P.Evseeva², E.D.Tselikh³

¹Pacific National University, 136 Tihookeanskaya Str., Khabarovsk, 680035, Russian Federation

²Khabarovsk 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

³Far Eastern State Transport University, 47 Serysheva Str., Khabarovsk, 680021, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The elemental status of an organism reflects the geochemical background of the habitat, including the imbalance of trace elements in the water and soil of a given region. We presented the results of studying the concentration of Fe, Cu, Mo, Zn, Co, Se, Th and U in the hair of teenagers with different living conditions of the Khabarovsk Kray. **Aim.** To analyze the level of influence of the elemental composition of drinking water and soil on the ecological portrait of teenagers living in different regions of the Khabarovsk Kray. **Materials and methods.** The analysis of trace elements in hair, soil and drinking water was carried out by means of inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. **Results.** Significant correlations were found between the concentration of Fe, Co, Mo, Th in hair and water

Контактная информация

Алена Олековна Нестеренко, старший преподаватель кафедры биологии, экологии и химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный университет», 680035, Россия, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 136. E-mail: alenushka_3@inbox.ru

Correspondence should be addressed to

Alena O. Nesterenko, Senior Lecturer, Department of Biology, Ecology and Chemistry, Pacific National University, 136 Tihookeanskaya Str., Khabarovsk, 680035, Russian Federation. E-mail: alenushka_3@inbox.ru

Для цитирования:

Нестеренко О.А., Евсеева Г.П., Целых Е.Д. Сравнительная характеристика элементного состава биосред подростков Приамурья в зависимости от условий проживания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.79–85. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-79-85

For citation:

Nesterenko A.O., Evseeva G.P., Tselikh E.D. Comparative characteristics of the elemental composition of teenagers' biosamples depending on living conditions of the Khabarovsk Kray. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):79–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-79-85

($r=0.48-0.89$), Fe, Cu, Zn, Se in hair and soil ($r=0.38-0.71$). The value of correlation relationships among children of Khabarovsk and the Nikolaevsky district is 1.5 times higher than among teenagers of the Okhotsky district. **Conclusion.** Thus, an imbalance of trace elements in the environment can affect health and be a risk factor for the development of environmentally related diseases.

Key words: trace elements, teenagers, hair, soil, water.

Многочисленными исследованиями подтверждено, что элементный статус организма отражает геохимический фон среды обитания, в том числе, дисбаланс многих микроэлементов (МЭ) в воде, почве данной территории [1, 2]. Химические элементы способны активно включаться в круговорот веществ и мигрировать по пищевым цепям к человеку, что может приводить к возникновению экологозависимых заболеваний [3, 4].

Как известно, Хабаровский край характеризуется повышенным содержанием Fe, Mn, недостатком Se в окружающей среде. Загрязненность соединениями Fe, Cu и Zn характерна практически для всех водных объектов. В 2021 году по итогам гидрохимических наблюдений были выявлены 1 случай экстремально высокого загрязнения соединениями свинца и 48 случаев высокого загрязнения поверхностных вод на территории Хабаровского края соединениями марганца, меди, железа общего, цинка, алюминия, кадмия и молибдена [5].

Согласно литературным данным, в Николаевском и Охотском районах Хабаровского края распространены радиоаномалии с высоким содержанием Th и U [6], которые могут оказывать влияние на элементный гомеостаз жителей [1]. Одним из факторов, повышающих риск нарушения элементного гомеостаза, является поступление радиоактивных элементов, биологическая роль которых до настоящего времени остается открытой [7].

Одним из приоритетных направлений региональной политики Хабаровского края является сохранение здоровья коренных малочисленных народов Севера. В условиях биогеохимической провинции организм вырабатывает адаптивные механизмы, компенсирующие дисбаланс ряда МЭ в среде, в течение многих поколений. Однако в районах компактного проживания коренного населения с 2010 по 2020 гг. наблюдается рост заболеваемости подростков: нивхов (Николаевский район) и эвенов (Охотский район) в 1,8 и 1,4 раза, соответственно, что указывает на присутствие у коренных жителей признаков истощения функциональных резервов организма. В связи с этим особую актуальность приобретает оценка экологического состояния окружающей среды и анализ содержания химических элементов в волосах, отражающий длительность и характер их поступления в организм [3].

Цель исследования – проанализировать степень воздействия элементного состава питьевой воды и почвы на экологический портрет подростков, проживающих в разных районах Хабаровского края.

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.

Методом случайного отбора были исследованы образцы волос у подростков ($n=121$), проживающих в различных районах Хабаровского края: нивхов ($n=25$) и этнических русских ($n=24$) Николаевского района; эвенов ($n=54$) и русских ($n=18$) Охотского района. Подростки г. Хабаровска являются группой сравнения ($n=33$). Средний возраст подростков составил $15,2 \pm 0,6$ лет.

Отбор проб питьевой воды выполнялся в соответствии с требованиями ГОСТа 56237-2014 «Вода питьевая. Отбор проб на станциях водоподготовки и в трубопроводных распределительных системах». Мониторинг элементного состава питьевой воды производился в течение года по сезонам (2019-2020 гг.). Пробы питьевой воды были взяты в п. Арка Охотского района ($n=20$), п. Лазарев Николаевского района ($n=20$) и г. Хабаровске ($n=20$) ежеквартально. Отбор проб производился в водопроводных кранах школ и частных домов.

Отбор почвенных образцов производился однократно в осенний период (2019 г.) на земельных участках п. Арка Охотского района ($n=10$), п. Лазарев Николаевского района ($n=10$) и г. Хабаровске ($n=10$). Отбор выполнялся в соответствии с требованиями ГОСТа 17.4.4.02-2017 «Охрана природы. Почвы. Методы отбора и подготовки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа».

Определение примесей Fe, Cu, Co, Mo, Se, Zn, Th и U в питьевой воде, почве и волосах проведено методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой в аккредитованной лаборатории на базе Хабаровского инновационно-аналитического центра Института тектоники и геофизики им. Ю.А.Косыгина ДВО РАН.

Статистический анализ проводился с использованием стандартных методов вариационной статистики: определение достоверности полученных данных в условиях стандартного нормального распределения для независимых выборок, с использованием коэффициента Стьюдента, с учетом «ошибки средней» – $M \pm m$. Степень связности параметров оценивалась с помощью веса корреляционного графа (G), рассчитывае-

мого как сумма соответствующих коэффициентов парной корреляции:

$$G = \sum_{|r_{ij}| \geq \alpha} |r_{ij}|$$

где r_{ij} – коэффициенты корреляции между i -м и j -м показателями, α определяется уровнем достоверности r_{ij} . Определялось количество и степень выраженности достоверных корреляционных связей в общем числе

рассмотренных коэффициентов корреляции, значения которых больше или равны α [8, 9].

Для математических расчетов использовались статистический пакет Statistica 10.0 и офисный пакет Microsoft Office Excel 2013.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты анализа проб питьевой воды в обследованных районах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание ($M \pm m$) эссенциальных и радиоактивных микроэлементов в питьевой воде Хабаровского края (мг/л)

Микроэлементы	г. Хабаровск (n=20)	п. Лазарев Николаевского района (n=20)	п. Арка Охотского района (n=20)	ПДК по СанПиН 1.2.3685-21
Fe	0,452±0,05*	0,286±0,02 [#]	0,146±0,01 [^]	0,3
Cu	0,046±0,005*	0,001±0,0001 [#]	0,002±0,0003 [^]	1,0
Co	0,0038±0,0005*	0,0019±0,0002 [#]	0,0003±0,0001 [^]	0,1
Zn	0,326±0,04*	0,037±0,004 [#]	0,009±0,0001 [^]	5,0
Mo	0,002±0,0003	0,002±0,0001 [#]	0,0548±0,00005 [^]	0,07
Se	0,002±0,0002	0,002±0,0002 [#]	0,0001±0,0002 [^]	0,01
Th	0,002±0,0003	0,001±0,0005	0,001±0,0001 [^]	0,03 ¹
U	0,002±0,0002*	0,005±0,0005 [#]	0,001±0,0001 [^]	0,015 ¹

Примечание: Здесь и далее: ¹ПДК по Руководству по обеспечению качества питьевой воды ВОЗ (2017). Превышение ПДК выделено жирным шрифтом; концентрация МЭ, соответствующая верхней границе норматива, выделена курсивом. * – достоверность различий ($p < 0,001$) в группах г. Хабаровск – п. Лазарев. [^] – достоверность различий ($p < 0,001$) в группах г. Хабаровск – п. Арка. [#] – достоверность различий ($p < 0,001$) в группах п. Лазарев – п. Арка.

Проведенными исследованиями установлено, что в пробах питьевой воды Охотского и Николаевского районов, г. Хабаровска концентрация исследуемых МЭ, в основном, соответствует ПДК. Повышенное содержание Fe в 40% случаев зафиксировано в пробах питьевой воды г. Хабаровска, превышающее норматив от 1,3 до 3,4 раз ($p < 0,001$). Следует отметить достоверно низкое содержание эссенциальных элементов во всех пробах питьевой воды Хабаровского края: Cu, Co, Zn, Se ($p < 0,001$), более выраженное в северных районах. В пробах питьевой воды обнаружено содержание Th и U. Однако концентрация радиоактивных элементов не превышала установленные нормативы.

В таблице 2 представлены средние концентрации эссенциальных и радиоактивных элементов в почвах обследованных районов.

Установлено, что за анализируемый период концентрация Fe в образцах почв Охотского района соответствовала ПДК, а в Николаевском районе и г. Хабаровске превышала ПДК в 1,4-1,9 раза ($p < 0,001$). Концентрация Cu в Охотском районе соответствовала ОДК, в Николаевском районе в 1,2 раза превышала ОДК (в 80% проб содержание превышало ОДК). В поч-

вах г. Хабаровска содержание Cu было снижено в 4,2 раза.

Анализ образцов почв выявил избыточное содержание Zn во всех пробах: в Охотском районе превышение ПДК составило 7,9 раза, в Николаевском районе и в г. Хабаровске – 2,8-3,1 и 2,0-4,3 раза, соответственно, $p < 0,001$.

Установлено, что содержание Co в почве Охотского района находится в пределах ПДК. В Николаевском районе концентрация Co во всех пробах была выше в 3,4 раза по сравнению с ПДК ($p < 0,001$). В образцах почв г. Хабаровска также выявлено превышение содержания Co в 1,3 раза.

Содержание Mo и Se в анализируемых образцах дефицитны, так как биогеохимическая провинция Хабаровского края бедна представленными эссенциальными МЭ [12].

Концентрация Th в почвах Охотского района ниже фоновых значений, а в Николаевском районе и г. Хабаровске превышает в 1,95 и 1,90 раза, соответственно. Причиной высокого содержания Th в образцах почв Николаевского района является активный рудогенез на данной территории [6].

Содержание U в почвенных образцах не превышало фоновых значений по всем исследуемым районам.

Таким образом, анализ проб питьевой воды и почв показал дефицитное содержание эссенциальных элементов (Mo, Se) во всех районах Хабаровского края. В питьевой воде также определена низкая концентрация

Cu, Co и Zn.

Эссенциальные элементы поступают в организм с водой и, как показано нами ранее, с пищей [13]. Суммарное поступление МЭ из атмосферного воздуха, воды и пищевых продуктов отражается их содержанием в волосах (табл. 3).

Таблица 2

Содержание ($M \pm m$) эссенциальных и радиоактивных микроэлементов в почве Хабаровского края (мг/кг)

Микроэлементы	г. Хабаровск (n=20)	п. Лазарев Николаевского района (n=20)	п. Арка Охотского района (n=20)	ПДК по СанПиН 1.2.3685-21
Fe	46712,8±822,0	44852,78±500,12[#]	11969,18±718,32 [^]	25000
Cu	15,8±1,67*	76,506±7,02[#]	40,436±4,33 [^]	66 (ОДК)
Co	6,43±0,60*	16,998±2,49[#]	3,662±0,25 [^]	5
Zn	65,99±4,78	66,848±6,27[#]	181,904±15,3[^]	23
Mo	0,83±0,07*	0,534±0,05 [#]	2,066±0,28 [^]	253 ¹
Se	0,0016±0,0001*	0,001±0,0001 [#]	0,07±0,01 [^]	0,11 ¹
Th	1,356±0,40*	5,856±0,61[#]	2,036±0,3	3 ²
U	2,85±0,31*	1,324±0,011 [#]	0,422±0,04 [^]	3 ²

Примечание: ¹ввиду отсутствия установленных ПДК и ОДК Mo и Se в почве были взяты данные по T.Crommentuijn et al. [10]; ²фоновые значения Th и U по И.Г.Асылбаеву и соавт. [11].

Таблица 3

Концентрация ($M \pm m$) микроэлементов в волосах (мкг) подростков разных этнических групп, проживающих на территории Хабаровского края

Микроэлементы	Охотский район (n=72)	Николаевский район (n=49)	г. Хабаровск (n=23)
Fe (5,0-25)	23,55±2,75	54,25±8,38***	65,699±13,30***
Co (0,02-0,11)	0,043±0,009	0,19±0,05***	0,229±0,06***
Cu (8-12)	8,32±0,51	5,23±0,70	13,046±4,53*
Zn (94-183)	136,3±10,51	246,58±29,81***	142,031±21,56
Se (0,5-1,5)	0,2218±0,003	0,011±0,001	0,281±0,03
Mo (0,02-2,0)	0,026±0,0044	0,014±0,002	0,045±0,01
Th (<0,001)	0,0017±0,0009***	0,014±0,001***	0,017±0,005***
U (0,003)	0,0026±0,0007	0,027±0,003	0,029±0,013

Примечание: В скобках указаны нормативы содержания МЭ: норматив Th и U в волосах – по Д.В.Наркович (2012), нормативы содержания в волосах показаны по Д.Оберлис, Б.Харланд, А.Скальному (2008). * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$ – статистическая достоверность различий показателей с границей физиологического норматива.

Анализ волос показал, что содержание Fe и Co в группах подростков Охотского района находилось в пределах референтных значений. В группах Николаевского района и г. Хабаровска концентрация Fe превышала норматив в 2,16 и 2,63 раза, концентрация Co – в 1,73 и 2,08 раза, соответственно.

Содержание Cu в волосах было на нижней границе

референтных значений среди подростков Охотского района и дефицитное – в Николаевском районе, в г. Хабаровске превысило норматив в 1,10 раза.

Анализ содержания Zn выявил превышение нормативных значений в волосах подростков Николаевского района, в остальных группах содержание соответствовало пределам референтных значений.

Содержание Se дефицитно в волосах подростков всех обследуемых групп ($p < 0,001$). В группе Николаевского района выявлен дефицит Mo (в 1,43 раза ниже референтных значений), в группах Охотского района и г. Хабаровска – на нижней границе.

Установлены высокие концентрации Th в волосах подростков всех групп по сравнению с референтными значениями ($p < 0,001$). Концентрация U находилась в пределах верхней границы физиологического норматива в волосах всех групп. Пограничные показатели факторов среды приводят к дисфункциональным состояниям организма (которые являются обратимыми). Однако при длительном действии стрессора возникают дизадаптации.

В результате анализа элементного состава проб питьевой воды, почвы и образцов волос подростков, проживающих в районах Хабаровского края с различными климатическими условиями, были установлены корреляционные связи. Значимые прямые зависимости

содержания элементов в воде и почве выявлены для Zn ($r = 0,86$, $p < 0,05$), Fe ($r = 0,59$; $p < 0,05$) и U ($r = 0,9$; $p < 0,05$). Отрицательные зависимости выявлены между концентрацией Se в воде и почве ($r = -0,81$; $p < 0,05$) и Cu в воде и почве ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

Достоверные корреляционные зависимости выявлены между содержанием Fe, Co, Mo, Th в волосах и воде ($r = 0,48-0,89$; $p < 0,05$), Fe, Cu, Zn, Se в волосах и почве ($r = 0,38-0,71$; $p < 0,05$).

В ряде исследований было показано, что при неблагоприятных внешних воздействиях уровень корреляций между различными параметрами организма повышается [14].

Анализ корреляционных взаимосвязей содержания МЭ в волосах подростков с использованием метода корреляционной адаптометрии показал, что величина корреляционного графа у детей г. Хабаровска и Николаевского района в 1,5 раза выше, чем у подростков Охотского района (рис.).

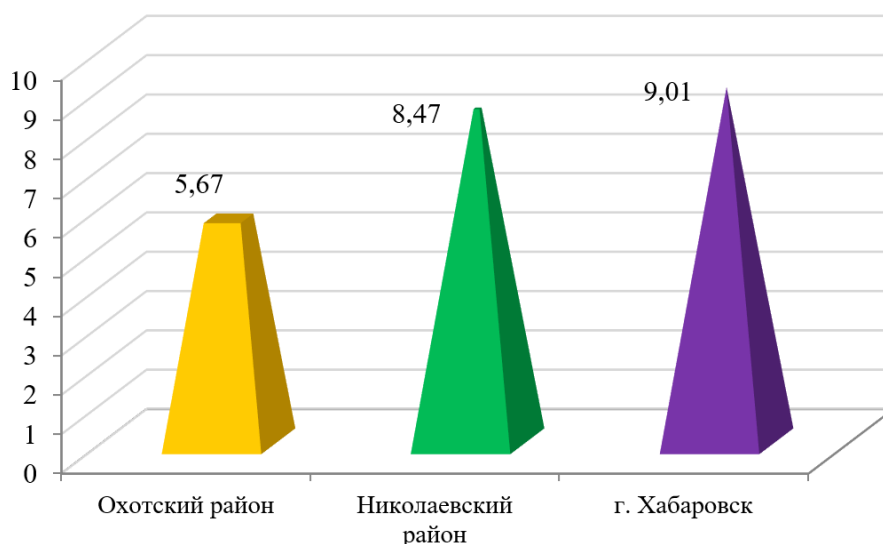


Рис. Вес корреляционного графа у подростков, проживающих в различных районах Хабаровского края.

Это может свидетельствовать об экологическом напряжении адаптационных механизмов у подростков, проживающих в данных экологических условиях. Этот метод позволяет количественно оценить степень здоровья групп людей и заблаговременно прогнозировать возможные неблагоприятные изменения здоровья.

Таким образом, проведенные исследования показали, что питьевая вода в ряде случаев имеет превышение ПДК по содержанию Fe и дефицит эссенциальных элементов (Cu, Co, Zn, Mo, Se). Во всех образцах почв установлены низкие концентрации Mo, Se, высокие – Fe. Также в Николаевском районе выявлено повышенное содержание Th в почвах. Элементный дисбаланс отражается на их концентрации в волосах подростков, проживающих на территориях геохимических аномалий, и может являться фактором риска развития экологически обусловленных заболеваний.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта на реализацию проектов в области фундаментальных и технических наук из бюджета Хабаровского края (грант №113/2018Д от 28.06.2018)

Funding Sources

The study was supported by a grant for the implementation of projects in the field of fundamental and technical sciences from the budget of the Khabarovsk Kray (grant No. 113/2018D dated June 28, 2018)

ЛИТЕРАТУРА

1. Сальникова Е.В., Бурцева Т.И., Скальный А.В. Региональные особенности содержания микроэлементов в биосфере и организме человека // Гигиена и санитария. 2019. Т.98, №2. С.148–152. EDN: YZNARV. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-148-152>
2. Евсеева Г.П., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Пепеляева Л.Р. Экологическое воздействие качества окружающей среды Хабаровского края на уровень заболеваемости детского населения // Региональные проблемы. 2018. Т.21, №4. С.93–100. EDN: YQWXEL. <https://doi.org/10.31433/1605-220X-2018-21-4-93-100>
3. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации // Экология человека. 2013. №11. С.3–12. EDN: RKRTQZ.
4. Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга // Микроэлементы в медицине. 2018. Т.19, №1. С.5–13. EDN: XODDRR. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13>
5. Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Хабаровского края в 2021 году. Хабаровск: Министерство природных ресурсов Хабаровского края. 2022. 256 с. URL: <https://mpr.khabkrai.ru/Deyatelnost/Ekologiya/Gosudarstvennyj-doklad-o-sostoyanii-i-ob-ohrane-okruzhayuschej-sredy-Habarovskogo-kрая>
6. Коковкин А.А. Новейшая структура Сихотэ-Алинского орогена, металлогения Сихотэ-Алинской рудной провинции // Региональная геология и металлогения. 2013. №53. С.105–113. EDN: RFSBML.
7. Барановская Н.В., Агеева Е.В., Соктоев Б.Р., Наркович Д.В., Денисова О.А., Матковская Т.В. Редкоземельные и радиоактивные (Th, U) элементы в компонентах природной среды на территории Томской области // Известия Томского политехнического университета. Инжиниринг георесурсов. 2020. Т.331, №2. С.17–28. EDN: EMMYY. <https://doi.org/10.18799/24131830/2020/2/2477>
8. Разжевайкин В.Н., Шпитонков М.И. Модельное обоснование корреляционной адаптометрии с применением методов эволюционной оптимальности // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2003. Т.43, №2. С.308–320. EDN: OOCZPJ.
9. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов. М.: Московский психол.-соц. ин-т. Изд-во Флинта. 2003. 336 с. ISBN: 978-5-9765-1917-6.
10. Crommentuijn T., Polder M.D., van de Plassche E.J. Maximum Permissible Concentrations and Negligible Concentrations for metals, taking background concentrations into account // RIVM Report 601501 001. Bilthoven, Netherlands, 1997. URL: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601501001.pdf>
11. Асылбаев И.Г. Хабилов И.К., Габбасова И.М., Рафиков Б.В., Лукманов Н.А. Геохимия урана и тория в почвах Южного Урала // Почвоведение. 2017. №12. С.1468–1476. EDN: ZWLVPP. <https://doi.org/10.7868/S0032180X17120048>
12. Ковальский Ю.Г., Голубкина Н.А., Папазян Т.Т., Сенкевич О.А. Селеновый статус жителей Хабаровского края 2018 г. // Микроэлементы в медицине. 2019. Т.20, №3. С.45–53. EDN: MQKSKN. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2019-20-3-45-53>
13. Нестеренко А.О., Целых Е.Д., Христофорова Н.К., Бердников Н.В. Анализ элементного состава сыворотки крови и волос подростков разных этнических групп хабаровского края на фоне рациона питания и техногенного загрязнения территории // Сеченовский вестник. 2018. №2. С.26–32. EDN: UUYAYU.
14. Горбань А.Н., Манчук В.Т., Петушкова Е.В. Динамика корреляций между физиологическими параметрами и экологоэволюционный принцип полифакториальности // Проблемы экологического мониторинга и моделирование экосистем (Экологический мониторинг и моделирование экосистем). 1987. Т.10. С.187–198. EDN: RFMCYJ.

REFERENCES

1. Salnikova E.V., Burtseva T.I., Skalny A.V. [Regional peculiarities of trace elements in the biosphere and the human body]. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation* 2019; 98(2):148–152 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-148-152>
2. Evseeva G.P., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Pepelyaeva L.R. [Environmental impact the environmental quality of the Khabarovsk krai in the incidence of children population]. *Regionalnye problemy = Regional Problems* 2018; 21(4):93–100 (in Russian). <https://doi.org/10.31433/1605-220X-2018-21-4-93-100>
3. Agadzhanian N.A., Skalny A.V., Detkov V.Yu. [Human elemental portrait: morbidity, demography and problem of nation health management]. *Ekologiya cheloveka = Human Ecology* 2013; 11:3–12 (in Russian).
4. Skalny A.V. [Evaluation and correction of elemental status of the population as a perspective direction of national healthcare and environmental monitoring]. *Mikroelementy v medicine = Trace Elements in Medicine* 2018; 19(1):5–13 (in Russian). <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13>
5. [State report on the state and environmental protection of the Khabarovsk Territory in 2021]. Khabarovsk; 2022 (in Russian). Available at: <https://mpr.khabkrai.ru/Deyatelnost/Ekologiya/Gosudarstvennyj-doklad-o-sostoyanii-i-ob-ohrane-okruzhayuschej-sredy-Habarovskogo-kрая>

6. Kokovkin A.A. [The newest structure of the Sikhote-Alin orogen, the meteorology of the Sikhote-Alin ore province]. *Regionalnaya geologiya i metallogeniya = Regional geology and metallogeny* 2013; (53):105–113 (in Russian).
7. Baranovskaya N.V., Ageeva E.V., Soktoev B.R., Narkovich D.V., Denisova O.A., Matkovskaya T.V. [Rare earth and radioactive (TH, U) elements in the components of the environment on the territory of Tomsk region]. *Izvestiya Tomskogo politehnicheskogo universiteta. Inzhiniring georesursov = Bulletin of the Tomsk Polytechnic University. Geo Assets Engineering* 2020; 331(2):17–28 (in Russian). <https://doi.org/10.18799/24131830/2020/2/2477>
8. Razzhevaikin V.N., Shpitonkov M.I. [Substantiation of correlation adaptometry based on evolutionary optimality principles]. *Zhurnal vychislitel'noi matematiki i matematicheskoi fiziki = Journal of Computational Mathematics and Mathematical Physics* 2003; 43(2):308–320 (in Russian).
9. Ermolaev O.Yu. [Mathematical statistics for psychologists]. Moscow; 2003 (in Russian). ISBN: 978-5-9765-1917-6.
10. Crommentuijn T., Polder M.D., van de Plassche E.J. Maximum Permissible Concentrations and Negligible Concentrations for metals, taking background concentrations into account. RIVM Report 601501 001. Bilthoven, Netherlands; 1997. Available at: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/601501001.pdf>
11. Asylbaev I.G., Khabirov I.K., Rafikov B.V., Lukmanov N.A., Gabbasova I.M. Geochemistry of Thorium and Uranium in soils of the Southern Urals. *Eurasian Soil Science* 2017; 50(12):1406–1413. EDN: XYCMLJ. <https://doi.org/10.1134/S1064229317120031>
12. Kovalsky Yu.G., Golubkina N.A., Papazyan T.T., Senkevich O.A. [The human selenium status of Khabarovsk land in 2018]. *Mikroelementy v medicine = Trace Elements in Medicine* 2019; 20(3):45–53 (in Russian). <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2019-20-3-45-53>
13. Nesterenko A.O., Tselykh E.D., Khristoforova N.K., Berdnikov N.V. [Analysis of the elemental composition in blood serum and hair of adolescents of different ethnic groups in Khabarovsk krai in connection with nutrition and technogenic contamination of territories]. *Sechenovskiy vestnik = Sechenov Medical Journal* 2018; (2):26–32 (in Russian).
14. Gorban A.N., Manchuk V.T., Petushkova E.V. [Dynamics correlations between physiological adaptation parameters and ecological-evolutionary polyfactorial principle]. *Environmental Monitoring and Ecosystem Modelling* 1987; 10:187–198 (in Russian).

Информация об авторах:

Алена Олековна Нестеренко, старший преподаватель кафедры биологии, экологии и химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный университет»; e-mail: alenushka_3@inbox.ru

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

Екатерина Дмитриевна Целых, д-р биол. наук, профессор кафедры «Техносферная безопасность», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный университет путей сообщения»; e-mail: celixed@mail.ru

Author information:

Alena O. Nesterenko, Senior Lecturer, Department of Biology, Ecology and Chemistry, Pacific National University; e-mail: alenushka_3@inbox.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, 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: evseeva@yandex.ru

Ekaterina D. Tselikh, PhD, DSc (Biol.), Professor of Department of Technosphere Safety, Far Eastern State Transport University, 47 Serysheva Str., Khabarovsk, 680021, Russian Federation. E-mail: celixed@mail.ru

Поступила 28.02.2023
Принята к печати 16.03.2023

Received February 28, 2023
Accepted March 16, 2023

УДК 576.31(611.13/.14+618.444):618.36-007.281:578.825.11/.12]:616-073.75

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-86-95

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВЕНОСНОГО РУСЛА И ВОРСИН ХОРИОНА ПРИ ЧАСТИЧНОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКЕ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ ПЛАЦЕНТЫ У ЖЕНЩИН С ОБОСТРЕНИЕМ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

И.Н.Гориков¹, Л.Г.Нахамчен¹, А.Н.Одиреев¹, А.А.Григоренко³, С.Н.Рошин³, А.Г.Судаков²,
О.В.Гайдарова², А.В.Билько², А.И.Машченко², И.Ю.Бугаев³

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

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

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить морфологические изменения кровеносного русла и ворсин хориона при частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты у женщин с обострением герпесвирусной (ВПГ 1 типа) и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ). **Материалы и методы.** Проводилось рентгенофлюбографическое и гистологическое исследование 87 плацент при неосложненном течении беременности и частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, развившейся после реактивации ВПГ 1 типа и ЦМВИ у пациенток во втором триместре гестации. В первую группу вошли 32 плаценты от женщин с ЦМВ-серонегативной неосложненной беременностью, во вторую – 21 плацента от пациенток с обострением ВПГ 1 типа, в третью – 18 плацент от женщин с реактивацией ЦМВИ, в четвертую – 16 плацент от пациенток с сочетанным обострением ВПГ 1 типа и ЦМВИ. Во всех случаях осуществлялось дозированное нагнетание свинцового сурика на олифе (1:3) через вену пуповины в плацентарные кровеносные сосуды. В одних и тех же участках интактной плаценты и при частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты анализировалось морфологическое строение биоптатов до и после введения контраста в сосудистое русло. При выделении ДНК в тканях органа использовалась ПЦР. **Результаты.** Во второй группе, в отличие от первой, гипоплазия плаценты диагностировалась в 14,3% (0%), гематомы на её плодной части в 19% (3,1%, $p>0,05$), кровоизлияния в материнской части в 38% (6,2%, $p<0,01$), очаги склероза в 9,5% (9,3%, $p>0,05$), извитость вен I порядка в 14,3% (6,2%, $p>0,05$), феномен «ампутации» вен в 19% (9,3%, $p>0,05$). Котиледоны со слабо контрастированными сосудами встречались в 4 случаях (в первой группе 3, $p>0,05$), а с невизуализированным кровеносным руслом – в 3 случаях (в первой группе 2, $p>0,05$). Четкообразное строение вен II порядка встречалось в 3 случаях и экстравазаты в тканях органа – в 2 наблюдениях. В 14,3% биоптатов выделялась ДНК ЦМВ. Во второй группе, в отличие от первой, терминальные ворсины с частичной десквамацией синцитиотрофобласта визуализировались в 23,8% (9,3%, $p>0,05$), с некрозом и кальцификацией синцитиальных почеч в 23,8% (6,25%, $p>0,05$), с тромбами в венах в 9,5% (6,25%, $p>0,05$), с умеренным полнокровием в 76,1% (65,6%, $p>0,05$) и с резко выраженным полнокровием в 28,5% (12,5%, $p>0,05$). Чаше обнаруживались ворсины с отеком, увеличением коллагеновых волокон, фибриноида и воспалением сосудов,

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: dncfpd@dncfpd.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., Нахамчен Л.Г., Одиреев А.Н., Григоренко А.А., Рошин С.Н., Судаков А.Г., Гайдарова О.В., Билько А.В., Машченко А.И., Бугаев И.Ю. Морфологические изменения кровеносного русла и ворсин хориона при частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты у женщин с обострением герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.86–95. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-86-95

For citation:

Gorikov I.N., Nakhamchen L.G., Odireev A.N., Grigorenko A.A., Roshchin S.N., Sudakov A.G., Gaidarova O.V., Bil'ko A.V., Mashchenko A.I., Bugaev I.Yu. Morphological changes in the bloodstream and chorionic villi in partial premature detachment of normally located placenta in women with exacerbation of herpesvirus and cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):86–95 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-86-95

а также бессосудистые терминальные ворсины. Третья группа, в отличие от первой, характеризовалась увеличением числа гематом на плодной до 27,8% ($p < 0,05$) и на материнской частях плаценты до 55,6% ($p < 0,001$), а также слепо заканчивающихся сосудов до 38,9% ($p < 0,05$). В 5,6% случаях определялась ДНК ЦМВ, а также выраженные склеротические изменения (50%, $p < 0,05$), воспаление стенки кровеносных сосудов и стромы ворсин. В четвертой группе ДНК ВПГ идентифицировалась в 31,3%, а ДНК ЦМВ – в 37,5% случаях ($p < 0,05$), в сопоставлении с третьей группой частой морфологической находкой являлась частичная десквамация синцитиотрофобласта (75%, $p < 0,05$), некроз и кальцификация синцитиальных узелков (87,5%, $p < 0,05$), отложение кальция в тромбах вен стволовых ворсин I и II порядка (56,2%, $p < 0,05$) и резко выраженное полнокровие капилляров терминальных ворсин (81,2%, $p < 0,01$) на фоне падения числа ворсин с умеренным кровенаполнением (18,7%, $p < 0,01$), которые способствовали ишемизации, преждевременной стимуляции активности эндотелия и сокращения гладкомышечных элементов кровеносных сосудов плаценты и матки. **Заключение.** При частичной преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, обусловленной реактивацией сочетанной ВПГ I типа и ЦМВИ по сравнению с таковой, инициированной моно- ВПГ I типа или моно- ЦМВИ, в котиледонах возрастает частота морфологических маркеров повреждения венозного русла, в результате цито-и ангиодеструктивного влияния возбудителей инфекции.

Ключевые слова: частичная преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, герпесвирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, беременность, рентгенофлебография, кровеносные сосуды, ворсинчатый хорион.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BLOODSTREAM AND CHORIONIC VILLI IN PARTIAL PREMATURE DETACHMENT OF NORMALLY LOCATED PLACENTA IN WOMEN WITH EXACERBATION OF HERPESVIRUS AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

I.N.Gorikov¹, L.G.Nakhamchen¹, A.N.Odireev¹, A.A.Grigorenko³, S.N.Roshchin³, A.G.Sudakov²,
O.V.Gaidarova², A.V.Bil'ko², A.I.Mashchenko², I.Yu.Bugaev³

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

²Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

³Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the morphological changes in the bloodstream and chorionic villi with partial premature detachment of a normally located placenta in women with exacerbation of herpesvirus (HSV type 1) and cytomegalovirus infection (CMVI). **Materials and methods.** An X-ray phlebographic and histological examination of 87 placentas was carried out in uncomplicated pregnancy and partial premature detachment of a normally located placenta, developed after reactivation of HSV type 1 and CMVI in patients in the second trimester of gestation. The first group included 32 placentas from women with CMV-seronegative uncomplicated pregnancy, the second group included 21 placentas from patients with exacerbation of HSV type 1, the third – 18 placentas from women with CMVI reactivation, in the fourth – 16 placentas from patients with combined exacerbation of HSV type 1 and CMVI. In all cases, a dosed injection of red lead on drying oil (1:3) was carried out through the umbilical cord vein into the placental blood vessels. In the same areas of the intact placenta and with partial premature detachment of the normally located placenta, the morphological structure of the biopsy specimens was analyzed before and after the introduction of contrast into the bloodstream. When isolating DNA in the tissues of the organ, PCR was used. **Results.** In the second group, in comparison with the first one, placental hypoplasia was diagnosed in 14.3% (0%), hematomas on its fetal part in 19% (3.1%, $p > 0.05$), hemorrhages in the maternal part in 38% (6.2%, $p < 0.01$), foci of sclerosis in 9.5% (9.3%, $p > 0.05$), tortuosity of the veins of the first order in 14.3% (6.2%, $p > 0.05$), the phenomenon of “amputation” of veins in 19% (9.3%, $p > 0.05$). Cotyledons with weakly contrasted vessels occurred in 4 cases (in the first group 3, $p > 0.05$), and with non-visualized bloodstream – in 3 cases (in the first group 2, $p > 0.05$). A clear-cut structure of veins of the 2nd order was found in 3 cases, and extravasation in the tissues of the organ – in 2 cases. CMV DNA was isolated in 14.3% of biopsies. In the second group, unlike the first one, terminal villi with partial desquamation of syncytiotrophoblast were visualized in 23.8% (9.3%, $p > 0.05$), with necrosis and calcification of syncytial kidneys in 23.8% (6.25%, $p > 0.05$), with clots in the veins in 9.5% (6.25%, $p > 0.05$), with moderate plethora in 76.1% (65.6%, $p > 0.05$) and with pronounced plethora in 28.5% (12.5%, $p > 0.05$). More often, villi with edema, an increase in collagen fibers, fibrinoid and vascular inflammation, as well as avascular terminal villi were found. The third group, unlike the first one, was characterized by an increase in the number of hematomas on the fetal to 27.8% ($p < 0.05$) and on the maternal parts of the placenta up to 55.6% ($p < 0.001$), as well as blind-ended vessels up to 38.9% ($p < 0.05$). In 5.6% of cases, CMV DNA was determined, as well as pronounced sclerotic changes (50%, $p < 0.05$), inflammation of the walls of blood vessels and stroma of the villi. In the fourth group, HSV DNA was identified in 31.3%, and CMV DNA – in 37.5% of cases ($p < 0.05$), in comparison with the third group, partial desquamation of syncytiotrophoblast was a frequent morphological finding (75%, $p < 0.05$), necrosis and calcification of syncytial nodules (87.5%, $p < 0.05$), calcium deposit in

clots of the veins of the stem villi of the I and II order (56.2%, $p < 0.05$) and a pronounced plethora of capillaries of the terminal villi (81.2%, $p < 0.01$) against the background of a decrease in the number of villi with moderate blood filling (18.7%, $p < 0.01$), which contributed to ischemia, premature stimulation of endothelial activity and contraction of the smooth muscle elements of the blood vessels of the placenta and uterus. **Conclusion.** With partial premature detachment of a normally located placenta caused by reactivation of combined HSV type 1 and CMVI, compared with that initiated by mono-HSV type 1 or mono-CMVI, the frequency of morphological markers of damage to the venous bed increases in cotyledons, as a result of the cyto- and angi-destructive influence of pathogens infections.

Key words: partial premature detachment of a normally located placenta, herpesvirus infection, cytomegalovirus infection, pregnancy, X-ray phlebography, blood vessels, villous chorion.

Развитие частичной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ЧПОНРП) часто обусловлено нарушением кровотока в матке и морфологического строения кровеносных сосудов плаценты у беременных с инфекционной патологией, ассоциированной с угрозой невынашивания [1, 2]. Герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции отводится триггерная роль в повреждении эндотелия [3–5] и синцитиотрофобласта [6]. Это инициирует расстройства гемодинамики, которые приводят к повышению сократительной активности гладкомышечных клеточных элементов провизорного органа и стенки матки [1].

Несмотря на важную роль активации персистирующих ДНК-вирусных инфекций в развитии маточно-плацентарной дисфункции, до настоящего времени не раскрыты основные патогенетические механизмы этой грозной акушерской патологии.

Цель работы – оценить морфологические изменения кровеносного русла и ворсин хориона при ЧПОНРП у женщин с обострением герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Исследовалось морфологическое строение кровеносных сосудов и ворсин хориона котиледонов 87 плацент у женщин с беременностью, неосложненной и осложненной ЧПОНРП, развившейся после реактивации герпесвирусной (ВПГ 1 типа) и цитомегаловирусной инфекций (ЦМВИ) во втором триместре гестации. Первую группу составили 32 плаценты, в которых преобладали котиледоны с хорошо визуализированными кровеносными сосудами, от женщин с неосложненной беременностью. Вторая группа была представлена 21 плацентой, имеющей котиледоны со слабо контрастированными и неконтрастированными кровеносными сосудами, у пациенток с ЧПОНРП, ассоциированной с обострением с ВПГ 1 типа. В третью группу вошли 18 плацент, в которых часто встречались котиледоны со слабо выраженной сосудистой сетью и с отсутствием контуров сосудистого русла, от женщин с ЧПОНРП, развившейся после реактивации моно-ЦМВИ. Четвертая группа была сформирована 16 плацентами с котиледонами, имеющими слабо контрастированные и неконтрастированные котиледоны от пациенток с ЧПОНРП, обусловленной обострением нескольких вирусных инфекций (ВПГ 1 типа и ЦМВИ) во втором триместре беременности.

Изменения архитектоники вен плодной части органа и строения кровеносного русла котиледонов диагностировались после дозированного нагнетания свинцового сурика на олифе 1:3 шприцем через вену пупочного канатика [7]. Для получения рентгенофлебограмм использовали аппарат РУМ-20 М с УРИ Сапфир (Россия). Забор кусочков плаценты и их морфологическое исследование проводились из неизмененных участков котиледонов и в зоне ЧПОНРП до и после введения контрастной массы. Органометрическая и гистологическая характеристика органа включала выявление следующих особенностей его строения: 1) гипоплазии; 2) гематом и участков склероза; 3) извитости вен I порядка; 4) слепо заканчивающихся вен; 5) тромбов в просвете кровеносных сосудов; 6) избыточной коллагенизации, фибриноидных и воспалительных изменений в стенке артерий и вен; 7) частичной десквамации синцитиотрофобласта; 8) некроза и кальцификации синцитиальных почек; 9) выпадения солей кальция в тромботических массах в просвете вен стволочных ворсин I и II порядка; 10) умеренного и резко выраженного полнокротия сосудов терминальных ворсин.

Для верификации обострения ВПГ 1 типа и ЦМВИ, а также сочетанной инфекции (ВПГ 1 типа и ЦМВИ) у женщин на 21–24 неделях гестации использовались молекулярно-генетические и иммуноферментные методы с соблюдением требований Хельсинкской Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013), а также Правил клинической практики в Российской Федерации, утвержденных приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003. Работа получила одобрение комитета по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания.

В тканях, полученных их участков ЧПОНРП, с помощью полимеразной цепной реакции идентифицировалась ДНК ВПГ и ЦМВ. В работе исключалось цитодеструктивное и ангиодеструктивное влияние на строение эпителиальных структур и эндотелия сосудов хориальных ворсин вирусов респираторной группы посредством проведения молекулярно-генетического и серологического анализа (реакция торможения гемогломинации и реакция связывания комплемента, тест-системы ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов НИИ гриппа» (г. Санкт-

Петербург).

После фиксации кусочков плаценты в 10% нейтральном формалине, обезживания в спиртах и заливки в парафин на микротоме изготавливались гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивались гематоксилином-эозином и по ван Гизону. Оценка строения синцитиотрофобласта и кровеносных сосудов ворсин осуществлялась с помощью микроскопа Micros (Австрия).

Статистические исследования осуществлялись с использованием программы Statistica 10.0. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ (точный метод Фишера).

Результаты и исследования и их обсуждение

В первой группе не обнаруживалась гипоплазия плаценты. Гематомы на её плодной части встречались в 3,1%, участки склероза – в 9,3%, гематомы на материнской части органа размером 1,0×1,5 см или 1,0×2 см – в 6,2%, избыточная извитость вен I порядка – в 6,2% и слепо заканчивающиеся вены III порядка – в 9,3% (табл. 1). На рентгенофлебограммах преобладали

котиледоны с заполненными свинцовым суриком кровеносными сосудами (рис. 1). Котиледоны со слабой визуализацией сосудистого русла определялись в трех, а анатомические формы с неконтрастированными кровеносными сосудами – в двух случаях, в которых не отмечалось истечение контрастной массы в окружающие ткани из поврежденных венозных сосудов (табл. 2). Частичное сращивание элементов синцития имели 9,3% ворсин хориона, 6,2% – некротические изменения и выпадение солей кальция в синцитиальных почках, 6,2% – кальцификацию тромбов в вене стволовых ворсин I и II порядка, 65,6% – умеренное кровенаполнение, а 12,5% – резко выраженное полнокровие капилляров конечных ворсин (табл. 3). С помощью полимеразной цепной реакции в плаценте не определялись маркеры ВПГ и ЦМВ. Редко встречались стволовые и промежуточные ворсины, в которых имелось значительное количество коллагеновых волокон и фибринода в стромах и в стенке кровеносных сосудов. В большинстве терминальных ворсин обнаруживались хорошо развитые капилляры и нежная строма, а также 3-4 синцитиальные почки. Выявлялись единичные бессосудистые и коллагенизированные конечные ворсины.

Таблица 1

Показатели плаценты у женщин в исследуемых группах (абс.)

Показатели плаценты	Исследуемых группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Гипоплазия плаценты	-	3	6 $p_1 > 0,05$	12 $p_1 < 0,001; p_2 < 0,05$
Гематомы на плодной части плаценты	1	4 $p > 0,05$	5 $p < 0,05; p_1 > 0,05$	7 $p < 0,01; p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Участки склероза на плодовой поверхности плаценты	3	2 $p > 0,05$	3 $p > 0,05; p_1 > 0,05$	10 $p < 0,001; p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Гематомы на материнской части плаценты	2	8 $p < 0,01$	10 $p < 0,001; p_1 > 0,05$	15 $p < 0,001; p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Избыточная извитость вен I порядка плодной части плаценты	2	3 $p > 0,05$	4 $p > 0,05; p_1 > 0,05$	5 $p < 0,05; p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Феномен «ампутации» вен III порядка плодной части плаценты	3	4 $p > 0,05$	7 $p < 0,05; p_1 > 0,05$	12 $p < 0,001; p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$

Примечание: здесь и далее: p – уровень значимости различий с показателями первой группы; p_1 – уровень значимости различий с показателями второй группы; p_2 – уровень значимости различий с показателями третьей группы.

Среди плацент второй группы гипоплазия отмечалась в 14,3% случаев. Во второй группе в отличие от первой гематомы на плодной части органа выявлялись в 19,0% ($p > 0,05$), склероз – в 9,5% ($p > 0,05$), гематомы

на материнской поверхности – в 38% ($p < 0,05$), повышение извитости вен I порядка – в 14,3% ($p > 0,05$) и феномен «ампутации» вен – в 19% случаев ($p > 0,05$) (табл. 1). Анатомические формы со слабо контрастирован-

ными сосудами регистрировались в 4 ($p>0,05$) плацентах, с отсутствием контраста в венозных сосудах – в 3 ($p>0,05$), вены I порядка с четкообразными контурами – в 3 ($p>0,05$), а экстравазаты – в 2 случаях (табл. 2). При молекулярно-генетическом анализе ДНК ВПГ выделялась в 14,3% наблюдениях. В 23,8% плацент терминальные ворсины были с частичным сращиванием синцития ($p>0,05$), в 23,8% – с некротическими изменениями и выпадением солей кальция в синцитиальных почках ($p>0,05$), в 9,5% – с кальцификацией тромбов в вене стволовых ворсин I и II порядка ($p>0,05$), в 76,1% – с умеренным кровенаполнением ($p>0,05$), а в 28,5% – с резко выраженным полнокровием капилляров конечных ворсин ($p>0,05$) (табл. 3). Среди стволовых и промежуточных ворсин чаще

встречались гистологические структуры с отеком, коллагенизацией, фибриноидной деградацией и воспалением сосудистой стенки. Возрастало количество аваскулярных терминальных ворсин. В третьей группе по сравнению с первой чаще выявлялись гематомы на плодной (27,8%, $p<0,05$) и материнской частях плаценты (55,6%, $p<0,001$), а также феномен ампутации венозных корней III порядка (38,9%, $p<0,05$) (табл. 1). Однако в сопоставлении с первой и второй группами не регистрировались рентгенофлебографические изменения (табл. 2). ДНК ЦМВ в биоптатах в зоне ЧПОНРП обнаруживалась в 11,1% на фоне более выраженного склероза стромы ворсин (93,5%, $p<0,05$), а также васкулита и виллита (табл. 3).

Таблица 2

Частота обнаружения котиледонов с анатомическими изменениями кровеносного русла в плаценте у женщин в исследуемых группах (абс.)

Показатели	Исследуемых группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Котиледоны со слабым контрастированием кровеносных сосудов	3	4 $p>0,05$	5 $p>0,05$; $p_1>0,05$	6 $p<0,05$; $p_1>0,05$ $p_2>0,05$
Котиледоны с неконтрастированными кровеносными сосудами	2	3 $p>0,05$	4 $p>0,05$; $p_1>0,05$	10 $p<0,001$; $p_1<0,01$ $p_2<0,05$
Четкообразные вены II порядка в плодной части плаценты	-	3 $p>0,05$	4 $p_1>0,05$	11 $p_1>0,05$; $p_2<0,01$
Экстравазаты в плодной части плаценты	-	2 -	3 $p>0,05$	9 $p_1<0,01$; $p_2<0,05$

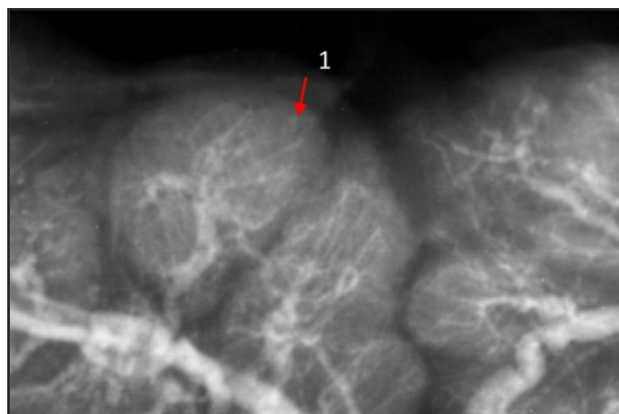


Рис. 1. Женщина с физиологической беременностью. Фрагмент рентгенофлебограммы краевой части плаценты. Четко визуализируются мелкие кровеносные сосуды в центральной, парацентральной и краевой зонах котиледонов (1). Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

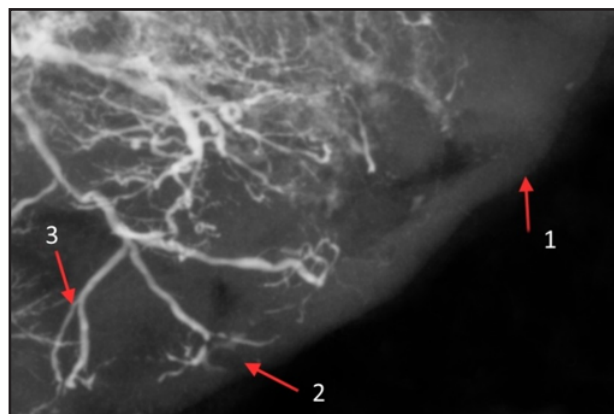


Рис. 2. Женщина с частичной преждевременной отслойкой плаценты. Обострение ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности. ХПН. Фрагмент рентгенофлебограммы краевой части плаценты. Котиледоны с неконтрастированными кровеносными сосудами (1, 2). Слепо заканчивающиеся вены III порядка (2). Формирование дугообразных структур (3). Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

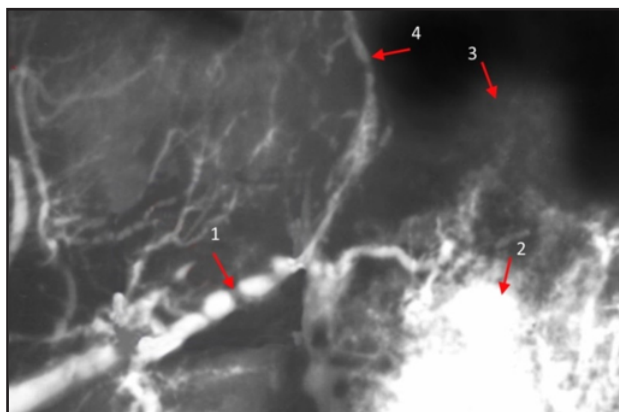


Рис. 3. Женщина с частичной преждевременной отслойкой плаценты. Обострение ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности. ХПН. Фрагмент рентгенофлебограммы парацентральной части плаценты. Котиледон с не контрастированным сосудистым руслом (3). Четкообразное строение вены II порядка (1). Маргинально расположенная вена III порядка (4). Вена III порядка контактирует с участком экстравазата (излиятия контраста) (2). Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3).

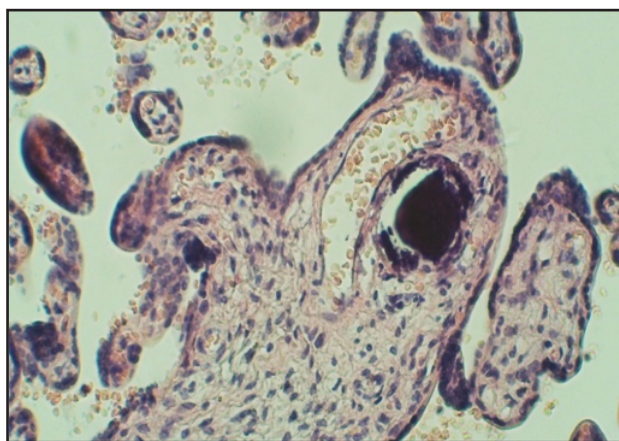


Рис. 4. Женщина с частичной преждевременной отслойкой плаценты. Обострение ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности. ХПН. Котиледон краевой части плаценты с не контрастированным сосудистым руслом. Стволовая ворсина с кальцификацией тромба и неравномерным отложением кальция в стенке вены. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3). Окрашивание: гематоксилин и эозин. Ок. 15. Об. 20.

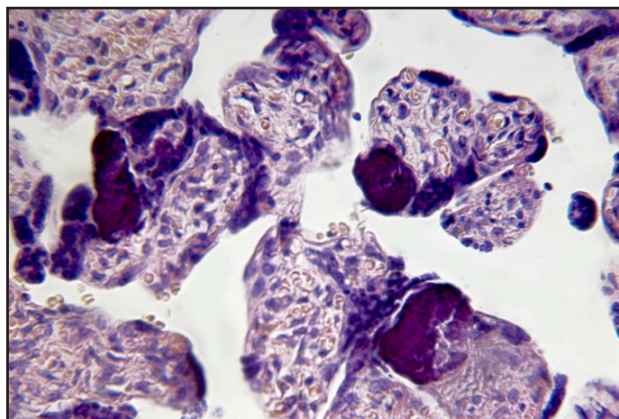


Рис. 5. Женщина с частичной преждевременной отслойкой плаценты. Обострение ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности. ХПН. Котиледон краевой части плаценты с не контрастированным сосудистым руслом. В терминальных ворсинах определяются единичные капилляры, десквамация синцитиотрофобласта, некроз и кальцификация синцитиальных узелков. Контрастирование: свинцовый сурик на олифе (1:3). Окрашивание: гематоксилином и эозином. Ок. 15. Об. 20.

В четвертой группе гипоплазия выявлялась в 75% случаев. В отличие от первой, в четвертой группе возрастала частота кровоизлияний на плодной (43,7%, $p<0,01$) и материнской частях органа (93,7%, $p<0,001$), очагов склеротических изменений (62,5%, $p<0,001$), чрезмерной извитости сосудов (31,2%, $p<0,05$) и слепо заканчивающихся вен III порядка (75%, $p<0,001$) (табл. 1). На рентгенофлебограммах возрастала частота визуализации котиледонов со слабо контрастированными сосудами до 6 ($p<0,05$) и с отсутствием контраста в венозных сосудах – до 10 ($p<0,001$). Наблюдалось увеличение случаев частичной десквамации синцитиотрофобласта до 75% ($p<0,001$), деструкции синцитиальных почек до 87,5% ($p<0,001$), кальцифи-

кации тромбов – до 56,2% ($p<0,01$), избыточного коллагенообразования – до 93,7% ($p<0,001$) и значительного кровенаполнения капиллярного русла – до 81,2%, ($p<0,001$) (табл. 2).

В плацентах четвертой группы по сравнению с третьей преобладали гипоплазия ($p<0,05$), участки склероза ($p<0,05$), гематомы на материнской части органа ($p<0,05$) и «ампутация» вен 3 порядка ($p<0,05$) (табл. 1), облитерация просветов которых нарушала транспорт кровью кислорода и метаболитов. Чаше встречались котиледоны с отсутствием контраста в кровеносных сосудах ($p<0,05$), четкообразные вены II порядка ($p<0,01$), которые формировались на фоне вазоспазма (рис. 2). Увеличивалось число плацент с экс-

травазатами ($p < 0,05$) в зоне повреждения и воспаления стенки магистральных сосудов (рис. 3, табл. 2), а также накопления нейтрофилов и макрофагов, где с помощью ПЦР-анализа выделялась ДНК ВПГ в 31,3% ($p > 0,05$) и ЦМВ – в 37,5% ($p < 0,05$). При гистологическом исследовании обнаруживалось усиление коллагенизации стромы ворсин ($p < 0,05$), частичного сращивания элементов синцития ($p < 0,05$), некроза и кальцификации синцитиальных почек ($p < 0,05$) (рис. 5), отложения кальция в тромбах вен стволовых ворсин I и II порядка ($p < 0,05$) (рис. 4), а также резко выраженного полнокровия ($p < 0,05$) на фоне уменьшения количества конечных ворсин с умеренным кровенаполнением капилляров

(18,7%, $p < 0,05$) (табл. 3). В настоящее время доказана роль эндотелиальной патологии в развитии ЧПОНРП [1]. Воздействие нескольких ДНК-вирусов проявляется более выраженным эпителио- и эндотелиодеструктивным эффектом, запускающим процесс тромбообразования [5–10]. Это способствует интенсификации вирусного прессинга и проникновению материнских антигенов через поврежденную стенку кровеносных сосудов в фетальный кровоток, формированию локусов воспалительных и некротических изменений, а также аваскулярных котиледонов на периферии провизорного органа.

Таблица 3

Изменение морфологических показателей хориальных ворсин и их кровеносных сосудов в участках частичной отслойки нормально расположенной плаценты у женщин в исследуемых группах (абс.)

Показатели хориальных ворсин	Исследуемых группы			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Частичная десквамация синцитиотрофобласта	3	5 $p > 0,05$	7 $p < 0,05$; $p_1 > 0,05$	12 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Некроз и кальцификация синцитиальных почек	2	5 $p > 0,05$	8 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	14 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Кальцификация тромбов в вене стволовых ворсин I и II порядка	2	2 $p > 0,05$	3 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	9 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Коллагенизация стромы стволовых ворсин I и II порядка	4	7 $p > 0,05$	9 $p < 0,01$; $p_1 > 0,05$	15 $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Умеренное полнокровие капилляров терминальных ворсин	21	16 $p > 0,05$	13 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	3 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Резко выраженное полнокровие капилляров терминальных ворсин	4	6 $p > 0,05$	6 $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$	13 $p < 0,001$; $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$

Таким образом, в патогенезе ЧПОНРП, обусловленной обострением микст-ЦМВИ во втором триместре беременности, важная роль отводится угнетению роста, структурно-функциональной несостоятельности кровеносных сосудов, тромбообразованию, повышению сосудисто-тканевой проницаемости и менее выраженным компенсаторно-приспособительным процессам в плаценте.

Выводы

1. При ЧПОНРП у больных, перенесших во втором триместре гестации реактивацию сочетанной герпесвирусной и ЦМВИ, в отличие от пациенток с несложным течением беременности, с обострением моно-ВПГ 1 типа или моно-ЦМВИ, чаще диагностируется гипоплазия плаценты, участки склероза на её

плодной части, а также котиледоны с неконтрастированным сосудистым руслом преимущественно на периферии органа. Это снижает связь провизорного органа с маткой, стимулирует вазоспазм, а также ишемию эпителиальных и соединительнотканых элементов ворсин хориона.

2. У пациенток с ЧПОНРП, развившейся после обострения микст-ЦМВИ во втором триместре беременности, по сравнению с физиологической беременностью, моно-ВПГ 1 типа и моно-ЦМВИ, в котиледонах с неконтрастированным сосудистым руслом возрастает частота визуализации участков сегментарного сужения вен I и II порядка и экстравазатов. Их обнаружение иллюстрирует вазоконстрикторное влияние инфекта, который посредством увеличения концентрации провоспалительных цитокинов усиливает деструк-

тивные изменения в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки.

3. Морфологические изменения при ЧПОНРП у женщин с сочетанием реактивации ВПГ 1 типа и ЦМВИ во втором триместре беременности, в сопоставлении с плацентой от женщин с неосложненным течением гестационного периода и моно-ДНК-вирусными инфекциями, характеризуются более выраженным случиванием синцития, некротическими процессами и кальцификацией синцитиальных почек, отложением солей кальция в тромбах вен стволовых ворсин I и II порядка, воспалением сосудистой стенки и стромы ворсин, стазом и агрегацией форменных элементов крови в капиллярном русле. Вышеуказанные процессы повышают проницаемость гематоплацентарного барьера, а также стенки вен и артерий для возбудителей ин-

фекции и антигенов, являющихся триггерами, что инициирует сократительную активность гладкомышечных элементов плацентарных кровеносных сосудов и матки.

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. Пахомова Ж.Е., Комилова М.С. Основные звенья механизма патогенеза преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. Т. 14, №6. С.46–53. EDN: VLFSAT.
2. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Детская медицина Северо-Запада. 2011. Т.2, №3. С.63–75. EDN: OZKNKT.
3. 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: ХСККМЗ. <https://doi.org/10.17116/patol20198104143>
4. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: руководство для врачей. М.: Триад-Х, 2004. 139 с. ISBN: 5824900728.
5. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т.132, №1. С.58–61. EDN: UCNEJV.
6. Луценко М.Т., Андриевская И.А. Морфометрические исследования фетоплацентарного барьера ворсинок плаценты при герпесной и цитомегаловирусной инфекциях // Бюллетень СО РАМН. 2010. Т.30, №3. С.137–140. EDN: MSSFYH.
7. Беков Д.Б., Нехворский А.И., Садовников Г.П., Сиротенко Г.З. Устройство для инъекции сосудов анатомических препаратов. Авторское свидетельство СССР на изобретение №253300/30.09.1969. Бюл.34. URL: <https://patents.su/2-253300-ustrojstvo-dlya-inekciei-sosudov-anatomicheskikhpreparatov.html>
8. 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
9. Kelkar A.H., Jacob K.S., Yousif E.B., Farrell J.J. Venous thromboembolism related to cytomegalovirus infection: A case report and literature review // Medicine (Baltimore). 2017. Vol.96, Iss.51. Article number: e9336. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009336>
10. Kelkar A.H., Loc B.L., Tarantino M.D., Rajasekhar A., Wang H., Kelkar M., Farrell J. Cytomegalovirus-Associated Venous and Arterial Thrombotic Disease // Cureus. 2020. Vol.12, Iss.12. Article number: e12161. <https://doi.org/10.7759/cureus.12161>

REFERENCES

1. Pakhomova Zh.E., Komilova M.S. [The basic mechanism of the pathogenesis of premature placental abruption of a normally positioned placenta]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2015;14(6):46–53 (in Russian).
2. Savitskiy A.G., Savitskiy G.A. [The role of myometrium and hemodynamic factors in the pathogenesis of premature placental abruption]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada* 2011; 2(3): 63–75 (in Russian).
3. 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>

4. Dolgushina N.V., Makatsariya A.D. [Viral infections in pregnant women]. Moscow: Triada-X, 2004 (in Russian). ISBN: 5824900728.

5. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. [Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection]. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal (Irkutsk)* 2015; 132(1):58–61. (in Russian).

6. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A. [Morphometric researches fetoplacental of the barrier of villus of the placenta at herpes and cytomegalovirus infections]. *Byulleten Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* 2010; 30(3):137–140 (in Russian).

7. Bekov D.B., Nekhvorskiy A.I., Sadovnikov G.P., Sirotenko G.Z. [Device for injection into the vessels of anatomical preparations]. USSR author's certificate for the invention No.253300/09/30/1969. Bull.34 (in Russian). Available at: <https://patents.su/2-253300-ustrojstvo-dlya-inekcii-sosudov-anatomicheskikh-preparatov.html>

8. Aylamazyan E.K., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. [Functional morphology of the human placenta in health and disease (neuroimmunoendocrine aspects)]. St. Petersburg: NL; 2012 (in Russian). ISBN: 978-5-94869-150-3.

9. Kelkar A.H., Jacob K.S., Yousif E.B., Farrell J.J. Venous thromboembolism related to cytomegalovirus infection: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(51):e9336. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009336>

10. Kelkar A.H., Loc B.L., Tarantino M.D., Rajasekhar A., Wang H., Kelkar M., Farrell J. Cytomegalovirus-Associated Venous and Arterial Thrombotic Disease. *Cureus* 2020; 12(12):e12161. <https://doi.org/10.7759/cureus.12161>

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

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

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

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

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

Анатолий Георгиевич Судаков, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерской и гинекологической помощи, руководитель Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: aokb@rambler.ru

Ольга Владимировна Гайдарова, врач акушер-гинеколог, зав. акушерским наблюдением отделением Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: aokb@rambler.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

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

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

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

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

Anatoliy G. Sudakov, MD, PhD (Med.), Head of Perinatal Center, Deputy Chief of Obstetrics and Gynecologic Care of Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: aokb@rambler.ru

Olga V. Gaidarova, MD, Obstetrician Gynecologist of Perinatal Center of the Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: aokb@rambler.ru

Александр Васильевич Билько, врач акушер-гинеколог, зав. родильным отделением Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: aokb@rambler.ru

Aleksandr V. Bil'ko, MD, Obstetrician Gynecologist of Perinatal Center of the Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: aokb@rambler.ru

Александр Иванович Машенко, врач акушер-гинеколог, зав. акушерским отделением патологии беременности Перинатального центра, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: aokb@rambler.ru

Aleksandr I. Mashchenko, MD, Obstetrician Gynecologist of Perinatal Center of the Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: aokb@rambler.ru

Игорь Юрьевич Бугаев, врач хирург-онколог, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: aood@amurzdrazv.ru

Igor Yu. Bugaev, MD, Surgeon-oncologist, Amur Regional Oncology Dispensary; e-mail: aood@amurzdrazv.ru

*Поступила 06.04.2023
Принята к печати 24.04.2023*

*Received April 06, 2023
Accepted April 24, 2023*

УДК 618.15-008.87+616-053.1/.3-002]618.3-001.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-96-104

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА И АКТИВИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

М.А.Власова, С.В.Супрун, О.С.Кудряшова, О.А.Лебедько, А.В.Космачева

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Выявить особенности качественного и количественного состояния микрофлоры влагалища и роль активизации перинатально значимых инфекций у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО). **Материалы и методы.** Обследовано 63 пациентки в возрасте от 16 до 44 лет. В основную группу вошли женщины с ПРПО (n=31), группу сравнения составили беременные со своевременными спонтанными родами (n=32). Было проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование вагинальной микробиоты методом количественной ПЦР-РВ, детекция ДНК возбудителей вирусных и бактериальных инфекций методом ПЦР и определение серологических маркеров методом ИФА. **Результаты.** Проведенные исследования показали, что у женщин в основной группе дисбиотические нарушения микробиоты влагалища диагностировали в 1,7 раза чаще, выраженные проявления с пролиферацией условно-патогенной микрофлоры (УПМ) и преобладанием *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. в 2,8 раза, *Eubacterium* spp. в 4,4 раза и *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. в 11,5 раза чаще, чем у беременных группы сравнения. У женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, активизация цитомегаловирусной инфекции установлена в 10,0 раз чаще, а вируса простого герпеса – в 6,0 раз чаще, чем у беременных со спонтанными срочными родами. У пациенток основной группы инфицированность плацент агентами, передающимися половым путем и перинатально-значимыми вирусными инфекциями выявляли в 1,7 раза чаще, чем у женщин с нормальными срочными родами. **Заключение.** Для беременных женщин, роды которых осложнились преждевременным разрывом плодных оболочек, характерна инфицированность генитального тракта УПМ и высокая активизация герпесвирусных инфекций. Влияние этих факторов на преждевременные роды подтверждается выявлением инфекционных агентов в тканях плаценты.

Ключевые слова: вирусные инфекции, микробиота, преждевременный разрыв плодных оболочек, плацента.

FEATURES OF VAGINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM AND ACTIVATION OF PERINATALLY SIGNIFICANT VIRAL INFECTIONS IN WOMEN WITH PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES

М.А.Власова, С.В.Супрун, О.С.Кудряшова, О.А.Лебедько, А.В.Космачева

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

SUMMARY. Aim. The research aims was to identify the features of the qualitative and quantitative state of the vaginal microflora and the role of activation of perinatally significant infections in pregnant women with premature rupture of the

Контактная информация

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, лаборатория комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: iomid@yandex.ru

Для цитирования:

Власова М.А., Супрун С.В., Кудряшова О.С., Лебедько О.А., Космачева А.В. Особенности микробиоценоза влагалища и активизации перинатально значимых вирусных инфекций у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.96–104. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-96-104

For citation:

Vlasova M.A., Suprun S.V., Kudryashova O.S., Lebed'ko O.A., Kosmacheva A.V. Features of vaginal microbiocenosis and activation of perinatally significant viral infections in women with premature rupture of membranes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):96–104 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-96-104

membranes (PROM). **Materials and methods.** 63 patients aged 16 to 44 were examined. Women with PROM comprised the main group (n=31), the comparison group consisted of pregnant women with term birth (n=32). A comprehensive molecular genetic study of the vaginal microbiota was carried out by quantitative real-time PCR, DNA detection of pathogens of viral and bacterial infections – by PCR, and serological markers – by ELISA. **Results.** As opposed to the comparison group, women from the main group were diagnosed with dysbiosis of the vaginal microbiota 1.7 times more often; vivid manifestations with the proliferation of opportunistic microflora and the predominance of *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas* spp. 2.8 times more often; *Eubacterium* spp. 4.4 times more often; *Megasphaera* spp. / *Veillonella* spp. / *Dialister* spp. – 11.5 times more often. In women with PROM, the activation of cytomegalovirus infection was detected 10.0 times more often and the herpes simplex virus 6.0 times more often than in pregnant women with term birth. In patients of the main group, infection of the placenta with sexually transmitted agents and perinatally significant viral infections was detected 1.7 times more often than in women with term birth. **Conclusion.** Women with PROM were diagnosed with the genital tract infection with opportunistic microflora and high rise of herpesvirus infections. The influence of these factors on preterm labor is confirmed by the detection of infectious agents in placentas.

Key words: viral infections, microbiota, premature rupture of the membranes, placenta.

Недонашивание беременности – важная проблема акушерской и педиатрической практики. Одной из ведущих причин преждевременных родов является преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), это во многом определяет показатели перинатальной заболеваемости и смертности [1]. У недоношенных детей часто развиваются хронические респираторные и сердечно-сосудистые заболевания, бронхолегочная дисплазия, отмечается высокий риск физических и психоневрологических нарушений.

Современные изменения социально-экономического и социально-культурного статуса населения планеты, неразрывно связанные с такими понятиями как глобализация, миграция, урбанизация, определяют пищевое поведение и, как следствие, микробный пейзаж кишечника [2], кожи, ротовой полости и влагалища [3].

Нарушение функционирования каждого из звеньев защиты вагинального микробиома приводит к изменению pH среды обитания и чрезмерному размножению условно-патогенных микроорганизмов (*Bacteroides/Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Veillonella* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*). Нарушения микробиоты в ряде случаев могут сопровождаться выраженной симптоматикой, а в ряде случаев клинические проявления могут отсутствовать [4]. У беременных рост условно патогенной флоры является фактором риска преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод и рождения маловесных детей [5].

Условно-патогенная микрофлора может быть причиной восходящего инфицирования и самопроизвольного прерывания беременности. Поэтому всестороннее изучение состава микробиоты влагалища с ранних сроков беременности играет важную роль в развитии и поддержании физиологической беременности [6]. Несвоевременно выявленные инфекции, передающихся половым путем, вызывают множество осложнений, в том числе невынашивание беременности, преждевременные роды и внутриутробные инфекции у плода [7].

Цель исследования – выявить особенности качественного и количественного состояния микрофлоры влагалища и роль активизации перинатально значимых

инфекций у беременных с ПРПО.

Материалы и методы исследования

Нами проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 63 беременных в возрасте от 16 до 44 лет. Основную группу составили 31 женщина с ПРПО на сроке 30-31 неделя беременности. В группу сравнения (n=32) вошли беременные со спонтанными своевременными родами (≥37 недель). Клинические данные сопровождалось дополнительными функциональными (ультразвуковые исследования) методами диагностики.

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 беременных женщин на участие в исследовании.

Сбор материала в группе беременных с ПРПО производился на момент разрыва плодных оболочек и до проведения антибиотикотерапии. У беременных основной группы мазки с заднего свода влагалища были взяты в момент поступления в стационар до наступления родов. Забор мазков у женщин группы сравнения проводился в условиях женской консультации в третьем триместре беременности на сроке, соответствующему основной группе, с минимальными факторами риска по преждевременным родам и другим осложнениям беременности. Молекулярно-генетическое исследование микробиоты влагалища проводили методом количественной ПЦР-РВ с использованием реагентов «Фемофлор-16» в детектирующем амплификаторе ДТ-96 (НПО ДНК-Технология, Россия). Данный набор включает комплекс реагентов для выявления контроля взятия материала, количественного определения общей бактериальной массы, количественной оценки нормофлоры (*Lactobacillus* spp.) и 23 наиболее

клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов с выяснением соотношений между ними и общей бактериальной массой.

Детекцию ДНК возбудителей вирусных и бактериальных инфекций, в генитальных мазках проводили методом ПЦР с использованием тест-систем ООО «ИнтерЛабСервис» (г. Москва). Определяли ДНК *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*. В образцах сывороток крови с помощью иммуноферментного анализа определяли серологические маркеры герпетической, цитомегаловирусной и хламидийной инфекций, используя диагностические наборы «ВектоЦМВ-IgG», «ВектоЦМВ-IgM», «ВектоЦМВ-IEA-антитела», «ВектоВПГ-1,2-IgG», «ВектоВПГ-IgM», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgG», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgM», «ХламиБест *C. trachomatis*-IgA» производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Комплексная оценка инфицированности подразумевала наличие ДНК в генитальных мазках и/или IgM, IgA в сыворотке крови.

С использованием метода ПЦР были исследованы образцы плацент 17 женщин с ПРПО, родивших недоношенных детей на сроке 30-32 недели. Группу контроля составили образцы плацент 24 женщин, родивших доношенных детей. В образцах плацент методом ПЦР выявляли ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma species*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*, *Herpes human virus type 4*, *Herpes human virus type 6*, *Candida albicans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*. Работу осуществляли с помощью диагностических систем фирмы «ИнтерЛабСервис» (г. Москва). Использовали метод, описанный нами ранее [8].

Статистическая обработка материала проведена с

помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 с использованием стандартных методов вариационной статистики. При определении достоверности различий частоты встречаемости сравниваемых параметров между разными выборками применяли критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Возраст беременных женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек находился в пределах 22-37 лет (средний возраст $30,1 \pm 8,2$ лет). Впервые беременность наступила у 7 женщин (22,6%), у 16 (51,6%) беременных в анамнезе отмечено от 1 до 5 родов. В 8 случаях (25,8%) настоящей беременности предшествовали выкидыши и мертворождения. В группе контроля возраст женщин составил 16-44 года (средний $28,0 \pm 7,2$ лет).

В таблице 1 представлены результаты обследования беременных с преждевременными родами, осложненными ПРПО (основная группа), и беременных со спонтанными своевременными родами (группа сравнения). Активизацию герпесвирусной инфекции выявляли у женщин основной группы в 6,0 раз, а цитомегаловирусной – в 10,0 раз чаще, чем у беременных группы сравнения ($p < 0,07$ и $p < 0,0046$, соответственно). В исследуемых группах беременных достоверных отличий в частоте определения ДНК *Chlamydia trachomatis* не было (6,45 и 9,4%, соответственно группам наблюдения). ДНК *Mycoplasma hominis* выявляли только у женщин группы сравнения. ДНК *Candida albicans* в 1,6 раза чаще определяли в группе сравнения, а ДНК *Ureaplasma species* в 1,5 раза чаще у беременных основной группы.

Таблица 1

Комплексная оценка инфицированности беременных женщин Приамурья (частота встречаемости, в %)

Возбудители	Основная группа (n=31)	Группа сравнения (n=32)	p
<i>Herpes simplex virus</i> I, II	16,1	2,5	0,07
<i>Cytomegalovirus</i>	22,6	2,1	0,0046
<i>Human papillomavirus</i> ВКР	35,5	34,4	0,87
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6,45	9,4	0,65
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	18,7	0,01
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	0	1,0
<i>Ureaplasma species</i>	51,6	31,2	0,09
<i>Candida albicans</i>	16,1	21,9	0,48
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	3,6	0,26
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	1,0
Всего инфицировано	87,1	75,0	0,22
Не инфицировано	12,9	25,0	0,22

Сопоставление состояния микробиоты в сравниваемых группах показало (табл. 2), что нормоценоз у женщин с преждевременными родами диагностирован в 13,1 раза реже, чем в группе сравнения ($p < 0,0003$), а

условный нормоценоз с выявлением *Ureaplasma species* в клинически значимых титрах – в 1,5 раза чаще.

Таблица 2
Исследование биоценоза генитального тракта у беременных женщин (частота встречаемости, в %)

Возбудители	Основная группа (n=31)	Группа сравнения (n=32)	p
Нормоценоз	3,2	40,6	0,0003
Условный нормоценоз	38,7	25,0	0,23
Умеренный дисбиоз	32,3	25,0	0,5
Выраженный дисбиоз	29,0	9,4	0,04

Умеренный дисбиоз выявлен у 10 женщин основной группы (32,3%) и у 8 (25,0%) беременных группы сравнения без достоверных различий между группами. Выраженный анаэробный и смешанный дисбиоз диагностировали у женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, в 3,1 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,04$). При дисбиозе преимущественно анаэробные бактерии определялись в 5,5 раза чаще,

чем аэробные.

Этиологическая структура дисбиоза представлена в таблице 3. У женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, в 11,6 раза чаще выявляли сочетание *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.* ($p < 0,00001$), в 2,9 раза – *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.* и в 4,4 раза – *Eubacterium spp.* ($p < 0,00001$).

Таблица 3
Частота выявления условно-патогенных микроорганизмов при дисбиозе в сравниваемых группах (в %)

Микроорганизмы		Основная группа (n=31)	Группа сравнения (n=32)	p
Факультативно-анаэробные	<i>Enterobacteriaceae</i>	34,8	0	0,0002
	<i>Streptococcus spp.</i>	40,6	0	0,0001
	<i>Staphylococcus spp.</i>	46,9	0	0,00001
Облигатно-анаэробные	<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas spp.</i>	81,2	28,1	0,00001
	<i>Eubacterium spp.</i>	68,75	15,6	0,00001
	<i>Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.</i>	50,0	9,4	0,0003
	<i>Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.</i>	78,9	6,5	0,00001
	<i>Lachnobacterium spp./Clostridium spp.</i>	34,8	0	0,0002
	<i>Atopobium vaginae</i>	50,0	9,4	0,0003

Исследования D.Nelson et al. [9] показали, что у женщин с симптомами преждевременных родов выявлен низкий уровень *Lactobacillus* высокие концентрации *Gardnerella vaginalis* или сочетаний *Atopobium vaginae/Gardnerella vaginalis*, которые были расценены как предикторы самопроизвольных преждевременных родов. Авторы обнаружили, что среди женщин, сообщающих о преждевременных родах в анамнезе, с угрожающими преждевременными родами во время

настоящей беременности в 9 раз более вероятны повышенные уровни *Leptotrichia/Sneathia* и в 6 раз – *Megasphaera phylolythe* на протяжении 2 триместра беременности.

Исследование плацент методом ПЦР (табл. 4) выявило высокую их инфицированность у женщин с преждевременными родами – в 64,7 % случаев, что в 1,7 раза чаще, чем в группе сравнения – 37,5%.

Таблица 4

Выявление возбудителей перинатально-значимых инфекций в плаценте методом ПЦР у женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО (частота встречаемости, в %)

Плаценты при преждевременных родах (n=17)	Группа сравнения (n=24)	p
Моноинфекции		
<i>Streptococcus agalactiae</i> (0)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (4,2%)	0,4
<i>Ureaplasma</i> spp. (52,9%)	<i>Ureaplasma</i> spp. (12,5%)	0,06
<i>Cytomegalovirus</i> (15,9%)	<i>Cytomegalovirus</i> (4,2%)	0,099
<i>Herpes human virus type 6</i> (0)	<i>Herpes human virus type 6</i> (4,2%)	0,4
Смешанные инфекции		
<i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>Herpes human virus type 4</i> (0)	<i>Ureaplasma urealyticum</i> + <i>Herpes human virus type 4</i> (8,3%)	0,2
<i>Chlamydia trachomatis</i> + <i>Mycoplasma hominis</i> + <i>Ureaplasma</i> spp.+ <i>Herpes human virus type 4</i> (5,9%)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i> + <i>Ureaplasma urealyticum</i> (4,2%)	0,8
Всего инфицированных плацент		
64,7%	37,5%	0,06

Смешанные инфекции диагностировали реже, чем моноинфекции. В основной группе моноинфекции были выявлены в 68,8%, смешанные инфекции – в 5,9%, в группе сравнения – в 25,1 и 12,5%, соответственно. Чаще всего в обеих группах как моноинфекцию, так и в структуре смешанной инфекции определяли *Ureaplasma* species в 68,8% в основной группе и в 25,0% в группе сравнения. Остальные исследуемые микроорганизмы, такие как *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Cytomegalovirus*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Herpes human virus type 4*, *Herpes human virus type 6* выявляли в единичных случаях. Высокая частота инфицирования плаценты *Ureaplasma* species при преждевременных родах, осложненных ПРПО, связана с высоким уровнем колонизации генитального тракта этим микроорганизмом и нарушением целостности плодных оболочек, что облегчает путь для восходящей инфекции. В плацентах обеих групп не была выявлена ДНК *Herpes simplex virus*, *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Обсуждение результатов исследования

В результате наших исследований выявлено, что у беременных с ПРПО активизация герпесвирусной инфекции наблюдалась в 6,0 раз, а цитомегаловирусной инфекции – в 10,0 раз чаще, чем у женщин с нормальными срочными родами. По результатам исследований Т.Н.Савченко и соавт. [10] активизацию герпесвирусных инфекций (вирус простого герпеса, цитомегаловирус и вирус Эпштейна-Барр) у беременных женщин определяли в 58,3% случаев. Наиболее часто выявляли активную форму цитомегаловирусной инфекции.

По данным R.Romero et al. [11] частота инфициро-

вания при нарушении плодных оболочек составляет 70%, что значительно выше, чем у пациенток с неповрежденным плодным пузырем (25%). Так как, по мнению некоторых исследователей, вирусная инфекция может predispose к присоединению бактериальной инфекции [12], необходимо дальнейшее изучение роли системных или местных вирусных инфекций во время беременности. При использовании метаанализа обсервационных данных в области эпидемиологии было выявлено, что частота встречаемости *Chlamydia trachomatis* у беременных с угрозой преждевременных родов составляет примерно 9% против 1% у пациенток без угрозы [13]. ДНК *Chlamydia trachomatis* в амниотической жидкости встречалась в 2% случаев у пациенток с ПРПО [14]. В нашем исследовании у женщин с ПРПО с угрозой преждевременных родов *Chlamydia trachomatis* определяли в 6,45% случаев.

Проведенное нами исследование показывает (табл. 2), что в группе женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, снижение количества *Lactobacillus* наблюдали в 61,3% случаев (умеренный и выраженный дисбиоз), что сопровождалось пролиферацией условно-патогенной микрофлоры с преобладанием *Megasphaera* spp./*Veillonella* spp./*Dialister* spp., *Gardnerella vaginalis*/*Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp. По данным R.G.Brown et al. [15] вагинальный микробиом, обедненный *Lactobacillus* spp., является фактором риска развития ПРПО примерно в 25% случаев, при этом наблюдается увеличение относительного количества потенциально патогенных видов, включая *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Dialister*, *Streptococcus*, *Catonella*, *Parvimonas* и *Anaerococcus*.

При изучении микробиоты влагалища после ПРПО Т.Paramel Jayaprakash et al. [16] отметили, что ни один

из микробиомов не представлял собой классический бактериальный вагиноз, а также не был связан со специфическим типом профиля микробиома, связанным с латентностью или неонатальными исходами. Однако два микроорганизма, связанных с дисбактериозом влагалища – *Megasphaera* spp. тип I и *Prevotella* spp. были обнаружены во всех образцах. В наших исследованиях эти возбудители в сочетании с другими патогенами встречались чаще всего (78,9 и 81,2%, соответственно). А.М.Рисманов et al. [17] отметили высокую распространенность возбудителей семейства Молликутов (*Mycoplasma* и/или *Ureaplasma* spp.), которые были обнаружены методом ПЦР у 81% женщин, в том числе *Ureaplasma* species – в 53%. В случае нашего исследования уреоплазма была выявлена у 51,6% беременных.

Одно из широко распространенных мнений заключается в том, что часть случаев ПРПО вызвана колонизацией влагалища патогенными бактериями, которые активируют местную врожденную иммунную систему, вызывая воспалительный каскад реакций, и приводит к несвоевременному ремоделированию и нарушению архитектуры плодных оболочек и, в конечном счете, к преждевременному их разрыву [18, 19]. Поэтому выявление условно-патогенной микрофлоры, особенно во втором триместре беременности, требует постоянного наблюдения и при необходимости – своевременного лечения.

При изучении инфицированности последа в зависимости от длительности безводного периода Н.Н.Елизарова и соавт. [20] выявили наличие микрофлоры от 27,4 до 34,4% случаев. Определялись *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Чаще всего выявляли грамположительные бактерии: *Staphylococcus epidermidis* и *Enterococcus faecalis*. По данным С.Сох et al. [19] при исследовании образцов плаценты у женщин с преждевременными родами *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis* и *Streptococcus agalactiae* (GBS) были обнаружены в 19,3, 3,5, 17,5 и 15,8% случаев, соответственно; *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hominis* не определялись. *Urea-*

plasma parvum была достоверно ассоциирована с хориоамнионитом ($p=0,02$), который чаще встречался у женщин, родивших во втором (35,7%), по сравнению с третьим триместром беременности (13,9%). В нашем исследовании *Ureaplasma* species в тканях плаценты женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, диагностировали в 58,8% случаев.

Выводы

1. У беременных женщин с преждевременными родами, осложненными ПРПО, при исследовании микробиоты влагалища нормоценоз у пациенток основной группы определялся в 13,1 раза реже, а выраженный дисбиоз – в 3,0 чаще, чем в группе сравнения.

2. В основной группе выявлен высокий уровень активизации перинатально-значимых вирусных инфекций. Маркеры цитомегаловирусной инфекции у беременных с преждевременными родами диагностировали в 10, а вируса простого герпеса – в 6 раз чаще, чем в группе сравнения.

3. Характеристика микробиоты влагалища во время беременности потенциально может дать информацию прогностического, диагностического и терапевтического значения. Своевременная диагностика микробиоценоза влагалища и инфекций, передающихся половым путем, особенно у женщин, имеющих в анамнезе преждевременные роды или беременность, осложненную ПРПО, и проведенная своевременная коррекция выявленных нарушений поможет избежать в дальнейшем серьезных осложнений во время беременности.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Romero R., Sudhansu K.D., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes // Science. 2014. Vol.345, Iss.6198. P.760–765. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>
2. Белкина Т.Д., Иванова Е.И., Макарова Е.А., Ноздрин Н.Н., Порфирьева Б.Н., Прохоров Б.Б., Терентьев Н.Е., Черковец М.В., Шмаков Д.И., Щербакова Е.М. Глава 5. Питание населения // Природные и социально-экономические факторы, определяющие условия жизни и здоровья населения: оценка и прогноз. М.:ИНИП РАН; 2014. С.77–95. URL: <https://ecfor.ru/publication/factory-opredelyayushhie-usloviya-zhizni-naseleniya>
3. Ришук С.В., Пунченко О.Е., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция // Бюллетень Оренбургского центра УрО РАН. 2013. №4. С.9. EDN: RUGQMX.
4. Тихомиров А.Л., Казенашев В.В. Восстановление микробиоты влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом // Медицинский совет. 2022. Т.16, №5. С.25–30. EDN: FJENDH. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30>
5. Kosti I., Lyalina S., Pollard K.S., Butte A.J., Sirota M. Meta-Analysis of Vaginal Microbiome Data Provides New Insights Into Preterm Birth // Front Microbiol. 2020. Vol.11. Article number: 476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00476>

6. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Муравьева В.В., Донников А.Е., Мишина Н.Д., Припутневич Т.В. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек // Акушерство и гинекология. 2019. №12. С.64–73. EDN: GAOUBK. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74>
7. Синякова А.А., Болотских В.М., Герасимова Е.Н., Савичева А.М. Динамическая оценка состояния микрофлоры влагалища в первом и во втором триместрах беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т.66, №5. С.76–77. EDN: YLAOSQ.
8. Островская О.В., Ивахнишина Н.М., Власова М.А., Наговицына Е.Б., Морозова О.И., Бутко Т.М., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Сафонова А.П., Скачкова Т.С. Сильвейстрова Т.Н., Романюк Т.Н., Шипулин Г.А. Способ выявления возбудителей внутриутробных инфекций в аутопсийном материале от погибших плодов и новорожденных: методические рекомендации. Хабаровск, 2012. 23 с.
9. Nelson D., Hanlon A., Nachamkin I., Haggerty C., Mastrogiannis D., Liu C., Fredricks D.N. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis- associated bacteria and preterm delivery // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2014; Vol.28, Iss.2. P.88–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12106>
10. Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Воропаева Е.А., Доброхотова Ю.Э., Кофиади И.А., Агаева М.И. Особенности изменения вагинального биотопа при различном течении герпесвирусной инфекции во время беременности // Иммунология. 2017. Т.38, №2. С.96–100. EDN: YUECXB. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-2-96-100>
11. Romero R., Gomez-Lopez N., Kusanovic J.P., Pacora P., Panaitescu B., Erez O., Yoon B.H. Clinical Chorioamnionitis at Term: New Insights into the Etiology, Microbiology, and the Fetal, Maternal and Amniotic Cavity Inflammatory Responses // Nagygyaszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle. 2018 Vol.20, Iss.3. P.103–112. PMID: 30320312; PMCID: PMC6177213.
12. Bopegamage S., Kacerovsky M., Tambor V., Musilova I., Sarmirova S., Snelders E., de Jong A.S., Vari S.G., Melchers W.J., Galama J.M. Preterm prelabor rupture of membranes (PPROM) is not associated with presence of viral genomes in the amniotic fluid // J. Clin. Virol. 2013. Vol.58, Iss.3. P.559–563. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.09.013>
13. Kanninen T.T., Quist-Nelson J., Sisti. G., Berghella V. Chlamydia trachomatis screening in preterm labor: A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019. Vol.240. P.242–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.06.032>
14. Kacerovsky M., Romero R., Pliskova L., Bolehovska R., Hornychova H., Matejkova A., Vosmikova H., Andrys C., Kolackova M., Laudanski P., Pelantova V., Jacobsson B., Musilova I. Presence of Chlamydia trachomatis DNA in the amniotic fluid in women with preterm prelabor rupture of membranes // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2021. Vol.34, Iss.10. P.1586–1597. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1640676>
15. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D., Lewis H., Kindinger L., Terzidou V., Bourne T., Bennett P.R., MacIntyre D.A. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes // Transl. Res. 2019. Vol.207. P.30–43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.12.005>
16. Paramel Jayaprakash T., Wagner E.C., van Schalkwyk J., Albert A.Y., Hill J.E., Money D.M. High Diversity and Variability in the Vaginal Microbiome in Women following Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): A Prospective Cohort Study // PLoS One. 2016. Vol.11, Iss.11. Article number: e0166794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166794>
17. Peaceman A.M., Lai Y., Rouse D.J., Spong C.Y., Mercer B.M., Varner M.W., Thorp J.M., Ramin S.M., Malone F.D., O'Sullivan M.J., Hankins G.D. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation // Am. J. Perinatol. 2015. Vol.32, Iss.1. P.57–62. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373846>
18. Chandiramani M., Bennett P.R., Brown R., Lee Y., MacIntyre D.A. Vaginal microbiome – pregnant host interactions determine a significant proportion of preterm labour // Fetal Matern. Med. Rev. 2014. Vol.25, Iss.1. P.73–78. <https://doi.org/10.1017/S0965539514000059>
19. Cox C., Saxena N., Watt A.P., Gannon C., McKenna J.P., Fairley D.J., Sweet D., Shields M.D., Cosby S.L., Coyle P.V. The common vaginal commensal bacterium *Ureaplasma parvum* is associated with chorioamnionitis in extreme preterm labor // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2016. Vol.29, Iss.22. P.3646–3651. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1140734>
20. Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Туриёва М.В., Колесникова Н.Б., Павловская Д.В., Гришкевич Е.В. Инфекционные особенности последа при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22-36 недель в зависимости от продолжительности безводного периода // Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. №2(69). С.17–22. EDN: YUHNRD.

REFERENCES

1. Romero R., Sudhansu K.D., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; 345(6198):760–765. <https://doi.org/10.1126/science.125181>
2. Belkina T.D., Ivanova E.I., Makarova E.A., Nozdringa N.N., Porfiryeva B.N., Prokhorov B.B., Cherkovets N.V.,

- Shmakov D.I., Shcherbakov E.M. [Chapter 5. Nutrition of the population. In: Natural and socio-economic factors that determine the living conditions and health of the population: assessment and forecast]. Moscow: INP RAS; 2014:77–95 (in Russian). Available at: <https://ecfor.ru/publication/factory-opredelyayushhie-usloviya-zhizni-naseleniya>
3. Rischuk S.V., Punchenko O.E., Malysheva A.A. [Endogenous microbiota vagina and its regulation]. *Bulletin of the Orenburg Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences* 2013; (4):9 (in Russian).
4. Tikhomirov A.L., Kazenashev V.V. [Recovery of the vaginal microbiota in patients with bacterial vaginosis]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2022; (5):25–30. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-25-30> (in Russian).
5. Kosti I., Lyalina S., Pollard K.S., Butte A.J., Sirota M. Meta-Analysis of Vaginal Microbiome Data Provides New Insights Into Preterm Birth. *Front. Microbiol.* 2020; 11:476. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00476>
6. Khodzhaeva Z.S., Guseynova G.E., Muravjeva V.V., Donnikov A.E., Priputnevich T.V. [Characteristics of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes]. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2019; (12): 64–73 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74>
7. Siniakova A.A., Bolotskikh V.M., Gerasimova E.N., Savicheva A.M. [Dynamic assessment of the state of vaginal microflora in the first and second trimesters of pregnancy in women with a history of miscarriage]. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2017; 66(S):76–77 (in Russian).
8. Ostrovskaya O.V., Ivakhnishina N.M., Vlasova M.A., Nagovitsyna E.B., Morozova O.I., Butko T.A., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Safonova A.P., Skachkova T.S., Sil'veystrova O.Yu., Romanyuk T.N., Shipulin G.A. [Method of identifying pathogens of intrauterine infections in autopsy material from dead fetuses and newborns: methodical recommendation. Khabarovsk; 2012 (in Russian).
9. Nelson D., Hanlon A., Nachamkin I., Haggerty C., Mastrogianis D., Liu C., Fredricks D.N. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis- associated bacteria and preterm delivery. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2014; 28(2):88–96. <https://doi.org/10.1111/ppe.12106>
10. Savchenko T.N., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Voropaeva E.A., Dobrokhotova Yu.E., Kofiadi I.A., Agaeva M.I. [Peculiarities of changes in the vaginal biotope for various herpes virus infection during pregnancy]. *Immunologiya* 2017; 38(2):96–100 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-2-96-100>
11. Romero R., Gomez-Lopez N., Kusanovic J.P., Pacora P., Panaitescu B., Erez O., Yoon B.H. Clinical Chorioamnionitis at Term: New Insights into the Etiology, Microbiology, and the Fetal, Maternal and Amniotic Cavity Inflammatory Responses. *Nogyogyszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle* 2018; 20(3):103–112. PMID: 30320312; PMCID: PMC6177213.
12. Bopegamage S., Kacerovsky M., Tambor V., Musilova I., Sarmirova S., Snelders E., de Jong A.S., Vari S.G., Melchers W.J., Galama J.M. Preterm prelabor rupture of membranes (PPROM) is not associated with presence of viral genomes in the amniotic fluid. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(3):559–563. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.09.013>
13. Kanninen T.T., Quist-Nelson J., Sisti. G., Berghella V. Chlamydia trachomatis screening in preterm labor: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019; 240:242–247. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.06.032>
14. Kacerovsky M., Romero R., Pliskova L., Bolehovska R., Hornychova H., Matejkova A., Vosmikova H., Andrys C., Kolackova M., Laudanski P., Pelantova V., Jacobsson B., Musilova I. Presence of Chlamydia trachomatis DNA in the amniotic fluid in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(10):1586–1597. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1640676>
15. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., Lee Y.S., Smith A., Chan D., Lewis H., Kindinger L., Terzidou V., Bourne T., Bennett P.R., MacIntyre D.A. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl. Res.* 2019; 207:30–43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.12.005>
16. Paramel Jayaprakash T., Wagner E.C., van Schalkwyk J., Albert A.Y., Hill J.E., Money D.M. High Diversity and Variability in the Vaginal Microbiome in Women following Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM): A Prospective Cohort Study. *PLoS One* 2016; 11(11):e0166794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166794>
17. Peaceman A.M., Lai Y., Rouse D.J., Spong C.Y., Mercer B.M., Varner M.W., Thorp J.M., Ramin S.M., Malone F.D., O'Sullivan M.J., Hankins G.D. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am. J. Perinatol.* 2015; 32(1):57–62. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373846>
18. Chandiramani M., Bennett P.R., Brown R., Lee Y., MacIntyre D.A. Vaginal microbiome – pregnant host interactions determine a significant proportion of preterm labour. *Fetal Matern. Med. Rev.* 2014; 25(1):73–78. <https://doi.org/10.1017/S0965539514000059>
19. Cox C., Saxena N., Watt A.P., Gannon C., McKenna J.P., Fairley D.J., Sweet D., Shields M.D., Cosby S.L., Coyle P.V. The common vaginal commensal bacterium *Ureaplasma parvum* is associated with chorioamnionitis in extreme preterm labor. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(22):3646–3651. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1140734>
20. Elizarova N.N., Artimuk N.V., Turieva M.V., Kolesnikova N.B., Pavlovskaya D.V., Grishkevich E.V. [Infection peculiarities of placenta in women with premature rupture of membranes at 22-36 weeks depend on latency]. *Mother and Baby in Kuzbass* 2017; (2):17–22 (in Russian).

Информация об авторах:

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

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

Оксана Степановна Кудряшова, научный сотрудник, врач акушер-гинеколог, группа медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, 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

Александра Викторовна Космачева, врач акушер-гинеколог, группа медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior 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

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

Oksana S. Kudryashova, MD, Obstetrician-gynecologist, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Olga 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

Aleksandra V. Kosmacheva, MD, Obstetrician-gynecologist, the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 28.03.2023
Принята к печати 18.04.2023

Received March 28, 2023
Accepted April 18, 2023

УДК 616-006.447-07-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-105-119

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПЛАЗМОЦИТОМЫ

В.В.Войцеховский¹, А.А.Григоренко^{1,2}, Т.В.Есенина³, С.Н.Рощин², Е.А.Филатова³, Н.А.Федорова³,
В.А.Кривуца¹, Я.Д.Зуева¹, М.В.Саяпина¹

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

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация клинических случаев плазмоцитомы, как солитарной, так и одного из проявлений множественной миеломы (ММ). **Материалы и методы.** Представлен краткий обзор литературы, посвященный диагностике костной и экстрамедуллярной плазмоцитомы и клинические наблюдения различных вариантов опухоли из личной практики авторов. **Результаты.** Представлены два клинических наблюдения первичной диагностики солитарной плазмоцитомы. В одном случае имела место костная, в другом – экстрамедуллярная опухоль. В обоих наблюдениях в дальнейшем была отмечена генерализация процесса. Также представлены три клинических случая первичной диагностики множественной миеломы, сопровождающейся развитием плазмоцитомы. В двух наблюдениях имело место поражение костного мозга, в одном – множественно-очаговая форма заболевания. В двух ситуациях диагностирован несекретирующий вариант множественной миеломы. Разобраны особенности диагностики и лечения. **Заключение.** В диагностике очаговых форм плазмоцитомы (без поражения костного мозга и секреции) ведущая роль принадлежит гистологическому и иммуногистохимическому исследованию.

Ключевые слова: плазмоцитома, диагностика, лечение.

FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF VARIOUS PLASMACYTOMA OPTIONS

V.V.Voytsekhovskiy¹, A.A.Grigorenko^{1,2}, T.V.Esenina³, S.N.Roshchin², E.A.Filatova³, N.A.Fedorova³,
V.A.Krivutsa¹, Ya.D.Zueva¹, M.V.Sayapina¹

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

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

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

SUMMARY. Aim. Demonstration of clinical cases of plasmacytoma, both solitary and one of the manifestations of multiple myeloma. **Materials and methods.** A brief literature review on the diagnosis of bone and extramedullary plasmacytoma and clinical observations of various tumor options from the personal practice of the authors is presented. **Results.** Two clinical observations of the primary diagnosis of solitary plasmacytoma are presented. In one case, there was a bone

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Григоренко А.А., Есенина Т.В., Рощин С.В., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Кривуца В.А., Зуева Я.Д., Саяпина М.В. Особенности диагностики и лечения различных вариантов плазмоцитомы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.105–119. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-105-119

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Grigorenko A.A., Esenina T.V., Roshchin S.V., Filatova E.A., Fedorova N.A., Krivutsa V.A., Zueva Ya.D., Sayapina M.V. Features of diagnostics and treatment of various plasmacytoma options. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):105–119 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-105-119

tumor, in the other – an extramedullary tumor. In both observations, a generalization of the process was subsequently noted. Three clinical cases of primary diagnosis of multiple myeloma accompanied by the development of plasmacytoma are also presented. In two cases, there was a lesion of the bone marrow, in one – a multiple-focal form of the disease. In two situations, a non-secreting variant of multiple myeloma was diagnosed. The features of diagnosis and treatment were analyzed. **Conclusion.** In the diagnosis of focal forms of plasmacytoma (without lesions to the bone marrow and secretion), the leading role belongs to histological and immunohistochemical studies.

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

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и до 10-15% всех опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [2]. В большинстве случаев заболевание регистрируется в старшей возрастной группе (средний возраст на момент диагностики заболевания – 70 лет) [2]. Заболеваемость людей моложе 40 лет не превышает 2% [2]. Последние два десятилетия отмечается рост первичной заболеваемости ММ. По данным отдельных российских центров в 2009 г. было зарегистрировано 2723 пациента с медианой возраста 64 года (1,9 на 100 тыс.), а умерли от ММ и других плазмноклеточных новообразований 1991 больной (1,4 на 100 тыс.) [3]. В 2017 г. в России заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 тыс. населения, впервые было диагностировано 4075 случаев, умерли 2587 пациентов [4]. В США частота встречаемости ММ увеличилась с 0,8 на 100 тыс. в 1949 г. до 6,1 на 100 тыс. в 2011 г., при этом частота смертей от ММ составила 3,4 на 100 тыс. за период с 2006 по 2010 гг. [5].

В последние годы претерпели ряд изменений диагностические критерии ММ и система ее стадирования, что обусловлено появлением новых методов диагностики [2]. Появились новые прогностические системы и факторы, основанные на молекулярно-генетической характеристике пациентов [4]. Использование современных рентгенологических методов диагностики патологии костных структур и костного мозга позволили выявить ряд новых перспективных прогностических критериев [4].

Диагностически значимым критерием ММ считается наличие 10% и более клональных плазматических клеток в костном мозге. Важным дополнительным диагностическим критерием является наличие М-протеина в сыворотке крови и/или моче. Хотя необходимо учитывать тот факт, что при ряде вариантов ММ в костном мозге может быть менее 10% плазматических клеток и встречается несекретирующая форма болезни. Повреждение типичных для ММ органов определяется по уровню кальция сыворотки крови (С), почечной недостаточности (R), анемии (A), наличию литических костных очагов (B), которые формируют так называемый CRAB-синдром. При диагностике очаговых форм ММ помогает гистологическое исследование тканевой

или костной плазмцитом с иммуногистохимическим исследованием [2].

Появление новых групп противомиеломных лекарственных препаратов (ингибиторы протеасом, иммуномодуляторы, моноклональные антитела и др.), совершенствование на их основе программной терапии позволило увеличить выживаемость больных ММ более чем в два раза [3]. Внедрение в широкую клиническую практику аутологичной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (аутоТСГК) способствовало увеличению безрецидивной и беспрогрессивной выживаемости [6].

Большинство вариантов ММ отличаются выраженной тенденцией к очаговому опухолевому росту [7]. Разработанная ВОЗ классификация плазмноклеточных неоплазий отдельно выделяет такие формы, как солитарная костная плазмцитомы и экстрамедуллярная плазмцитомы [8].

Плазмцитомы – опухоли из плазматических клеток, которая поражает кости и внутренние органы. Заболевание может протекать в солитарной форме при наличии только одного патологического очага, либо в генерализованном варианте, когда в процесс вовлекаются разные системы организма [9]. Плазмцитомы могут быть как самостоятельной нозологической формой, так и симптомом ММ. В настоящее время нет единых критериев, способствующих четкому определению «костной», «внекостной», «экстрамедуллярной» плазмцитомы, «мягкотканного компонента» [9]. Внедрение в клиническую практику высокочувствительных методов визуализации способствует более частому обнаружению костной и экстрамедуллярной плазмцитомы у больных ММ. Частота встречаемости плазмцитомы у больных с впервые диагностированной ММ варьирует от 3,5 до 18%, в рецидиве болезни – от 6 до 30% [10–12].

Костная плазмцитомы связана с костями скелета (ребра, позвонки, череп, кости таза), в случае внутрикостного роста опухоли происходит разрушение кортикального слоя кости и опухоль выходит за пределы костной пластинки, прорастая в окружающие ткани или спинномозговой канал [13]. Так опухоли рёбер, вторично поражающие респираторный аппарат или сдавливающие соответствующие зоны лёгочной ткани, могут исходить из любого ребра, обычно разрушая его, при этом они сдавливают находящиеся рядом зоны лёгочной ткани и при традиционной рентгенографии создают рентгенологический эффект «опухоли лёгких»

(рис. 1, 2) [14, 15]. Повсеместное внедрение компьютерной томографии (КТ) позволяет отдифференциро-



Рис. 1. Рентгенограмма в прямой проекции. Больной с диагнозом: Множественная миелома, IIIA стадия. Множественные деструкции ребер. Миеломные «опухоли», исходящие из ребер.

При гематогенной диссеминации плазматических клеток формируется изолированная экстрамедуллярная плазмоцитома в различных органах и тканях, анатомически не имеющих связи с костью. В патологический процесс вовлекаются любые органы и ткани, наиболее частая локализация поражения – печень, кожа, лимфоузлы, легкие, плевра, почки, поджелудочная железа [10]. На ранних этапах опухолевой прогрессии чаще встречаются экстрамедуллярная плазмоцитома головы и шеи, органов желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, а в рецидиве опухоли – печени и легких с вовлечением плевры [16]. У 5-13% больных диагностируют гепато- и спленомегалию; приблизительно у половины из них увеличение связано со специфической миеломноклеточной пролиферацией, у остальных цитологический состав пунктатов определяет смешанную миеломно-миелоидную или чисто миелоидную трехосновную пролиферацию [7]. Реже поражаются лимфатические узлы [17, 18]. Иногда клональные плазматические клетки инфильтрируют слизистую желудка или в желудке развивается плазмоцитома, проявлениями которой являются боль и кровотечение; редко миеломные плазматические клетки могут инфильтрировать желчный пузырь, желчные протоки, поджелудочную железу, тонкий и толстый кишечник [9].

Различают солитарную плазмоцитому (до 1%) – единственный очаг опухоли, не сопровождающийся секрецией, и множественно-очаговую форму ММ (15%), при отсутствии диффузного поражения костного мозга по данным стеральной пункции и трепанобиопсии; в этих ситуациях диагноз помогает установить гистологическое исследование «опухоли» с проведением иммуногистохимии. Диагностика диф-

ффузно-очаговой (диффузное поражение костного мозга опухолевыми плазматическими клетками и наличие костных деструкций на рентгенограммах и/или определяемых пальпаторно) (60%) и диффузной (без костных деструкций и экстрамедуллярных поражений) (24%) формы ММ в большинстве случаев затруднений не представляет [7].



Рис. 2. Рентгенограмма в прямой проекции. Больной с диагнозом: Множественная миелома, синтезирующая IgG, диффузно-очаговая форма, IIIB стадия. «Опухоль» исходящая из 6 ребра справа.

фузно-очаговой (диффузное поражение костного мозга опухолевыми плазматическими клетками и наличие костных деструкций на рентгенограммах и/или определяемых пальпаторно) (60%) и диффузной (без костных деструкций и экстрамедуллярных поражений) (24%) формы ММ в большинстве случаев затруднений не представляет [7].

Китайские гематологи обследовали 834 больных ММ (1993-2013 гг.) с плазмоцитомой, возникшей при гематогенной диссеминации опухолевых клеток (больные с костной и солитарной плазмоцитомой были исключены из исследования). У 40 из 834 пациентов (4,8%) экстрамедуллярное поражение было отмечено уже в дебюте заболевания, у 28 пациентов (3,4%) – в рецидиве ММ при медиане наблюдения 21 мес. Медиана общей выживаемости в группе без экстрамедуллярных поражений составила 40 мес., в группе больных с плазмоцитомой – только 16,5 мес. [19].

Итальянские гематологи провели исследование, в которое включили 456 пациентов с ММ, диагностированной в период с 2000 по 2010 годы. Медиана общей выживаемости составила 6,4 года при медиане наблюдения 40 мес. Экстрамедуллярный рецидив был зарегистрирован у 93 из 329 больных (28,9%). Экстрамедуллярные поражения были разделены на 2 группы: 1 – с костной плазмоцитомой, 2 – с экстрамедуллярной плазмоцитомой и плазмноклеточным лейкозом. У 34 пациентов (36%) было отмечено развитие костной плазмоцитомы, у 48 больных (52%) – экстрамедуллярной плазмоцитомы и плазмноклеточного лейкоза, у 11 пациентов (12%) диагностировали оба варианта. Частота регистрации плазмоцитомы возрастала в процессе опухолевой прогрессии; после 1 года наблюдения рецидив был зарегистрирован у 5% боль-

ных, после 6 лет наблюдения – у 28,9%. У пациентов без экстрамедуллярного рецидива отмечена более длительная общая выживаемость в сравнении с больными, у которых было зарегистрировано развитие плазмоцитомы (11 и 2 года, соответственно). У пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой и плазмноклеточным лейкозом отмечались более низкие показатели общей выживаемости в сравнении с больными костной плазмоцитомой (1,6 и 2,4 года, соответственно) [20].

Результаты другого итальянского исследования продемонстрировали, что у больных с наличием плазмоцитомы как в дебюте, так и в рецидиве ММ отмечена более низкая выживаемость – общая и без прогрессии. Не обнаружено увеличение частоты экстрамедуллярного рецидива после высокодозной терапии с аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), а также после терапии бортезомибом, леналидомидом или талидомидом [21].

В Германии было проведено исследование, посвященное изучению экстрамедуллярных рецидивов ММ. Авторы данной работы учитывали опухоли, не связанные с костной тканью. Из 357 больных ММ у 24 было диагностировано развитие экстрамедуллярного рецидива. У 54% пациентов экстрамедуллярный рецидив был констатирован после 3-х и последующих линий терапии. Частота вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) при развитии экстрамедуллярного рецидива ММ составила 21%. Проведение лечения новыми препаратами, высокодозной терапии и ауто-ТГСК, локальной лучевой терапии и трансплантации аллогенного костного мозга способствовали достижению общего противоопухолевого ответа лишь в 54% случаев. Медиана выживаемости без прогрессии составила 2 мес., а общей выживаемости – 7 мес. Авторы сделали вывод о том, что неблагоприятный прогноз экстрамедуллярных рецидивов не удастся преодолеть даже при проведении интенсивной терапии [22].

Изучение поражения ЦНС у больных ММ показало, что часто внутричерепные новообразования в большинстве случаев распространяются из остеодеструкций костей черепа. Только в 1% случаев у больных ММ диагностировали экстрамедуллярную плазмоцитому с поражением ткани головного мозга и его оболочек. Первичное поражение паренхимы головного мозга без вовлечения костей черепа и оболочек мозга встречалось редко. Общая выживаемость пациентов с экстрамедуллярной плазмоцитомой головного мозга (6 мес.) была хуже, чем у больных с костной плазмоцитомой (25 мес.). У пациентов, получивших терапию современными препаратами, отмечены лучшие показатели общей выживаемости в сравнении с больными, которым проводилась стандартная химиотерапия (25 и 8 мес., соответственно). Улучшение выживаемости (общей и без прогрессии) было отмечено в группе пациентов с глубоким противоопухолевым ответом и ауто-ТМГК, в сравнении с больными, которым проводилось только химиотерапевтическое лечение [23].

Магнитно-резонансная томография (МРТ), КТ и ПЭТ, совмещенная с мультисрезовой спиральной КТ позволяют лучше идентифицировать плазмоцитому [21].

Солитарная плазмоцитома – плазмноклеточная опухоль, характеризующаяся локальной пролиферацией клональных плазматических клеток без других очагов поражения в костях и мягких тканях, при этом отсутствуют признаки поражения органов и систем, связанные с плазмноклеточной пролиферацией [13]. В настоящее время солитарная плазмоцитома рассматривается как начальная (ранняя) стадия ММ [24, 25]. В соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению ММ (International Myeloma Working Group, IMWG) (2014 г.) выделено 2 варианта солитарной плазмоцитомы – без присутствия клональных плазматических клеток в костном мозге и солитарная плазмоцитома с низким уровнем вовлечения костного мозга (до 10% клональных плазматических клеток) [26]. При постановке диагноза солитарной плазмоцитомы необходимо исключить генерализацию процесса. С этой целью должны быть выполнены следующие диагностические методики: исследование скелета с использованием традиционной рентгенографии, МРТ или КТ; морфологическое исследование пунктата грудины и трепанобиоптата подвздошной кости; исследование сывороточных иммуноглобулинов методом иммунофиксации; определение общего белка, мочевины, креатинина, кальция в сыворотке крови; клинический анализ мочи. Диагноз солитарной плазмоцитомы правомочен только при наличии единичного миеломного очага без признаков генерализации, моноклональной секреции и почечной недостаточности [27]. Солитарная плазмоцитома – довольно редкая патология. Если среднегодовая заболеваемость ММ в странах Европы и в России составляет 1,2-3,2 на 100 тыс. населения, то солитарная плазмоцитома составляет не более 7% от общего количества случаев миеломы [28]. Солитарная плазмоцитома может исходить либо из кости (костная форма), либо из мягких тканей (экстрамедуллярная). При лечении солитарной плазмоцитомы химиотерапия, как правило, не назначается, проводится радикальное хирургическое или/и лучевое лечение. В дальнейшем за больными ведется динамическое наблюдение для исключения генерализации процесса.

Учитывая редкость заболевания, приводим два случая данной патологии из личной практики авторов.

Пациент III. 1942 года рождения. В 1995 г. в области верхней трети грудины появилось «опухолевидное» образование, постепенно увеличивающееся в размерах. В марте 1996 г. обратился в областной онкологический диспансер, где была выполнена пункция «опухоли» грудины, которая к тому времени достигла размеров 5×5 см. В пунктате обнаружено большое количество плазматических клеток. На рентгенограмме грудины в области верхней трети выявлена деструк-

ция костной ткани размерами 5×5 см. С подозрением на множественную миелому был переведен в гематологическое отделение Амурской областной клинической больницы (АОКБ). В клиническом анализе крови изменений выявлено не было. Показатели общего белка, кальция, фосфора, креатинина, мочевины в крови также в пределах нормы. Клинический анализ мочи без патологии. Ниже «опухолевого» образования была выполнена стерильная пункция. В миелограмме 1% плазматических клеток. Гистологическое исследование трепанобиоптата подвздошной кости так же не выявило признаков генерализации миеломного процесса. При выполнении рентгенологического исследования и КТ деструкций других плоских костей не обнаружено. Содержание сывороточных иммуноглобулинов не изменено. Таким образом, у больного был один единственный миеломный очаг, без моноклональной секреции – солитарная плазмоцитома верхней трети грудины. Больному был проведен курс лучевой терапии на область верхней трети грудины, после чего плазмоцитома регрессировала. С 1996 г. за больным велось динамическое наблюдение. Ежегодно выполнялись клинические анализы крови и мочи, стерильная пункция, исследование содержания сывороточных иммуноглобулинов, рентгеновские снимки черепа, ребер, тазовых костей, определялось содержание общего белка, мочевины, креатинина в крови. Данных за генерализацию миеломы не было до 2013 г.

В 2013 г. отметил выраженный болевой синдром в позвоночнике и ребрах. При рентгенологическом исследовании были диагностированы множественные деструкции, характерные для множественной миеломы, в клиническом анализе крови – анемия. При выполнении миелограммы – 35% плазматических клеток. При выполнении иммунологического исследования методом иммунофлюоресценции диагностирована миелома G, в моче свободные легкие цепи иммуноглобулинов. Выставлен диагноз: множественная миелома секретирующая PIGG, IIIA стадия. Проводилось лечение по протоколу VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон), в 2014 г. достигнута частичная ремиссия, которая сохранялась до 2017 г. Так как в то время пациенту было уже более 70 лет, на ауто-ТГСК не направлялся. В 2017 г. рецидив заболевания, лечение получал по протоколам, содержащим ревлимид. Была достигнута вторая частичная ремиссия, сохранявшаяся до 2019 г. Получал лечение по различным протоколам, ремиссии достичь не удалось. В 2020 г. констатирован летальный исход при присоединении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Пациент К. 1932 года рождения. В 1998 г. в области правой половины шеи появилось опухолевое образование размерами 6×5 см, плотной консистенции. Обратился к терапевту по участку, «опухоль» была расценена как увеличение шейных лимфатических узлов и с подозрением на лимфогранулематоз больной направлен на консультацию к гематологу в областную

консультативную поликлинику. Гематолог, осмотрев пациента, высказал сомнение в том, что «опухоль» представляет собой конгломерат увеличенных шейных лимфоузлов. Было высказано предположение, что имеет место киста шеи или какая-либо опухоль, не связанная с лимфатическими узлами. Рентгенологическое и ультразвуковое исследование «опухоли» показало, что она не связана с костями и находится в мягких тканях. В отделении челюстно-лицевой хирургии выполнена операция по удалению данного образования. Гистологическое исследование позволило выставить диагноз плазмоцитомы. Больной полностью обследован в плане возможной генерализации процесса. Проведены стерильная пункция и трепанобиопсия подвздошной кости – данных за генерализованное поражение костного мозга нет. В клиническом анализе крови изменений выявлено не было. Содержание сывороточных иммуноглобулинов не изменено. При выполнении рентгенологического исследования и КТ деструкций плоских костей не обнаружено. Клинический анализ мочи без патологии. Показатели общего белка, кальция, фосфора, креатинина, мочевины в крови так же в пределах нормы. Поскольку плазмоцитома при оперативном вмешательстве была полностью удалена, в дальнейшем цитостатическое и лучевое лечение не проводили. За больным велось динамическое наблюдение. Ежегодно выполнялись клинический анализ крови и мочи, стерильная пункция, исследование содержания сывороточных иммуноглобулинов, рентгеновские снимки черепа, ребер, тазовых костей, определялось содержание общего белка, мочевины, креатинина в крови. С 2001 г. больной перестал появляться на приеме у гематолога, и информации о нем не было до 2005 г.

В июле 2005 г. больной поступил в стационар в тяжелом состоянии. В правой шейной и надключичной области определялось «опухолевидное» образование значительных размеров (рис. 3), визуально определялась опухоль теменной кости справа размерами 8×8 см (рис. 4). Из беседы с пациентом выяснили, что «опухоли» в области шеи и теменной кости появились в 2004 г., но пока они не достигли столь значительных размеров, больной не придавал этому значения. Клинический анализ крови: гемоглобин 67 г/л, эритроциты $2,5 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $90 \times 10^9/л$, лейкоциты $3,0 \times 10^9/л$, палочкоядерные 2%, сегментоядерные 75%, эозинофилы 2%, лимфоциты 18%, моноциты 3%, СОЭ 75 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок – 65 г/л, креатинин – 350 мкмоль/л, кальций – 3,2 ммоль/л. В анализе мочи – белок 6 г, при проведении стандартной пробы выпал белок Бенс-Джонса. Повышения уровня сывороточных иммуноглобулинов не выявлено. На рентгенограммах черепа, ребер – множественные костные деструкции. Рентгенологическое и ультразвуковое исследование «опухоли» в шейной области справа показало, что она не связана с костями и находится в мягких тканях. Проведена опе-

рациональная биопсия части данного образования. Его гистологическая структура оказалась аналогичной той, что была обнаружена 7 лет назад (плазмоцитомы). Но в стерильном пункциате и трепанобиоптате подвздошной кости повышенного процента плазматических клеток выявлено не было. В данном случае имела место генерализация плазмоцитомы. Больному был выставлен диагноз: Множественная миелома, множественно-очаговая форма, иммунохимический вариант



Рис. 3. Больной К. Плазмоцитома мягких тканей в области шеи и надключичной области справа (по-яснения в тексте).

Плазмоцитома как проявление множественной миеломы. Наличие экстрамедуллярного поражения осложняет течение ММ, приводя к значимому снижению выживаемости – общей и без прогрессии [21]. Низкие цифры выживаемости на фоне современных терапевтических схем лечения диктуют необходимость разработки более адекватной терапии пациентов с ММ, протекающей с плазмоцитомой [29, 30].

У 45% больных ММ с наличием плазмоцитомы в дебюте заболевания, в рецидиве отмечено дальнейшее развитие экстрамедуллярного поражения [9]. В 72% случаев диагностируется костная плазмоцитома с поражением костей скелета, в 28% наблюдений – экстрамедуллярная плазмоцитома (с поражением дыхательных путей, кожи, ЦНС, печени, лимфоузлов, молочной железы, яичек, желудочно-кишечного тракта) [9]. У больных ММ, протекающей с плазмоцитомой, по сравнению с пациентами без плазмоцитомы чаще диагностируют несекретирующий вариант заболевания, анемию, тромбоцитопению, чаще отмечаются цитогенетические аномалии высокого риска и более высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [9]. Вероятность 5-летней общей выживаемости у больных с наличием плазмоцитомы достоверно ниже, 31% про-

Бенс-Джонса, IIIВ стадия. Осложнение: миеломная нефропатия, хроническая почечная недостаточность. Поражение почек является крайне неблагоприятным прогностическим фактором у больных миеломой. Лечебная тактика, в данной ситуации была значительно ограничена. Стойкого лечебного эффекта не отмечалось. В 2006 г. констатирован летальный исход. Непосредственной причиной смерти явилось прогрессирование почечной недостаточности.



Рис. 4. Больной К. Плазмоцитома, исходящая из теменной кости (пояснения в тексте).

тив 59% у больных без плазмоцитомы в дебюте ММ. Цифры выживаемости без прогрессии в течение 5 лет значительно ниже в группе больных с плазмоцитомой по сравнению с пациентами без плазмоцитомы (21 и 50%, соответственно) [31].

В качестве примера приводим наблюдения из клинической практики авторов.

Пациент Я. 1968 года рождения. В декабре 2021 г. оперирован в нейрохирургическом отделении АОКБ по поводу образования теменно-затылочной области размерами 8×6 см. Выполнено гистологическое исследование опухоли с иммуногистохимией №40/22 – плазмоцитома (CD56+, CD138+, CD38+, Ki-67 – 70%) с поражением кости. В миелограмме 26,6% плазматических клеток. Выполнена иммунофиксация белков сыворотки крови от 06.01.2022 г. – М-протеин не выявлен.

Объективный статус при первичном поступлении в гематологическое отделение АОКБ. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Положение активное. Кожный покров и видимые слизистые обычной окраски, чистые, геморрагический синдром отсутствует. В области теменно-затылочной области

послеоперационный рубец, состоятельный, отделяемой жидкости нет. Мышечная система развита удовлетворительно. Костно-суставная система: резекционная трепанация черепа в правой теменно-затылочной области в декабре 2021 г. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС 77 в минуту. АД 115 и 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул оформленный. Отеков нет. Диурез сохранен.

Клинический анализ крови: гемоглобин 110 г/л, эритроциты $3,98 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты 189×10^9 /л, сегментоядерные 77%, моноциты 1%, лимфоциты 14%, эозинофилы 8%, СОЭ 38 мм/ч.

Миелограмма №273: инфильтрация зрелыми формами плазматических клеток 26,6%.

Биохимический анализ крови: АСАТ 19,8 Е/л, АЛАТ 18,4 Е/л, общий белок 62,8 г/л, креатинин 102 мкмоль/л, мочевины 7,5 ммоль/л, глюкоза 5,0 ммоль/л, билирубин 8,4-1,9-6,5 мкмоль/л, натрий 141 ммоль/л, калий 4,59 ммоль/л, хлор 103,9 ммоль/л.

Клинический анализ мочи: уд. вес 1020, белок – нет, глюкоза – нет, лейкоциты – нет.

Иммуноглобулины: IgA 0,46 мг/мл, IgG 1,43 мг/мл/мл, IgM 0,28 мг/мл. Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в сыворотке и моче методом иммунофиксации не обнаружены.

МРТ головного мозга. Протокол исследования: участок кистозно-атрофических изменений в правой гемисфере мозжечка. Единичный очаг сосудистого генеза в лобной доле левого полушария головного мозга. Срединные структуры головного мозга расположены обычно. Желудочки мозга не расширены, боковые желудочки симметричны. Признаков нарушения ликворооттока и повышения внутричерепного давления не выявлено. Субарахноидальное пространство больших полушарий и мозжечка без особенностей. Параселлярные структуры без особенностей. Дополнительных образований в области мосто-мозжечковых углов не выявлено. Краниовертебральный переход без особенностей.

Околоносовые пазухи не изменены. Пневматизация ячеек сосцевидных отростков височных костей не нарушена. Орбиты не изменены. Послеоперационный костный дефект правой теменной кости; Заключение: Участок кистозно-атрофических изменений в правой гемисфере мозжечка. Единичный очаг сосудистого генеза в лобной доле левого полушария головного мозга. Послеоперационный костный дефект правой теменной кости.

По результатам КТ позвоночника, ребер, тазовых костей остеодеструктивных изменений нет.

Выставлен диагноз: Множественная миелома, IIa стадия, с наличием экстрамедуллярных очагов, плазмоцитомы теменно-затылочной области слева. Состояние после оперативного лечения от 15.12.2022 (резекционная трепанация черепа в правой теменно-

затылочной области с удалением объемного образования оболочек правой теменно-затылочной области головного мозга с экстракраниальным ростом). Сопутствующий диагноз: Гипертоническая болезнь III ст., артериальная гипертензия 3 ст., риск 4. ИБС. Стенокардия напряжения, ФК II.

Пациенту проведено 4 курса химиотерапии по протоколу VRD (бортезомиб/велкейд, ревлид/леналидомид, дексаметазон).

Клинический анализ крови по окончании четырех курсов VRD: гемоглобин 143 г/л, эритроциты $4,44 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,08 \times 10^9$ /л, тромбоциты 212×10^9 /л, сегментоядерные 36%, моноциты 9%, лимфоциты 51%, эозинофилы 4%, СОЭ 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСТ 14,6 Е/л, АЛТ 18,5 Е/л, общий белок 62,6 г/л, креатинин 98 мкмоль/л, мочевины 7,0 ммоль/л, глюкоза 5,13 ммоль/л, билирубин 19,6-6,5-13,1 мкмоль/л, натрий 143 ммоль/л, калий 4,48 ммоль/л, хлор 107,6 ммоль/л, мочевины 6,9 мг/дл, ЛДГ 155 Е/л, кальций 2,43 ммоль/л, фосфор 1,08 ммоль/л, СКФ 105 мл/мин.

Клинический анализ мочи: уд. вес 1010, белок – нет, глюкоза – нет, лейкоциты – нет.

Миелограмма: плазматических клеток 1,8%.

Таким образом, после четырех курсов терапии по протоколу VRD была достигнута очень хорошая частичная ремиссия заболевания. Пациент проконсультирован в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, планируется выполнение ауто-ТСКГ в этом центре.

Пациент Р., 1957 года рождения. Болевой синдром в позвоночнике беспокоил около 6 мес. Наблюдался и лечился у невролога, терапевта по месту жительства, курсами получал терапию нестероидными противовоспалительными препаратами с кратковременным эффектом. В конце января 2022 г. самостоятельно выполнил МРТ позвоночника – выраженные деструктивные изменения, стенозирующая опухоль на уровне грудного отдела позвоночника. К неврологу, гематологу, онкологу не обращался. 06.02.2022 подскользнулся в бане, упал, подняться не смог, перестал передвигаться. Был доставлен родственниками в ПДО АОКБ. Госпитализирован в гематологическое отделение с целью обследования и лечения. При первичной госпитализации состояние тяжелое, обусловлено выраженным болевым синдромом, неврологическими нарушениями, острой задержкой мочи. Пациент лежал в постели, не двигался, отмечалось нарушение чувствительности ниже пояса, отсутствие движений в правой нижней конечности, снижение чувствительности в обеих нижних конечностях, нарушение функции тазовых органов (острая задержка мочи, явления пареза кишечника). Был установлен катетер Фолея.

При первичной госпитализации в феврале 2022 г.

Клинический анализ крови: гемоглобин 138 г/л,

эритроциты $4,73 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $7,45 \times 10^9/л$, тромбоциты $190 \times 10^9/л$, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 58%, моноциты 7%, лимфоциты 32%, эозинофилы 2%, СОЭ 9 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСАТ 25,5 Е/л, АЛАТ 23,9 Е/л, общий белок 67,4 г/л, креатинин 77 мкмоль/л, мочевины 5,5 ммоль/л, глюкоза 10,48 ммоль/л, билирубин 14,4-3,5-10,9 мкмоль/л, натрий 143 ммоль/л, калий 4,64 ммоль/л, хлор 103,5 ммоль/л, мочевая кислота 3,7 мг/дл, ЛДГ 180 Е/л. Коагулограмма: фибриноген 4,63 г/л.

Клинический анализ мочи: уд. вес 1020, белок 0,1 г/л, глюкоза – нет, лейкоциты – нет.

Иммуноглобулины: IgA 0,55 мг/мл, IgG 3,15 мг/мл, IgM 0,20 мг/мл.

Общий анализ мочи: белок Бенс-Джонса не выявлен.

Миелограмма №35 от 08.02.2022 г.: плазматические клетки – 17,4%.

Иммунофиксация белковой сыворотки крови: М-градиент 20,4 г/л, легкие цепи каппа.

КТ позвоночника: многочисленные разнокалиберные очаги остеодеструкции в телах шейных, грудных, поясничных позвонков, ребрах, костях таза, с внекостными мягкоткаными компонентами на уровне Th4, Th10-11 с опухолевым стенозом позвоночного канала на уровне Th10-11 (рис. 5).



Рис. 5. Больной Р. КТ. Деструктивные изменения грудных и поясничных позвонков, костей таза (пояснения в тексте).

Выставлен диагноз множественной миеломы. Пациенту проведено 4 курса химиотерапии по протоколу VRD, вводились препараты золедроновой кислоты. На фоне проводимой терапии отмечается положительная динамика в виде купирования болевого синдрома, пациент стал вставать с постели, садиться, функция тазовых органов восстановилась, катетер Фолея удален.

Пациент стал передвигаться самостоятельно. Отмечается ограничение движений в грудном, поясничном отделах позвоночника.

Клинический анализ крови: гемоглобин 134 г/л, эритроциты $5,30 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $4,57 \times 10^9/л$, тромбоциты $199 \times 10^9/л$, палочкоядерные 1%, сегментоядерные 37%, моноциты 5%, лимфоциты 50%, эозинофилы 5%, базофилы 2%, СОЭ 19 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АСАТ 15,1 Е/л, АЛАТ 14,9 Е/л, общий белок 53,4 г/л, креатинин 35 мкмоль/л, мочевины 2,5 ммоль/л, глюкоза 11,53 ммоль/л, билирубин 10,3-3,8-6,5 мкмоль/л, натрий 139 ммоль/л, калий 4,29 ммоль/л, хлор 99,9 ммоль/л, мочевая кислота 2,7 мг/дл, ЛДГ 135 Е/л.

Иммунофиксация белковой сыворотки крови, мочи от 03.05.2022: М-градиент сыворотки 2,0 г/л, общий белок мочи 0,294 г/сут.

Миелограмма: в полученном костномозговом пунктате плазматические клетки 0,6%.

Таким образом, после четырех курсов терапии по протоколу VRD была достигнута частичная ремиссия заболевания. Пациент проконсультирован в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, планируется выполнение ауто-ТСК в этом центре.

Пациентка С. 1949 года рождения. С декабря 2022 г. стали беспокоить боли в грудной клетке, правом плече, правой руке. Обследовалась у невролога в платном центре, получала лечение нестероидными противовоспалительными препаратами – без эффекта. При выполнении традиционной рентгенографии были выявлены очаги деструкции костной ткани (правая плечевая кость, патологический перелом шейки правого плеча, правая лопатка, левая подвздошная кость, крыло правой и левой подвздошной кости, грудные позвонки с патологическим компрессионным переломом Th12, ребер), высказано предположение о метастатическом процессе. Была направлена в Амурский областной онкологический диспансер на обследование. При обследовании на КТ были диагностированы множественные деструкции костей (правая плечевая кость, патологическим переломом шейки правого плеча, правая лопатка, левая подвздошная кость, крыло правой и левой подвздошной кости, грудные позвонки с патологическим компрессионным переломом Th12, ребер), выполнена трепанационная биопсия деструкции в области правой плечевой кости. При цитологическом исследовании получено заключение – клетки недифференцированной злокачественной опухоли.

При гистологическом исследовании биоптата опухоли проксимального отдела плечевой кости отмечается диффузная пролиферация крупных клеток с морфологией плазмоцитов и признаками клеточной атипии (рис. 6, 7). При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках отмечается экспрессия

CD56, CD38, CD138; негативная реакция с CD20 и высокая пролиферативная активность по Ki-67=95% (рис. 8–12). Заключение: морфологическая картина и результаты иммуногистохимического исследования соответствуют плазмоцитоме.

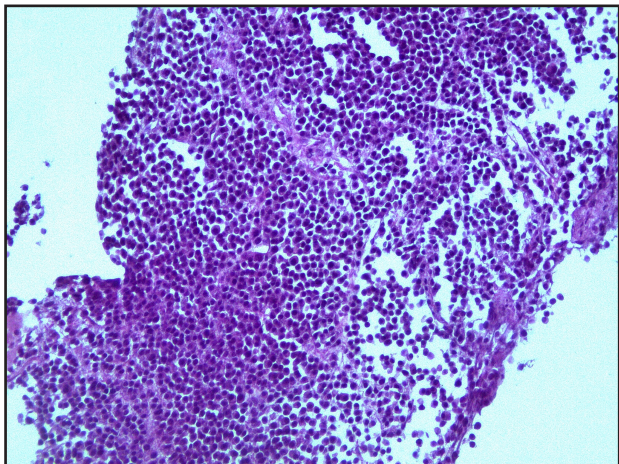


Рис. 6. В биоптате образования проксимального отдела плечевой кости диффузная пролиферация опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

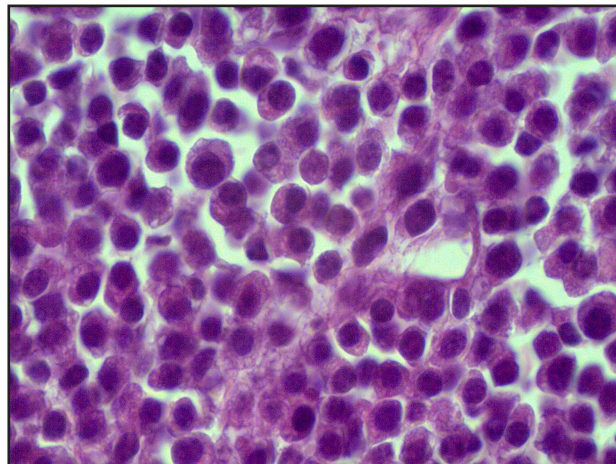


Рис. 7. Опухолевые клетки имеют морфологию плазмоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 1000$.

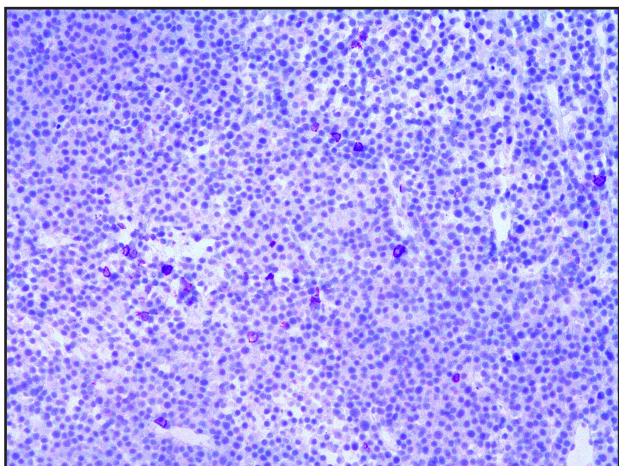


Рис. 8. Плазмоцитома: CD20 – негативная реакция на большинстве опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

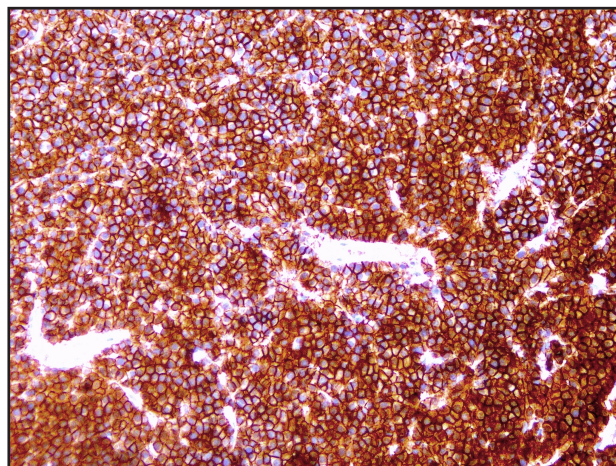


Рис. 9. Плазмоцитома: мембранная экспрессия CD56 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

Была переведена в гематологическое отделение АОКБ. Состояние средней степени. Тяжесть состояния обусловлена выраженным болевым синдромом в костях. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Походка «ицающаяся»; ходит, опираясь на трости. Правая рука в вынужденном положении

(прижата к туловищу, на мягкой фиксирующей повязке), функции правой конечности (отведение, приведение) нарушены. Выраженная болезненность при пальпации позвоночника, лопаток, пояснично-крестцовой области.

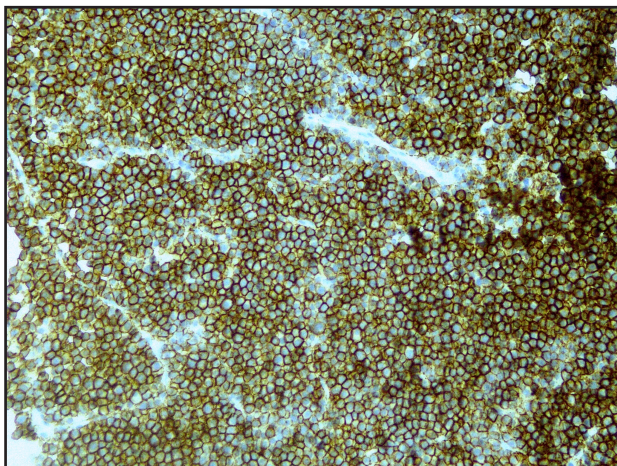


Рис. 10. Плазмоцитома: мембранная экспрессия CD138 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

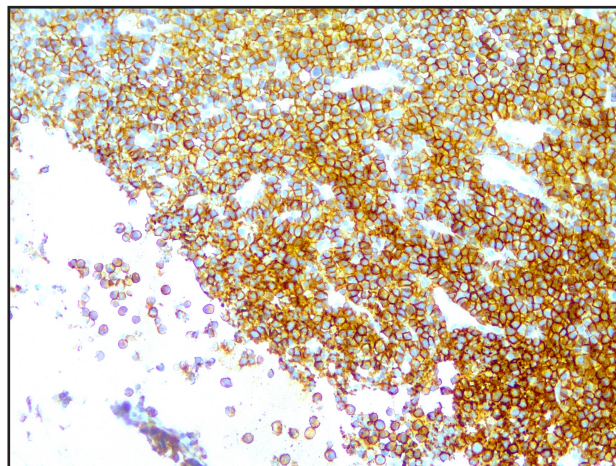


Рис. 11. Плазмоцитома: мембранная экспрессия CD38 на опухолевых клетках. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

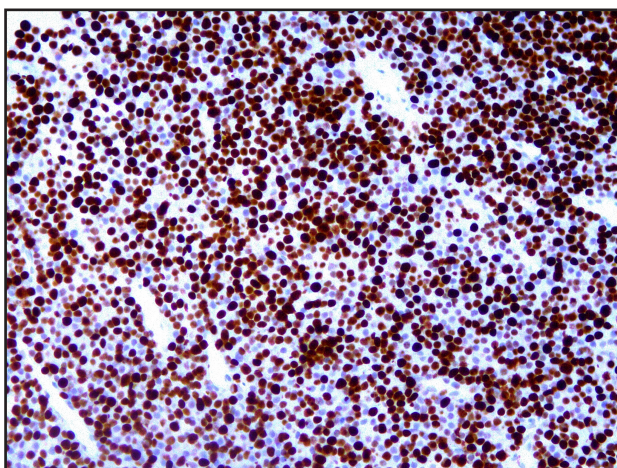


Рис. 12. Плазмоцитома: пролиферативная активность по Ki-67=95%. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

Кожный покров и видимые слизистые чистые, физиологической окраски, на ощупь сухие, тургор кожи снижен. Геморрагического синдрома нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка цилиндрической формы. Обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. При перкуссии звук легочный. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 17 в мин. Область сердца визуальнo не изменена. Видимой пульсации сосудов шеи нет. Границы сердца в пределах нормы. Верхушечный толчок пальпаторно определяется в пятом межреберье. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧСС 84 в мин. Пульс 84 в мин. АД 130 и 80 мм рт. ст.

Живот обычной формы, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень пальпируется по краю реберной дуги, безболезненная. Селезенка пальпаторно не определяется. Область почек визуальнo не изменена. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Пастозность голеней, стоп. Дизурических явлений нет. Стул регулярный, без патологических примесей.

Клинический анализ крови: гемоглобин 98 г/л, эритроциты $3,28 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $9,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты 180×10^9 /л, сегментоядерные 74%, моноциты 6%, лимфоциты 20%, СОЭ 55 мм/ч.

Миелограмма: плазматические клетки 0,6%.

Биохимический анализ крови: АСАТ 12 Е/л, АЛАТ 12 Е/л, общий белок 70 г/л, креатинин 57 мкмоль/л, глюкоза 6,4 ммоль/л, билирубин 11,2-3,5-7,7 мкмоль/л, кальций 1,98 ммоль/л.

Клинический анализ мочи без патологии.

Свободные легкие цепи иммуноглобулинов в крови и в моче методом иммунофиксации не обнаружены.

Выставлен диагноз: Множественная миелома, IIIA стадия, впервые выявленная, множественно-очаговая форма, с остеодеструктивным процессом в костях правой плечевой кости, патологическим переломом шейки правого плеча, правой лопатки, множественным поражением грудных позвонков с патологическим компрессионным переломом Th12, множественным поражением ребер, костей таза (левая подвздошная кость, крыло правой и левой подвздошной кости).

Начат курс химиотерапии по протоколу VCD (бортезомиб, циклофосфан, дексаметазон).

Заключение

Приведенные случаи плазмоцитомы, костной и экстрамедуллярной, солитарной и как проявление множественной миеломы, могут представлять интерес для врачей многих специальностей, поскольку плазмоцитома может локализоваться в любом анатомическом органе, и при отсутствии генерализации процесса и моноклональной секреции создавать значительные трудности в дифференциальной диагностике с другими опухолями. Важная роль в диагностике данной патологии принадлежит опытному морфологу, который

должен дать четкую характеристику опухоли по данным гистологического и иммуногистохимического исследования материала после операционной биопсии.

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. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний / под ред. И.В.Поддубной, В.Г.Савченко. М., 2018. С.213–241. EDN: YNNVSH. ISBN: 978-5-4465-1990-3.
2. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., Османов Е.А., Поддубная И.В., Гривцова Л.Ю., Фалалеева Н.А., Байков В.В., Ковригина А.М., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Множественная миелома. Клинические рекомендации // Современная онкология. 2020. Т.22, №4. С.6–28. EDN: FTMMEF. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>
3. Гематология: Национальное руководство / под ред О.А.Рукавицына. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 784 с. ISBN: 978-5-9704-3327-0.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. К.А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2018. 250 с. ISBN: 978-5-85502-243-8. URL: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf
5. Gertz M.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. Diagnosis and treatment. New York: Springer, 2014. 311 p. ISBN: 978-1-4614-8520-9. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8520-9>
6. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Волошин С.В., Четкин А.В., Мартынкевич И.С., Бубнова Л.Н., Ругаль В.И., Глазанова Т.В., Павлова И.Е., Розанова О.Е., Чубукина Ж.В., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., Шмидт А.В., Семенова Н.Ю., Гарифуллин А.Д. Традиционные и новые подходы к диагностике, прогнозу и лечению множественной миеломы: методические рекомендации. СПб: ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, 2015. 69 с. URL: <http://www.bloodscience.ru/pdf/mieloma.pdf>
7. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Парпротеинемические гемобластозы // Руководство по гематологии / под ред. А.И.Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2003. Т.2. С.151–184. ISBN: 5-88107-046-1.
8. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // Blood. 2016. Vol.127, Iss.20. P.2375–2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
9. Фирсова М.В., Менделеева Л.П., Ковригина А.М., Дейнеко Н.Л., Соловьев М.В., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г. Особенности морфологического строения субстрата опухоли у пациентов с множественной миеломой, осложненной плазмочитомой // Онкогематология. 2018. Т.13, №2. С.73–81. EDN: XTESMH. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81>
10. Weinstock M., Ghobrial I.M. Extramedullary multiple myeloma // Leuk. Lymphoma. 2013. Vol.54, Iss.6. P.1135–1141. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.740562>
11. Wu P., Davies F.E., Boyd K., Thomas K., Dines S., Saso R.M., Potter M.N., Ethell M.E., Shaw B.E., Morgan G.J. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma // Leuk. Lymphoma. 2009. Vol.50, Iss.2. P.230–235. <https://doi.org/10.1080/10428190802657751>
12. Varga C., Xie W., Laubach J., Ghobrial I.M., O'Donnell E.K., Weinstock M., Paba-Prada C., Warren D., Maglio M.E., Schlossman R., Munshi N.C., Raje N., Weller E., Anderson K.C., Mitsiades C.S., Richardson P.G. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations // Br. J. Haematol. 2015. Vol.169, Iss.6. P.843–850. <https://doi.org/10.1111/bjh.13382>
13. Фалалеева Н.А., Терехова А.Ю., Птушкин В.В., Османов Е.А., Поддубная И.В., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В., Геворкян Т.Г. Солитарная (экстрamedулярная) плазмочитома. Клинические рекомендации // Современная онкология. 2020. Т.22, №1. С.7–15. EDN: CNNAGQ. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200048>
14. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Григоренко А.А., Целуйко С.С., Гоборов Н.Д. Множественная миелома. Современные принципы диагностики и лечения. Благовещенск: АГМА, 2012. 139 с. URL: https://www.amursma.ru/upload/iblock/f15/Mnozhestvennaya_mieloma,_sovremennye_printsipy_dagnostiki_i_lecheniya.pdf
15. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 165 с. EDN: VVQBFA. ISBN: 978-5-9642-0418-3.
16. Weinstock M., Aljawai Y., Morgan E.A., Laubach J., Gannon M., Roccaro A.M., Varga C., Mitsiades C.S., Paba-

Prada C., Schlossman R., Munshi N., Anderson K.C., Richardson P.P., Weller E., Ghobrial I.M. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation // *Br. J. Haematol.* 2015. Vol.169, Iss.6. P.851–858. <https://doi.org/10.1111/bjh.13383>

17. Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Васильев В.И., Тупицын Н.Н., Ковригина А.М., Варламова Е.Ю., Кондратьева Т.Т., Смирнова Е.А., Шолохова Е.П., Павловская А.И.. Первичная плазмацитома лимфатических узлов // *Гематология и трансфузиология.* 2006. Т.51, №5. С.3–8. EDN: IAUBTV.

18. Lim Y.H., Park S.K., Oh H.S., Choi J.H., Ahn M.J., Lee Y.Y., Kim I.S. A case of primary plasmacytoma of lymph nodes // *Korean J. Intern. Med.* 2005. Vol.20, Iss.2. P.183–186. <https://doi.org/10.3904/kjim.2005.20.2.183>

19. Deng S., Xu Y., An G., Sui W., Zou D., Zhao Y., Qi J., Li F., Hao M., Qiu L.. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015. Vol.15, Iss.5. P.286–291. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.12.013>

20. Mangiacavalli S., Pompa A., Ferretti V., Klersy C., Cocito F., Varettoni M., Cartia C.S., Cazzola M., Corso A. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread // *Ann. Hematol.* 2017. Vol.96, Iss.1. P.73–80. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2847-z>

21. Varettoni M., Corso A., Pica G., Mangiacavalli S., Pascutto C., Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients // *Ann. Oncol.* 2010. Vol.21, Iss.2. P.325–330. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp329>

22. Rasche L., Bernard C., Topp M.S., Kapp M., Duell J., Wesemeier C., Haralambieva E., Maeder U., Einsele H., Knop S. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases // *Ann. Hematol.* 2012. Vol.91, Iss.7. P.1031–1037. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1414-5>

23. Gozzetti A., Cerase A., Lotti F., Rossi D., Palumbo A., Petrucci M.T., Patriarca F., Nozzoli C., Cavo M., Offidani M., Floridia M., Berretta S., Vallone R., Musto P., Lauria F.; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Myeloma Working Party; Marchini E., Fabbri A., Oliva S., Zamagni E., Sapienza F.G., Ballanti S., Mele G., Galli M., Pirrotta M.T., Di Raimondo F. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients // *Cancer.* 2012. Vol.118, Iss.6. P.1574–1584. <https://doi.org/10.1002/cncr.26447>

24. Kumar S., Fonseca R., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Lust J.A., Wellik L., Witzig T.E., Gertz M.A., Kyle R.A., Greipp P.R., Rajkumar S.V. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma // *Blood.* 2003. Vol.101, Iss.5. P.1715–1717. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2441>

25. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S.R., Buadi F.K., Zeldenrust S.R., Dingli D., Russell S.J., Lust J.A., Greipp P.R., Kyle R.A., Gertz M.A. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies // *Blood.* 2008. Vol.111, Iss.5. P.2516–2520. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116129>

26. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M.V., Kumar S., Hillengass J., Kastritis E., Richardson P., Landgren O., Paiva B., Dispenzieri A., Weiss B., LeLeu X., Zweegman S., Lonial S., Rosinol L., Zamagni E., Jagannath S. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // *Lancet Oncol.* 2014. Vol.15, Iss.12. P.538–548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

27. Pahor A.L. Plasmacytoma of the larynx // *J. Laryngol. Otol.* 1978. Vol.92, Iss.3. P.223–232. <https://doi.org/10.1017/s0022215100085261>

28. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. СПб: Диалект, 2004. 446 с.

29. Семочкин С.В. Множественная миелома // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2020. Т.13, №1. С.1–24. EDN: FRRUZU.

30. Семочкин С.В. Достижения и перспективы иммунотерапии рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы (интервью) // *Онкогематология.* 2022. Т.17, №1. С.43–52. EDN: TDUJRJ. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-1-43-52>

31. Usmani S.Z., Heuck C., Mitchell A., Szymonifka J., Nair B., Hoering A., Alsayed Y., Waheed S., Haider S., Restrepo A., Van Rhee F., Crowley J., Barlogie B. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents // *Haematologica.* 2012. Vol.97, Iss.11. P.1761–1767. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.065698>

REFERENCES

1. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rekhtina I.G. [Multiple myeloma. In: Poddubnoy I.V., Savchenko V.G., editors. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant lymphoproliferative diseases]. Moscow; 2018: 213–241 (in Russian). ISBN: 978-5-4465-1990-3

2. Mendeleeva LP, Votyakova OM, Rekhtina IG, Osmanov EA, Poddubnaya IV, Grivtsova LI, Falaleeva NA, Baikov VV, Kovrigina AM, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZV, Gevorkian TG. [Multiple myeloma]. *Journal of Modern Oncology* 2021; 22(4):6–28 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200457>

3. Rukavitsin O.A., editor. [Hematology: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN:

978-5-9704-3327-0.

4. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Moscow; 2018 (in Russian). ISBN: 978-5-85502-243-8. Available at: https://glavonco.ru/upload/pages/cancer-register/statistika_zabol_2017.pdf

5. Gertz M.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma. Diagnosis and treatment. New York: Springer; 2014. ISBN: 978-1-4614-8520-9. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8520-9>

6. Abdulkadyrov K.M., Bessmeltsev S.S., Voloshin S.V., Chechetkin A.V., Martynkevich I.S., Bubnova L.N., Rugal' VI., Glazanova T.V., Pavlova I.E., Rozanova O.E., Chubukina Zh.V., Martynenko L.S., Ivanova M.P., Schmidt A.V., Semanova N.Yu., Garifullin A.D. [Traditional and New Approaches to Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Multiple Myeloma]. St. Petersburg; 2015 (in Russian). Available at: <http://www.bloodscience.ru/pdf/mieloma.pdf>

7. Andreeva N.E., Balakireva T.V. [Paraproteinemic hemoblastosis. In: Vorobyev A.I., editor. Guide to Hematology (Vol.2)]. Moscow: N'yudiamed; 2003:151–184 (in Russian). ISBN: 5-88107-046-1.

8. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127(20):2375–2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>

9. Firsova M.V., Mendeleva L.P., Kovrigina A.M., Deyneko N.I., Soloviev M.V., Gemdzhyan E.G., Savchenko V.G. Morphological features of tumors substrate in multiple myeloma patients complicated with plasmacytoma. *Oncohematology* 2018; 13(2):73–81 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-2-73-81>

10. Weinstock M., Ghobrial I.M. Extramedullary multiple myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2013; 54(6):1135–1141. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.740562>

11. Wu P., Davies F.E., Boyd K., Thomas K., Dines S., Saso R.M., Potter M.N., Ethell M.E., Shaw B.E., Morgan G.J. The impact of extramedullary disease at presentation on the outcome of myeloma. *Leuk. Lymphoma* 2009; 50(2):230–235. <https://doi.org/10.1080/10428190802657751>

12. Varga C., Xie W., Laubach J., Ghobrial I.M., O'Donnell E.K., Weinstock M., Paba-Prada C., Warren D., Maglio M.E., Schlossman R., Munshi N.C., Raje N., Weller E., Anderson K.C., Mitsiades C.S., Richardson P.G. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations. *Br. J. Haematol.* 2015; 169(6):843–850. <https://doi.org/10.1111/bjh.13382>

13. Falaleeva NA, Terekhova AI, Ptushkin VV, Osmanov EA, Poddubnaya IV, Nevol'skikh AA, Ivanov SA, Khailova ZV, Gevorkian TG. [Solitary (extramedullary) plasmacytoma. Clinical recommendations]. *Journal of Modern Oncology* 2020; 22(1):7–15 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.1.200048>

14. Voitsekhovskiy V.V., Landyshev Yu.S., Grigorenko A.A., Tseluiko S.S., Gonorov N.D. [Multiple myeloma. Modern principles of diagnosis and treatment]. Blagoveshchensk: AGMA; 2012 (in Russian). Available at: https://www.amursma.ru/upload/iblock/f15/Mnozhestvennaya_mieloma,_sovremennye_printsipy_diagnostiki_i_lecheniya.pdf

15. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova E.A. Bronchopulmonary complications of chronic leukemia. Blagoveshchensk: DalGAU; 2019. ISBN: 978-5-9642-0418-3.

16. Weinstock M., Aljawai Y., Morgan E.A., Laubach J., Gannon M., Roccaro A.M., Varga C., Mitsiades C.S., Paba-Prada C., Schlossman R., Munshi N., Anderson K.C., Richardson P.P., Weller E., Ghobrial I.M. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation. *Br. J. Haematol.* 2015; 169(6):851–858. <https://doi.org/10.1111/bjh.13383>

17. Gorodetsky V.R., Probatova N.A., Vasilyev V.I., Tupitsyn N.N., Kovrigina A.M., Varlamova E. Yu., Konratyeva T.T., Smirnova E.A., Sholokhova E.N., Pavlovskaya A.I. [Primary plasmacytoma of the lymph nodes]. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2006; 51(5):3–8 (in Russian).

18. Lim Y.H., Park S.K., Oh H.S., Choi J.H., Ahn M.J., Lee Y.Y., Kim I.S. A case of primary plasmacytoma of lymph nodes. *Korean J. Intern. Med.* 2005; 20(2):183–186. <https://doi.org/10.3904/kjim.2005.20.2.183>

19. Deng S., Xu Y., An G., Sui W., Zou D., Zhao Y., Qi J., Li F., Hao M., Qiu L. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(5):286–291. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.12.013>

20. Mangiacavalli S., Pompa A., Ferretti V., Klersy C., Cocito F., Varettoni M., Cartia C.S., Cazzola M., Corso A. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread. *Ann. Hematol.* 2017; 96(1):73–80. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2847-z>

21. Varettoni M., Corso A., Pica G., Mangiacavalli S., Pascutto C., Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann. Oncol.* 2010; 21(2):325–330. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp329>

22. Rasche L., Bernard C., Topp M.S., Kapp M., Duell J., Wesemeier C., Haralambieva E., Maeder U., Einsele H., Knop S. Features of extramedullary myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases. *Ann. Hematol.* 2012; 91(7):1031–1037.

<https://doi.org/10.1007/s00277-012-1414-5>

23. Gozzetti A., Cerase A., Lotti F., Rossi D., Palumbo A., Petrucci M.T., Patriarca F., Nozzoli C., Cavo M., Offidani M., Floridia M., Berretta S., Vallone R., Musto P., Lauria F.; GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto) Myeloma Working Party; Marchini E., Fabbri A., Oliva S., Zamagni E., Sapienza F.G., Ballanti S., Mele G., Galli M., Pirrotta M.T., Di Raimondo F. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. *Cancer* 2012; 118(6):1574–1584. <https://doi.org/10.1002/cncr.26447>

24. Kumar S., Fonseca R., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Lust J.A., Wellik L., Witzig T.E., Gertz M.A., Kyle R.A., Greipp P.R., Rajkumar S.V. Prognostic value of angiogenesis in solitary bone plasmacytoma. *Blood* 2003; 101(5):1715–1717. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2441>

25. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A., Lacy M.Q., Hayman S.R., Buadi F.K., Zeldenrust S.R., Dingli D., Russell S.J., Lust J.A., Greipp P.R., Kyle R.A., Gertz M.A. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008; 111(5):2516–2520. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116129>

26. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A., Blade J., Merlini G., Mateos M.V., Kumar S., Hillengass J., Kastritis E., Richardson P., Landgren O., Paiva B., Dispenzieri A., Weiss B., LeLeu X., Zweegman S., Lonial S., Rosinol L., Zamagni E., Jagannath S., Sezer O., Kristinsson S.Y., Caers J., Usmani S.Z., Lahuerta J.J., Johnsen H.E., Beksac M., Cavo M., Goldschmidt H., Terpos E., Kyle R.A., Anderson K.C., Durie B.G., Miguel J.F. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15(12):e538–548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

27. Pahor A.L. Plasmacytoma of the larynx. *J. Laryngol. Otol.* 1978; 92(3):223–232. <https://doi.org/10.1017/s0022215100085261>

28. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. [Multiple myeloma]. St. Petersburg: Dialekt; 2004 (in Russian).

29. Semochkin S.V. [Multiple myeloma]. *Clinical Oncohematology* 2020; 13(1):1–24 (in Russian).

30. Semochkin S.V. [Advances and perspective of the immunotherapy for relapsed/refractory multiple myeloma (interview)]. *Oncohematology* 2022; 17(1):43–52 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-1-43-52>

31. Usmani S.Z., Heuck C., Mitchell A., Szymonifka J., Nair B., Hoering A., Alsayed Y., Waheed S., Haider S., Restrepo A., Van Rhee F, Crowley J., Barlogie B. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica* 2012; 97(11):1761–1767. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.065698>

Информация об авторах:

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gvg069@mail.ru

Татьяна Владимировна Есенина, зав. гематологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: gematology@bk.ru

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

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

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

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

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

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

Наталья Анатольевна Федорова, врач-гематолог, гематологическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Natalia A. Fedorova, MD, Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: natalia_fedorova04@mail.ru

Вера Александровна Кривуца, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: VK_5_05@mail.ru

Vera A. Krivutsa, 6th year student, Amur State Medical Academy; e-mail: VK_5_05@mail.ru

Яна Дмитриевна Зуева, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: belochka24089@gmail.com

Yana D. Zueva, 6th year student, Amur State Medical Academy; e-mail: belochka24089@gmail.com

Мария Владиславовна Саяпина, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: khudoleeva.07@mail.ru

Maria V. Sayapina, 6th year student, Amur State Medical Academy; e-mail: khudoleeva.07@mail.ru

*Поступила 21.04.2023
Принята к печати 12.05.2023*

*Received April 21, 2023
Accepted May 12, 2023*

УДК 616.22-008.44-053.1:616-053.3]618.3-06:616.9

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-120-126

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГРУДНОГО РЕБЕНКА С ВРОЖДЕННЫМ СТРИДОРОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В.К.Козлов¹, О.В.Островская¹, С.Г.Гандуров², Ю.Б.Пучков², Ю.Л.Пучкова², Е.И.Яковлев¹, С.В.Пичугина¹, М.А.Власова¹, Р.С.Телепнёва¹, О.А.Лебедько¹

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

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» имени А.К.Потропича Министерства здравоохранения Хабаровского края, 680003, г. Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6

РЕЗЮМЕ. В последнее время возрастает частота встречаемости у новорожденных и грудных детей шумного или стридорозного дыхания, связанного с обструкцией верхних дыхательных путей. Наиболее распространенной причиной стридора является врожденная патология развития гортани – ларингомаляция. Тяжесть клинического течения ларингомаляции и его прогноз зависят от анатомического варианта порока, наличия сопутствующей патологии врожденного и приобретенного характера. **Цель.** Демонстрация клинического случая врожденного стридора, ассоциированного с внутриутробной инфекцией, у грудного ребенка. **Результаты.** Представлено наблюдение ребенка с выраженной клинической картиной стридорозного дыхания с 8-дневного возраста, рожденного от матери с отягощенным акушерским анамнезом, перенесшей на раннем сроке беременности инфекционное заболевание. Роды патологические – экстренная операция кесарева сечения. У ребенка диагностирована ларингомаляция II типа с явлениями стеноза гортани. Тяжесть заболевания была обусловлена не только анатомическим вариантом порока развития гортани, но и наличием тяжелой сочетанной врожденной (порок сердца, деформация грудной клетки) и приобретенной (перинатальная энцефалопатия) патологии. Наличие сочетанной патологии, по всей видимости, определено единым этиопатогенетическим механизмом перенесенной внутриутробной вирусно-бактериальной инфекции, подтвержденной анамнестическими данными, клиническими симптомами, результатами морфологического исследования плаценты. Нарастание дыхательной недостаточности потребовало оперативного вмешательства (проведения лазерной эндоскопической супраглоттопластики), что позволило полностью купировать стридорозное дыхание. **Заключение.** Данное наблюдение иллюстрирует исход внутриутробной инфекции как развитие сочетанной врожденной и приобретенной патологии у ребенка, указывает на необходимость своевременной диагностики и лечения инфекционных заболеваний у женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Ранняя диагностика, уточнение причины стридорозного дыхания, обусловленного пороком развития гортани (ларингомаляция II типа), последующее успешное оперативное лечение позволили полностью восстановить проходимость верхних дыхательных путей у ребенка.

Ключевые слова: врождённый порок развития гортани, ларингомаляция, стридор, внутриутробная инфекция.

Контактная информация

Владимир Кириллович Козлов, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Vladimir K. Kozlov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: iomid@yandex.ru

Для цитирования:

Козлов В.К., Островская О.В., Гандуров С.Г., Пучков Ю.Б., Пучкова Ю.Л., Яковлев Е.И., Пичугина С.В., Власова М.А., Телепнёва Р.С., Лебедько О.А. Клиническое наблюдение грудного ребенка с врожденным стридором, ассоциированным с внутриутробной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.120–126. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-120-126

For citation:

Kozlov V.K., Ostrovskaya O.V., Gandurov S.G., Puchkov Yu.B., Puchkova Yu.L., Yakovlev E.I., Pichugina S.V., Vlasova M.A., Telepneva R.S., Lebed'ko O.A. Clinical observation of an infant with congenital stridor associated with intrauterine infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):120–126 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-120-126

CLINICAL OBSERVATION OF AN INFANT WITH CONGENITAL STRIDOR ASSOCIATED WITH INTRAUTERINE INFECTION

V.K.Kozlov¹, O.V.Ostrovskaya¹, S.G.Gandurov², Yu.B.Puchkov², Yu.L.Puchkova², E.I.Yakovlev¹, S.V.Pichugina¹,
M.A.Vlasova¹, R.S.Telepneva¹, O.A.Lebed'ko¹

¹Khabarovsk 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

²Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich, 6 Progressivnaya Str., Khabarovsk, 680003,
Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The frequency of occurrence of stridor or noisy breathing associated with obstruction of the upper respiratory tract in newborns and infants is increasing nowadays. The most common cause of stridor is a congenital pathology of laryngeal development – laryngomalacia. The severity of the clinical course of laryngomalacia and its prognosis depends on the anatomical variant of congenital pathology and the presence of congenital and acquired concomitant acquired comorbidities. **Aim.** Demonstration of a clinical case of congenital stridor associated with intrauterine infection in an infant. **Results.** An observation of a child with a severe clinical picture of stridor breathing from the age of 8 days, born from a mother with complicated obstetric anamnesis who had an infectious disease in early pregnancy; pathological childbirth (emergency c-section). The laryngomalacia type II with symptoms of laryngeal stenosis was detected in a child. The severity of the disease was due not only to the anatomical variant of the laryngeal malformation, but also to the presence of a combined congenital (heart disease, chest deformation) and acquired (perinatal encephalopathy) pathology. The presence of combined pathology in the child, apparently, is due to a single etiopathogenetic mechanism of intrauterine viral-bacterial infection, confirmed by the results of morphological examination of the placenta. The increase in respiratory failure required surgical intervention. Laser endoscopic supraglottoplasty completely stopped stridor breathing. **Conclusion.** This observation illustrates the outcome of intrauterine infection as the development of a combined congenital and acquired pathology in a child; indicates the need for timely diagnosis and treatment of infectious diseases in women with complicated obstetric anamnesis. Early diagnosis, clarification of the cause of stridor in a child due to laryngeal malformations (laryngomalacia type II), successful surgical treatment allowed to fully restore the patency of the upper respiratory tract.

Key words: congenital larynx malformation, laryngomalacia, stridor, intrauterine infection.

У новорожденных и грудных детей шумное дыхание или стридор является симптомом частичной обструкции дыхательных путей большого диаметра. Уровень поражения оценивают, исходя из характеристик стридора и сопутствующих признаков (срыгивание, цианоз). Причины стридора у новорожденных и детей в возрасте до 1 года разнообразны. Наиболее частой причиной является ларингомалация [1–3], которая анатомически связана с пороком развития гортани [4], когда мягкий надгортанник западает в просвет гортани, или когда имеется порок развития черпаловидных хрящей и черпалонадгортанной складки, нарушающий просвет дыхательных путей.

Ларингомалация относится к тканевым порокам развития, к дисхрониям – нарушениям темпов формирования органа и его структур [5, 6]. Дисхронии или фетопатии образуются в период фетогенеза с 9 недель после зачатия до момента родов. Именно в этот период, когда идёт дифференцировка тканей и созревание органов, возможно формирование пороков на тканевом уровне, часто это происходит под воздействием внутриутробной инфекции. Нередко ларингомалация клинически протекает «доброкачественно» и самопроизвольно исчезает к 1,5–2 годам жизни, но в некоторых случаях вызывает признаки стеноза гортани и требует хирургической коррекции. Данная симптоматика может быть обусловлена как выраженностью самого порока, так и наличием сопутствующей соматической патологии.

Выяснение этого вопроса требует широкого комплекса дифференциально-диагностического обследования.

Одна из целей исследования врожденных дефектов состоит в изучении их этиологии, что дает возможность лучше понимать риски и протективные факторы, разрабатывать стратегии эффективной профилактики [7, 8].

Клиническое наблюдение. Ребенок А. родился на 40-й неделе от третьей патологической беременности у матери в возрасте 37 лет с отягощенным акушерским анамнезом. Первая беременность закончилась родами – здоровый новорожденный, вторая – замершая беременность, закончилась гибелью плода во второй половине гестации. Настоящая беременность протекала с выраженным токсикозом в её первой половине, на фоне миомы матки, эрозии шейки матки. Со слов матери, в 14–16 недель беременности она перенесла коронавирусную инфекцию. Имелся тесный семейный контакт с заболевшими новой коронавирусной инфекцией COVID-19 родственниками (муж, старший ребенок), у которых методом ПЦР выявлен геном вируса SARS-CoV-2. Пациентка перенесла заболевание в легкой форме, ПЦР-данные не документированы, но инфицирование вирусом SARS-CoV-2 было подтверждено обнаружением противовирусных антител.

При сроке 38 недель гестации получила стационар-

ное лечение для сохранения беременности, в связи с наличием гипотензивного синдрома. Роды патологические, в 40 недель, дистресс плода с устойчивым урежением числа сердечных сокращений – брадикардия до 80 ударов в минуту, экстренная операция кесарева сечения. В период беременности и после родов у женщины определялась анемия (гемоглобин до 93 г/л), гипопроteinемия. Состояние ребенка (мальчик) при рождении средней степени тяжести за счет наличия признаков асфиксии, неврологических нарушений в виде диффузного снижения мышечного тонуса, истощаемых рефлексов. Вес 3280 г, рост 53 см, на 6-8 баллов по Апгар.

Результаты морфологического исследования плаценты: при макроскопическом исследовании отмечено, что плацента размером 16×13×3,0 см, дольки мелкие, кровоизлияния на 3+, оболочки тонкие, серые; пуповина прикреплена с краю, диаметром 1,0 см, 3 сосуда. Масса последа – 340 гр. Микроскопически в препаратах: срезы ворсинчатого хориона, представленного вариантом терминальных ворсин с выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями (рис. 1) в виде отложения материнского фибриноида на 3+, псевдоинфарктов на 2+, отека стромы ворсин на 2+; синцитиальные узлы на 3+; полнокровие сосудов на 3+. Гладкий хорион с выраженной лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрацией (рис 2). Заключение: О41.1. Инфекция амниотической полости и плодных оболочек. Продуктивный лимфоидно-лейкоцитарный хориоамнионит. Хроническая плацентарная недостаточность 1-2 ст.: краевое прикрепление пуповины, выраженные инволютивно-дистрофические изменения (фибриноид 3+, псевдоинфаркты 2+), выраженная комплексная реакция (синцитиальные узлы 3+) в сочетании с острой плацентарной недостаточностью; выраженное полнокровие сосудов ворсин (3+).

В динамике наблюдения в родильном доме неврологические изменения у пациента сохранялись, и ребенок на 7-е сутки был переведен в краевую перинатальный центр. В связи с наличием признаков синдрома угнетения исключена аномалия развития мозжечка (неполная форма аномалии Денди-Уокера) и диагностирована перинатальная энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза, двигательные и вегето-висцеральные нарушения. По данным нейросонографии с доплерографией сосудов выявлена дилатация затылочного рога левого бокового желудочка, небольшое расширение цистерны Магна, вазопарез в аортальном русле.

Также был установлен диагноз порока развития аортального клапана: двустворчатый аортальный клапан с наличием объемной перегрузки правого предсердия, гипертрофией миокарда желудочков, персистенцией открытого овального окна. На 8-й день жизни у ребенка появились признаки стридорозного дыхания и была заподозрена врожденная патология гортани – ларингомаляция. После относительной ста-

билизации состояния ребенок был выписан из перинатального центра на 11-е сутки в удовлетворительном состоянии с массой тела 3470 г.

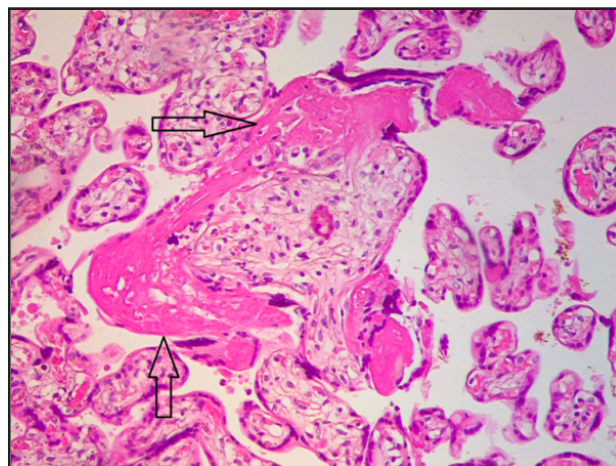


Рис. 1. Фибриноидный некроз ворсин (выраженные инволютивно-дистрофические изменения). Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×300.

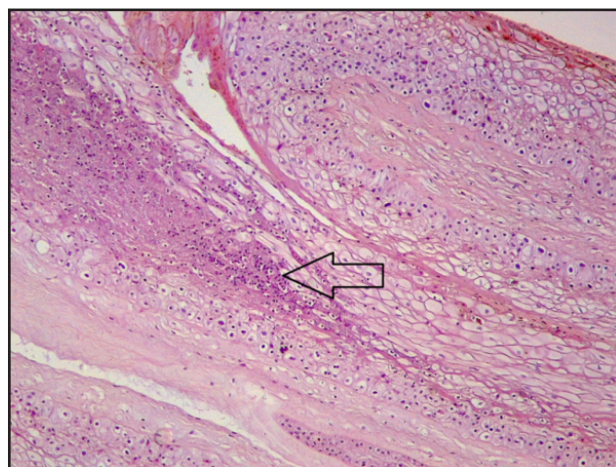


Рис. 2. Гладкий хорион с лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилин-эозин. Ув. ×300.

В динамике последующего амбулаторного наблюдения сохранялись клинические проявления порока развития аортального клапана без нарастания гемодинамических нарушений. Также отмечена врожденная деформация грудной клетки (воронкообразная грудь). Нарастание с первого месяца жизни стридорозного дыхания сопровождалось втяжением уступчивых мест грудной клетки, беспокойством ребенка, появлением кашля с мокротой, срыгивания, рвоты, потерей массы тела. В динамике обследования был исключен пилоростеноз.

В связи с нарастанием стридорозного затрудненного дыхания, кашля, частой рвотой ребенок экстренно госпитализирован в детскую краевую клиническую больницу в возрасте 1 месяц 27 дней, где

был подтвержден диагноз «Врожденный порок развития гортани – Ларингомалация, II тип, субкомпенсация. Эндобронхит вирусно-бактериальной этиологии. Перинатальная энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза, синдром двигательных, вегето-висцеральных нарушений, повышенной возбудимости. Врожденный порок развития аортального клапана: двустворчатый аортальный клапан без нарушения гемодинамики. Персистенция открытого овального окна».

По экстренным показаниям была проведена трахеостомия. Последующее консервативное лечение сопровождалось прогрессированием дыхательной недостаточности, сохранением затрудненного дыхания, кашля, рвоты, развитием бронхолита, аспирационного синдрома. Это послужило основанием для направления ребенка для хирургической коррекции врожденного порока гортани – ларингомалации в Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, в отоларингологическое отделение. После обследования (рентгенография шеи в боковой проекции, органов грудной клетки, фиброларингоскопия) подтвержден диагноз врожденного порока развития гортани – ларингомалации. В возрасте 3 месяцев 22 дней ребенку было проведено реконструктивно-пластическое восстановление функции гортани – лазерная эндоскопическая супраглоттопластика. Интраоперационно обнаружено, что черпалонадгортанные складки укорочены, определяются увеличенные клиновидные хрящи, практически полностью перекрывающие просвет гортани и пролабирующие в просвет гортани на вдохе. Над трахеостомой – грануляционный козырек, перекрывающий наполовину просвет трахеи. Контактным лазером поперечно рассечены черпаловидные складки, иссечены участки клиновидных хрящей. Удален грануляционный козырек над трахеостомой. В динамике последующего клинического наблюдения за ребенком дыхание через естественные пути полностью восстановилось, выполнена деканюляция. Ребенок в возрасте 4 месяца 11 дней выписан в удовлетворительном состоянии, дыхание через естественные дыхательные пути свободное, без втяжения уступчивых мест грудной клетки, без участия вспомогательной мускулатуры. Питание самостоятельное, усваивает в полном объеме.

При последующем амбулаторном наблюдении отмечено улучшение общего состояния ребенка, нормализация прибавки массы тела, улучшение психомоторного развития (на фоне терапии перинатальной энцефалопатии). Минимальные эпизоды стридора у ребенка проявлялись на фоне легкой острой респираторной инфекции (контакт со старшим больным ребенком), эмоциональной нагрузки. Контрольное клиническое и ультразвуковое исследование сердца в возрасте 6 месяцев 21 день показали, что у ребенка с двустворчатым аортальным клапаном нарушения функции нет.

Динамическое наблюдение за ребенком продолжается.

Заключение

Данное клиническое наблюдение продемонстрировало, что своевременная диагностика врожденного стридора, обусловленного пороком развития гортани, успешное оперативное лечение позволили полностью восстановить проходимость верхних дыхательных путей. Своеобразие представленного случая состояло в тяжести врожденной сочетанной патологии – порока развития гортани (ларингомалация, II тип), порока сердца (двустворчатый аортальный клапан, персистирующее открытое овальное окно), деформации грудной клетки (воронкообразная грудная клетка) и приобретенной патологии (перинатальная энцефалопатия) у ребенка.

При анализе возможных причин формирования данной сочетанной патологии были установлены признаки, характерные для внутриутробной инфекции: анамнестические данные (замершая вторая беременность во второй половине гестации); клинические симптомы в период настоящей беременности (токсикоз первой половины и перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 на сроке 14-16 недель гестации, угроза невынашивания); морфологические показатели (наличие продуктивного лимфоидно-лейкоцитарного хориоамнионита, краевое прикрепление плаценты).

В пользу смешанной вирусно-бактериальной природы внутриутробной инфекции могут свидетельствовать: перенесенная матерью во время беременности коронавирусная инфекция (гематогенный путь передачи) и наличие лимфоидно-лейкоцитарного хориоамнионита (показатель восходящей бактериальной инфекции). Следует отметить, что в настоящее время характер возможной связи между коронавирусной инфекцией COVID-19 и исходами беременности остается неясным, противоречивым [9, 10]. Что касается инфекционного поражения плаценты, то его существенное влияние на течение беременности, родов, внутриутробное развитие плода, постнатальную заболеваемость и смертность новорожденного является доказанным [11–14].

Таким образом, выявлена этиопатогенетическая связь внутриутробной смешанной вирусно-бактериальной инфекции с формированием у ребенка сочетанной врожденной и приобретенной патологии. Эти данные определяют направленность профилактических мероприятий, обязательность своевременного выявления и лечения инфицированности, инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин в прегравидарный период и во время беременности.

Настоящий клинический случай служит ярким примером необходимости ранней диагностики и уточнения причины стридорозного дыхания у ребёнка.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потен-

циальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М.Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 960 с. ISBN: 978-5-9704-5857-0.
2. Lima T.M., Gonçalves D.U., Gonçalves L.V., Reis P.A., Lana A.B., Guimarães F.F. Flexible nasolaryngoscopy accuracy in laryngomalacia diagnosis // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2008. Vol.74, Iss.1. P.29–32. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30747-3](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30747-3)
3. Monnier P. Pediatric airway surgery: Management of laryngotracheal stenosis in infants and children // *Egypt. J. Otolaryngol.* 2014. Vol.30. P.188–190. <https://doi.org/10.1007/BF03546434>
4. Савенкова С.А. Стридор у детей: этиология, диагностика, дифференциальная диагностика, лечение // *Вопросы практической педиатрии.* 2021. Т.16, №2. С.92–98. EDN: EDSMGA. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-2-92-98>
5. Захарова М.Л., Павлов П.В., Кузнецова А.А., Рачкова К.К. Клиническое наблюдение тяжелого течения гарингомалии у грудного ребенка // *Педиатр.* 2018. Т.9, №2. С.91–95. EDN: UOIYYE. <https://doi.org/10.17816/PED9291-95>
6. Захарова М.Л., Солдатский Ю.Л., Павлов П.В. Лечебно-диагностическая тактика при врожденных пороках развития гортани у детей. СПб: Гос. педиатр. мед. ун-т, 2019. 232 с. ISBN: 978-5-907184-63-3.
7. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Путинцев А.Н. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020. Т.65, №5. С.7–11. EDN: FFGNGI. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11>
8. Козлов В.К. Здоровье детей и подростков на Дальнем Востоке. Хабаровск: ДВГМУ, 2020. 455 с. ISBN: 9785857974070.
9. Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В., Дмитриев А.В., Миронова А.К., Дементьев А.К., Чабайдзе Ж.Л., Ждакаева Е.Д. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020. Т.65, №3. С.11–17. EDN: KUCHUK. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-11-17>
10. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* 2021; Vol.193, Iss.16. E540–E548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
11. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Поражение плаценты в генезе мертворождения (обзор литературы) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017. №3-1. С.77–81. EDN: YHGONZ. <https://doi.org/10.17513/mjpf.11403>
12. Туманова У.И., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Хориоамнионит и ранняя неонатальная смертность (по данным РОССТАТА в 2012-2016 годах) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2018. №8. С.49–53. EDN: UZQKFI. <https://doi.org/10.17513/mjpf.12363>
13. Bae G.E., Yoon N., Choi M., Hwang S., Hwang H., Kim J.S. Acute Placental Villitis as Evidence of Fetal Sepsis: An Autopsy Case Report // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2016. Vol.19, Iss.2. P.165–168. <https://doi.org/10.2350/15-06-1656-CR.1>
14. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol.213, Iss.4 (Suppl.). S53–69. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.041>

REFERENCES

1. Blokhin B.V., editor. [Pediatric pulmonology: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021; (in Russian). ISBN: 978-5-9704-5857-0.
2. Lima T.M., Gonçalves D.U., Gonçalves L.V., Reis P.A., Lana A.B., Guimarães F.F. Flexible nasolaryngoscopy accuracy in laryngomalacia diagnosis. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2008; 74(1):29–32. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30747-3](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30747-3). PMID: 18392498; PMCID: PMC9450654.
3. Monnier P. Pediatric airway surgery: Management of laryngotracheal stenosis in infants and children. *Egypt. J. Otolaryngol.* 2014; 30:188–190. <https://doi.org/10.1007/BF03546434>
4. Savenkova M.S. [Stridor in children: etiology, diagnosis, differential diagnosis, and treatment]. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)* 2021; 16(2):92–98 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-2-92-98>
5. Zakharova M.L., Pavlov P.V., Kuznecova A.A., Rachkova K.K. [Clinical observation of severe laryngomalacia an infant]. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2018; 9(2):91–95 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PED9291-95>
6. Zakharova M.L., Soldatskiy Yu.L., Pavlov P.V. [Therapeutic and diagnostic tactics for congenital malformations of

the larynx in children]. St. Petersburg; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-907184-63-3.

7. Demikova N.S., Lapina A.S., Podolnaya M.A., Putintsev A.N. [The value of genetic analysis in the study of the nature of congenital malformations]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2020; 65(5):7–11 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11>

8. Kozlov V.K. [Health of children and adolescents in the Far East]. Khabarovsk: Far Eastern Medical University; 2020 (in Russian). ISBN: 9785857974070.

9. Zaplatnikov A.L., Osmanov I.M., Gorev V.V., Dmitriev A.V., Mironova A.K., Dementyev A.A., Chabaidze Z.L., Zhdakaeva E.D. [New COVID-19 coronavirus infection in the practice of a neonatologist and pediatrician]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2020; 65(3):11–17 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-11-17>

10. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021; 193(16):E540–E548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>. PMID: 33741725; PMCID: PMC8084555.

11. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. [Placental lesions as the cause of stillbirth (review)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Researches* 2017; (3-1):77–81 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/mjpf.11403>

12. Tumanova U.I., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. [Chorioamnionitis and early neonatal mortality (According to ROSSTAT in 2012–2016)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Researches* 2018; (8):49–53 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/mjpf.12363>

13. Bae G.E., Yoon N., Choi M., Hwang S., Hwang H., Kim J.S. Acute Placental Villitis as Evidence of Fetal Sepsis: An Autopsy Case Report. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2016; 19(2):165–168. <https://doi.org/10.2350/15-06-1656-CR.1>. PMID: 26457860.

14. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(4 Suppl):S53–69. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.041>. PMID: 26428503; PMCID: PMC4782598.

Информация об авторах:

Владимир Кириллович Козлов, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Васильевна Островская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

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

Юрий Борисович Пучков, канд. мед. наук, патологоанатом, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» имени А.К.Пiotrovicha Министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: dkkb.medkhv.ru

Юлия Львовна Пучкова, патологоанатом, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» имени А.К.Пiotrovicha Министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: dkkb.medkhv.ru

Author information:

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

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

Sergey G. Gandurov, MD, PhD (Med.), Thoracic Surgeon, Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich; e-mail: dkkb.medkhv.ru

Yury B. Puchkov, MD, PhD (Med.), Pathologist, Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich; e-mail: dkkb.medkhv.ru

Yulia L. Puchkova, MD, Pathologist, Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich; e-mail: dkkb.medkhv.ru

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

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

Марина Александровна Власова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Регина Сергеевна Телепнёва, научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, e-mail: pupykin84@mail.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, руководитель лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; ведущий научный сотрудник ЦНИЛ Дальневосточного государственного медицинского университета; e-mail: iomid@yandex.ru

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

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

Marina A. Vlasova, MD, PhD (Med.), Senior 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

Regina S. Telepneva, MD, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: pupykin84@mail.ru

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

Поступила 10.03.2023
Принята к печати 30.03.2023

Received March 10, 2023
Accepted March 30, 2023

УДК 616.11-002-06:[618.7-06:616.921.5]

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-127-134

МИОПЕРИКАРДИТ, КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ГРИППА У ПАЦИЕНТКИ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

И.В.Демко^{1,2}, А.Ю.Крапошина^{1,2}, М.Г.Мамаева^{1,2}, Н.В.Гордеева^{1,2}, А.Б.Кацер¹, Ю.И.Абрамов¹

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

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

РЕЗЮМЕ. Распространение вирусных инфекций в масштабах эпидемий и пандемий представляет собой тяжелое социально-экономическое бремя для общества, что связано, прежде всего, с ростом тяжелых и осложненных форм заболевания. Наличие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы прослеживалось с начала первой пандемии гриппа в 1918 г. в Испании и неизменно регистрировалось в последующие годы. Приведено описание клинического случая постгриппозного миоперикардита, возникшего в послеродовом периоде у женщины 39 лет. Описанный нами клинический случай демонстрирует важность клинического этапа диагностики миокардита, а также возможность успешного применения системных глюкокортикостероидов в отсутствие данных эндомиокардиальной биопсии. Данный клинический пример представляет собой благоприятный исход вирусного миоперикардита, быстрый регресс признаков сердечной недостаточности на фоне проводимой комплексной терапии: сочетание стандартной терапии хронической сердечной недостаточности с иммуносупрессивной терапией.

Ключевые слова: грипп, сердечно-сосудистая система, осложнения, миоперикардит.

MYOPERICARDITIS AS A COMPLICATION OF SEVERE INFLUENZA IN A PATIENT IN THE POSTPARTUM PERIOD

I.V.Demko^{1,2}, A.Yu.Kraposhina^{1,2}, M.G.Mamaeva^{1,2}, N.V.Gordeeva^{1,2}, A.B.Katser¹, Yu.I.Abramov¹

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

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

SUMMARY. The spread of viral infections on the scale of epidemics and pandemics is appeared to be a heavy socioeconomic burden for society, which is primarily due to the growth of severe and complicated forms of the disease. The presence of complications from the cardiovascular system has been traced since the beginning of the first influenza pandemic in 1918 in Spain and has been consistently recorded in subsequent years. A clinical case of post-influenza myopericarditis that occurred in the postpartum period in a 39-year-old woman is described. The described clinical case demonstrates the importance of the clinical stage of diagnosis of myocarditis, and also demonstrates the possibility of successful use of systemic glucocorticosteroids in the absence of endomyocardial biopsy data. This clinical example represents a favorable outcome of viral myopericarditis, rapid regression of signs of heart failure against the background of complex therapy: a combination of standard therapy for chronic heart failure with immunosuppressive therapy.

Key words: influenza, cardiovascular system, complication, myopericarditis.

Контактная информация

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

Correspondence should be addressed to

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

Для цитирования:

Демко И.В., Крапошина А.Ю., Мамаева М.Г., Гордеева Н.В., Кацер А.Б., Абрамов Ю.И. Миоперикардит, как осложнение тяжелого течения гриппа у пациентки в послеродовом периоде // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.127–134. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-127-134

For citation:

Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Mamaeva M.G., Gordeeva N.V., Katser A.B., Abramov Yu.I. Myopericarditis as a complication of severe influenza in a patient in the postpartum period. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):127–134 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-127-134

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми распространенными причинами обращения за медицинской помощью и, как правило, имеют легкое либо среднетяжелое течение. Однако распространение вирусных инфекций в масштабах эпидемий и пандемий представляет собой тяжелое социально-экономическое бремя для общества, что связано, прежде всего, с ростом тяжелых и осложненных форм заболевания. Наличие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы прослеживалось с начала первой пандемии гриппа в 1918 г. в Испании и неизменно регистрировалось в последующие годы (в Азии в 1957 г., в Гонконге в 1968 г., в России в 1977 г., а также в период пандемии гриппа в 2009 г.) [1]. Случаи миоперикардита, как осложнения коронавирусной инфекции, также регистрировались с самого начала пандемии COVID-19 [2]. Примечательно, что интенсивный цитокиновый шторм, который может возникнуть при заражении вирусом SARS-CoV-2, способен вызывать воспаление миокарда без обязательного выявления генома вируса при гистологическом исследовании миокарда у таких пациентов [3]. Указанный факт подчеркивает важность иммунных реакций в развитии миокардита на фоне вирусных инфекций.

Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, миокардиты составляют до 30% всех некоронарогенных заболеваний сердца [4]. Общепринятой является точка зрения, что распространенность миокардита серьезно недооценена, что связано, прежде всего, с трудностями диагностики, обусловленными многоликостью клинической картины, порой бессимптомным течением заболевания, отсутствием патогномичных симптомов и специфических лабораторных и инструментальных показателей, а также малодоступностью высокотехнологичных исследований для верификации диагноза – МРТ сердца, эндомикардиальной биопсии миокарда (ЭМБ) [4–6]. Характер поражения также может изменяться с возрастом: так, установлено, что в детской популяции преобладает изолированное поражение миокарда, в то время как среди взрослых растет доля сочетанного поражения с вовлечением эпикарда [5, 7].

Поражение миокарда при вирусной инфекции включает в себя два важных компонента: на начальных этапах происходит апоптоз и некроз кардиомиоцитов за счет цитопатического действия вирусов; в дальнейшем формируются иммунные нарушения, такие как феномен молекулярной мимикрии, поликлональная активация лимфоцитов, запускающие аутоиммунную реакцию [4, 5]. С учетом наличия аутоиммунного компонента встает серьезный вопрос о необходимости проведения иммуносупрессивной терапии (ИСТ) у данной группы пациентов. Имеются различные данные об эффективности ИСТ миокардита в зависимости от обнаружения вирусного генома в биоптате [8]. В отечественном исследовании С.В.Майриной и соавт. [9] показания к ИСТ определялись с учетом результатов

ЭМБ. В группе ИСТ был отмечен значимый рост фракции выброса, однако влияния ИСТ на прогноз заболевания продемонстрировано не было. Примечательным является исследование О.В.Благовой и соавт. [10], в котором была продемонстрирована сопоставимая эффективность проводимой терапии миокардита (включая ИСТ) вне зависимости от того, проводилась ли ЭМБ или нет. Таким образом, в настоящее время в связи с невозможностью повсеместного внедрения ЭМБ в клиническую практику, применение ИСТ в терапии вирусных миокардитов является спорным вопросом, который должен решаться в специализированных центрах третьего уровня.

Целесообразность проведения ЭМБ была продемонстрирована в нескольких отечественных исследованиях: показано, что результаты биопсии миокарда имели решающее значение в определении тактики ведения пациентов [11, 12]. Однако объединяющей мыслью проведенных исследований следует считать необходимость полноценного обследования на доморфологическом этапе диагностики, а также важность отбора пациентов на биопсию с учетом нозологического подхода. Безусловно, ЭМБ является незаменимым методом в диагностике таких форм миокардита, как эозинофильный и гигантоклеточный, однако в ряде случаев диагноз миокардита может быть установлен без проведения биопсии.

Приводим описание клинического случая постгриппозного миоперикардита, возникшего в послеродовом периоде у женщины 39 лет.

Пациентка Т., 39 лет, наблюдавшаяся у акушера-гинеколога по поводу беременности сроком 39 недель, поступила в краевую клиническую больницу 17.12.2022 г. с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, кашель с выделением скудной светлой мокроты, слабость, головную боль, повышение температуры тела до 38°C.

Из анамнеза известно, что заболела 10.12.2022 г. после контакта с мужем, больным ОРВИ. Появилась лихорадка до 38°C, сухой кашель. По рекомендации участкового терапевта принимала парацетамол, амоксициллин/клавуланат (875+125) 2 раза в сутки, без положительного эффекта. Сохранялся непродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38-39°C. 17.12.2022 г. отметила появление одышки при небольшой физической нагрузке, сохранялась лихорадка до 38,4°C, в связи с чем вызвала бригаду скорой медицинской помощи, доставлена в инфекционный госпиталь Больницы скорой медицинской помощи. На рентгенограмме органов грудной клетки обнаружены двусторонние инфильтративные изменения в легких. Учитывая тяжесть состояния, нарастание дыхательной недостаточности, согласно маршрутизации была транспортирована в Краевую клиническую больницу. Состояние при осмотре в приемном отделении средней тяжести. При перкуссии легких имеется притупление перкуторного звука слева и справа в нижних

отделах. Аускультативно дыхание бронхиальное, в нижних отделах влажные инспираторные хрипы с обеих сторон. ЧД 22 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 108 уд/мин. Пульс 108 уд/мин. АД 130/70 мм рт.ст. Температура тела 36,8°C. SaO₂ 93% на инсуффляции увлажненным кислородом.

Лабораторное исследование при поступлении: лейкоцитоза нет, относительный нейтрофилез 89,8%, п/я лейкоциты 16%, токсическая зернистость ней-

трофилов 1+, лимфопения 0,7×10⁹/л, С-реактивный белок (СРБ) 198,20 мг/л, положительный прокальцитонин-тест 1,92 нг/мл.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония, высокая вероятность вирусной инфекции. Умеренная внутригрудная лимфаденопатия. Умеренный гидроторакс (рис. 1).



Рис. 1. МСКТ ОГК от 17.12.2022 г. В обоих легких определяются участки уплотнения легочной ткани по типу консолидации, преимущественно периферического расположения. Просвет бронхов до 3-го порядка проходим, стенки бронхов уплотнены, не утолщены. Корни легких не расширены, структурные. Легочные артерии и их ветви не расширены. Артерио-бронхиальное соотношение не изменено. Увеличение внутригрудных лимфоузлов до 12 мм. Средостение структурное, не смещено. Сердце не увеличено. В полости перикарда жидкость толщиной слоя 9 мм. Грудная аорта не расширена. В плевральных полостях без патологических образований. Купол диафрагмы расположен обычно. Примерный объем выявленных изменений в лёгких: КТ 2-3.

По результатам эхокардиографии выявлен гиперкинетический вариант сократительной способности левого желудочка (ЛЖ), минимальный перикардальный выпот со стороны крыши правого предсердия (ПП) до 0,9 см, без признаков сдавления.

В условиях приемно-диагностического отделения 18.12.2022 г. проведен мультидисциплинарный врачебный консилиум для определения диагноза и тактики ведения пациентки.

Диагноз: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелого течения. Осложнение: Острая дыхательная недостаточность 2 ст. Сопутствующее: Беременность 39 недель. Отягощенный акушерский анамнез. Рубец на матке.

Учитывая доношенную беременность, рубец на матке после операции миомэктомии в 2019 г., тяжелое течение пневмонии с явлениями дыхательной недостаточности 2 степени, выставлены показания к оперативному родоразрешению в экстренном порядке. После осмотра анестезиолога-реаниматолога и оценки анестезиологических рисков пациентка транспортирована в операционную, где под интубационной анестезией проведено оперативное вмешательство: лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте по Гусакову. Извлечен живой плод женского пола весом 3100 г.

После оперативного вмешательства переведена в отделение реанимации, где продолжена респираторная поддержка (ИВЛ через оротрахеальную трубку с

медицинской седацией), антибактериальная терапия (эртапенем+левофлоксацин), противовирусная терапия (осельтамивир и умифеновир), утеротоническая и антикоагулянтная терапия (низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе), подавление лактации.

21.12.22 г. была экстубирована, переведена на неинвазивную ИВЛ в режиме высокопоточной кислородотерапии с потоком 60 л/мин. Получен положительный результат ПЦР на вирусы гриппа А и H1N1pdm09.

С 23.12.22 г. отмечалась отрицательная лабораторная динамика в виде нарастания лейкоцитоза до 17,46×10⁹/л, повышения уровня СРБ до 163,20 мг/л, в связи с чем была произведена коррекция антибактериальной терапии. Назначены имипенем+циластатин 500+500 мг через 6 часов и фосфомицин по 2,0 г через 8 часов с учетом скорости клубочковой фильтрации.

При бактериологическом исследовании мокроты от 26.12.22 г. получен рост: *Klebsiella pneumoniae* 1,0×10⁶ КОЕ/мл (бета-лактамаза расширенного спектра (+), карбапенемаза (+)). Выделенный штамм чувствителен к назначенной терапии. При исследовании коагулограммы определялся повышенный уровень Д-димера 3234,00 нг/мл.

К 29.12.2022 г. состояние пациентки улучшилось – температура тела снизилась до субфебрильных цифр, явления дыхательной недостаточности регрессировали, сатурация на атмосферном воздухе 90%. Пациентка переведена на инсуффляцию увлажненным

кислородом с потоком 1-3 л/мин. По лабораторным данным положительная динамика в виде снижения лейкоцитоза до $7,47 \times 10^9/\text{л}$, снижения СРБ до 40 мг/л. Сохранился повышенным Д-димер $3762,00 > \text{нг/мл}$, на фоне профилактических доз низкомолекулярного гепарина, остальные показатели коагулограммы в норме. В связи со стабилизацией состояния на долечивание переведена в отделение пульмонологии.

По данным МСКТ ОГК от 13.01.2023 г. и 20.01.2023 г. регистрировалась положительная динамика в виде уменьшения застойных изменений по малому кругу кровообращения, уменьшения количества жидкости в плевральных полостях с обеих сторон, уменьшения количества жидкости в полости перикарда. Снижение плотности ранее выявленных участков инфильтрации в правом и левом легком. Однако сохранился умеренно выраженный гидроперикард.

В отделении пульмонологии продолжена терапия антикоагулянтами, муколитиками и бронхолитиками, проведена деэскалация антибактериальной терапии, на 30 сутки переведена на пероральный прием левофлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в день.

В связи с сохранением умеренно выраженного гидроперикарда по данным МСКТ ОГК, повторно выполнена эхокардиография (ЭхоКГ): зарегистрировано снижение фракции выброса (ФВ) до 45% (Симпсон). Умеренный диффузный гипокинез стенок ЛЖ. Левое предсердие (ЛП) 3,7 см. Недостаточность митрального клапана 2 степени (V-25%), недостаточность трикуспидального клапана 1 степени. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 30 мм рт. ст. Определялся минимальный перикардиальный выпот: переднее эхосвободное пространство 0,3 см. По ЭКГ (20.01.2023): ритм синусовый с ЧСС 108, локальные нарушения в/желудочкового проведения, синдром преждевременной реполяризации желудочков. Уровень кардиоферментов (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа МВ, тропонин) в пределах нормы.

Учитывая значимое снижение ФВ по данным ЭхоКГ в динамике, появление диффузного гипокинеза стенок ЛЖ, была консультирована кардиологом. С учетом наличия этиологического фактора (перенесенная вирусная инфекция), изменений на ЭКГ, ЭхоКГ, заподозрен подострый миокардит, перикардит без признаков сдавления.

23.01.2023 г. проведен консилиум. Учитывая анамнестические данные, функционально-диагностические и лабораторные результаты, установлен диагноз: Острый вирусный постгриппозный миоперикардит. К терапии добавлены бета-блокаторы (бисопролол 2,5 мг), петлевые диуретики (фуросемид 40 мг), сГКС (преднизолон 20 мг в сутки внутрь).

Выполнено ЭхоКГ в динамике на 45 сутки госпитализации (от 31.01.2023 г.) – конечный диастолический размер ЛЖ 4,4 см (3,9-5,3 см), ФВ – 56% (Тейхольц). ФВ – 50% (Симпсон). ЛП 3,8×5,4 см (V 48 мл – не рас-

ширено). Систолическая функция ПЖ сохранена. Сохраняется ограниченный гипокинез передне-перегородочного сегмента межжелудочковой перегородки. Недостаточность митрального клапана 2 ст. (V-23%). Недостаточность трикуспидального клапана 1 ст. СДЛА 30 мм рт. ст. Минимальное переднее эхосвободное пространство 0,2-0,3 см. Нижняя полая вена 1,5 см, коллабирует достаточно.

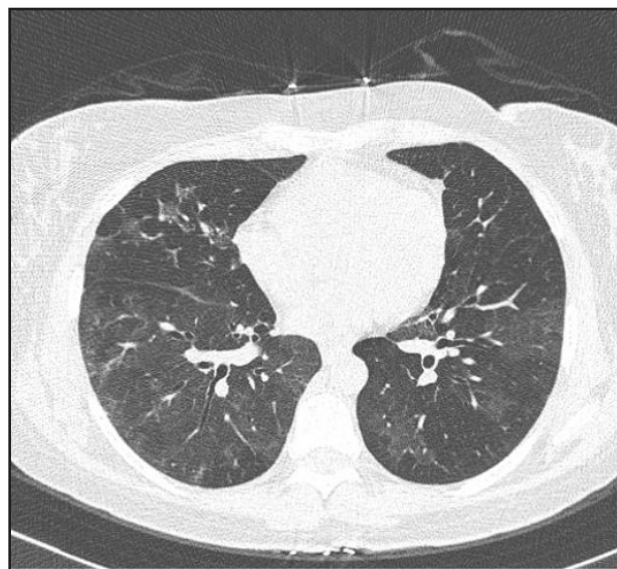


Рис. 2. МСКТ ОГК в динамике от 01.02.2023 г. (описание в тексте).

Перед выпиской проведено контрольное МСКТ ОГК от 01.02.2023 г. (рис. 2) – определяется положительная динамика в виде уменьшения объема и снижения плотности ранее выявленных изменений в легких, уменьшения выраженности ретикулярных изменений с частичным восстановлением пневматизации. Уменьшилось количество жидкости в полости перикарда. Жидкости в плевральных полостях нет.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 46 сутки. Рекомендовано продолжить терапию бета-блокаторами, преднизолоном в прежней дозе, добавлены ингибиторы АПФ, рекомендовано проведение МРТ сердца в условиях поликлиники Краевой клинической больницы, МСКТ контроль через 6 месяцев. Рекомендовано динамическое наблюдение в кабинете профилактики хронической сердечной недостаточности (ХСН). Назначен прием на 13.02.2023 г.

03.02.2023 г. проведено МРТ сердца с контрастированием гадолинием: МР-признаки расширения левых отделов сердца, небольшого количества жидкостного содержимого в полости перикарда; изменений миокарда ЛЖ неинфарктного генеза, что может соответствовать поствоспалительным изменениям миокарда ЛЖ (рис. 3).

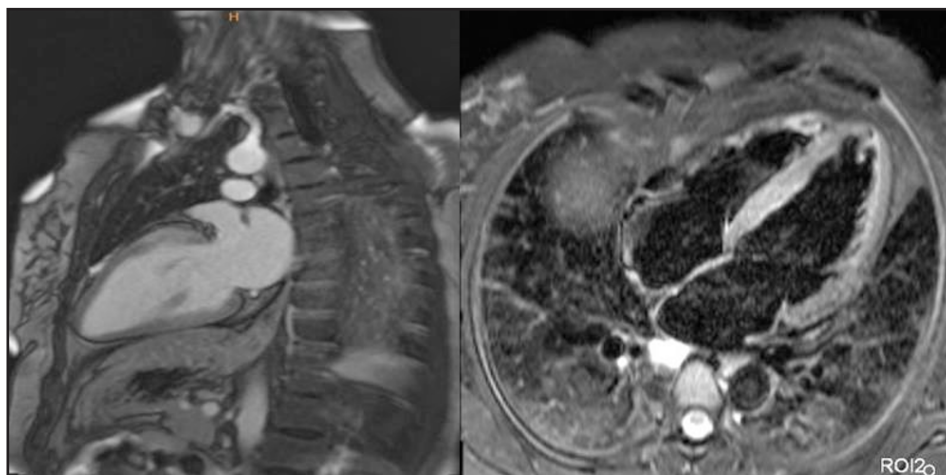


Рис. 3. МРТ сердца с гадолинием (описание в тексте).

13.02.2023 г. была осмотрена кардиологом кабинета профилактики ХСН. При самоконтроле АД в пределах 100-130/60-80 мм рт. ст. Эпизоды учащенного сердцебиения (до 90 уд/мин). Одышку при физических нагрузках отрицает.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови сохраняется анемия легкой степени, в остальном без отклонений. Обращает на себя внимание уровень СРБ до 16,00 мг/л. Даны рекомендации продолжить терапию назначенными ранее препаратами в прежних дозировках.

21.02.23 г. была повторно осмотрена кардиологом. С учетом удовлетворительного состояния, отсутствия новых жалоб, принято решение о снижении дозы преднизолона по 1 таблетке в неделю.

17.03.2023 г. пациентка вновь осмотрена кардиологом кабинета профилактики ХСН. Ангинозные боли отрицает. Одышку при физических нагрузках отрицает. АД в пределах 100-130/60-80 мм рт. ст. Эпизоды учащенного сердцебиения (при самоконтроле – до 90 уд/мин). Перебои в работе сердца отрицает. Отеки ног отрицает. Обмороков не было.

При лабораторном исследовании выявлен небольшой лейкоцитоз (лейкоциты $9,69 \times 10^9/\text{л}$) без сдвига лейкоцитарной формулы, СРБ – 5,50 мг/л

17.03.2023 г. проведено ЭхоКГ в динамике. Аорта обычная. Митральная недостаточность 1 ст. (V-18%). Полости сердца не увеличены. Межжелудочковая перегородка и задняя стенка ЛЖ не утолщены. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная. ФВ по Симпсону 58%. Участков гипокинезии не определяется. Недостаточность трикуспидального клапана 1 ст. СДЛА 30 мм рт. ст. Перикардального выпота нет.

Принято решение о дальнейшем снижении дозы

сГКС до полной отмены.

В настоящее время пациентка продолжает терапию: преднизолон 5 мг 1 таблетка в сутки, бисопролол 2,5 мг 1 раз в день, эналаприл 2,5 мг 2 раза в день. На фоне терапии чувствует себя хорошо, продолжает наблюдаться в кабинете профилактики ХСН Краевой клинической больницы. При очередном осмотре кардиолога планируется проведение ЭхоКГ, ЭКГ, биохимических исследований, в том числе NTproBNP.

Заключение

Приведенный клинический пример демонстрирует благоприятный исход вирусного миоперикардита, быстрый регресс признаков сердечной недостаточности на фоне проводимой комплексной терапии: сочетание стандартной терапии ХСН с ИСТ (сГКС). В данном случае диагноз миокардита был установлен до проведения МРТ сердца и не потребовал проведения ЭМБ. Подключение ИСТ (сГКС) было произведено на фоне стихания инфекционного процесса, что явилось патогенетически обоснованным, обеспечило безопасность терапии и её успех. Описанный нами клинический случай демонстрирует важность клинического этапа диагностики миокардита, а также демонстрирует возможность успешного применения ГКС в отсутствие данных ЭМБ.

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. Ziegler T., Mamahit A., Cox N.J. 65 years of influenza surveillance by a World Health Organization-coordinated

global network // *Influenza Other Respir. Viruses*. 2018. Vol.12, Iss.5. P.558–565. <https://doi.org/10.1111/irv.12570>

2. Чихирева Л.Н., Чихирев О.А., Пикин Д.А., Бычкова О.П., Черкашов А.М., Беленков Ю.Н. Миоперикардит как позднее проявление вероятного COVID-19 // *Кардиология*. 2020. Т.60, №8. С.27–32. EDN: DNHKTК. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1232>

3. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? // *Eur. Heart J.* 2020; Vol.41, Iss.22. Article number: 2123. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa392>

4. Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Моисеева О.М., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г., Жиров И.В., Благова О.В., Привалова Е.В., Габрусенко С.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Гиляревский С.Р., Дупляков Д.В., Зайратьянц О.В., Каратеев Д.Е., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Кочетов А.Г., Лопатин Ю.М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т.26, №11. С.136–182. EDN: SWZXVO. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4790>

5. Ощепкова О.Б., Цибульский Н.А., Фролова Э.Б., Рудницкая Л.А. Вирусный миокардит в практике кардиолога // *Вестник современной клинической медицины*. 2019. Т.12, №4. С.68–74. EDN: UJGXWC. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(4\).68-74](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(4).68-74)

6. Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу) // *Российский кардиологический журнал*. 2014. №5. С.13–22. EDN: SDVHRD. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-13-22>

7. Radovanovic M., Petrovic M., Barsoum M.K., Nordstrom C.W., Calvin A.D., Dumic I., Jevtic D., Hanna R.D. Influenza Myopericarditis and Pericarditis: A Literature Review // *J. Clin. Med.* 2022. Vol.11, Iss.14. Article number: 4123. <https://doi.org/10.3390/jcm11144123>

8. Благова О.В., Моисеева О.М., Палеев Ф.Н. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения миокардитов (по материалам обсуждения Российских национальных рекомендаций) // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т.26, №11. С.9–15. EDN: EVONWE. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4655>

9. Майрина С.В., Титов В.А., Митрофанова Л.Б., Павлова Е.С., Борцова М.А., Семенов А.П., Моисеева О.М. Анализ эффективности иммуносупрессивной терапии лимфоцитарного миокардита по данным реальной клинической практики // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т.26, №11. С.58–65. EDN: KMCFUW. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4696>

10. Благова О.В., Недоступ А.В., Седов В.П., Зайцев А.Ю., Новосадов В.М., Коган Е.А. Эффективность базисной терапии миокардита в зависимости от метода его диагностики (с применением биопсии миокарда или без нее) // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т.20, №3. С.22–32. EDN: SWDTFE. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2637>

11. Митрофанова Л.Б., Гальковский Б.Э., Данилова И.А., Лебедев Д. С. Целесообразность проведения эндомикардиальной биопсии в диагностике патологии сердца у детей и взрослых // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т.26, №11. С.44–57. EDN: POEGFO. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4710>

12. Благова О.В., Сулимов В.А., Недоступ А.В., Коган Е.А. Опыт проведения биопсии миокарда в терапевтической клинике: отбор пациентов, непосредственные результаты, значение в выборе тактики лечения // *Российский кардиологический журнал*. 2015. Т.20, №5. С.82–92. EDN: TWQVVZ. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-5-82-92>

REFERENCES

1. Ziegler T., Mamahit A., Cox N.J. 65 years of influenza surveillance by a World Health Organization-coordinated global network. *Influenza Other Respir. Viruses* 2018; 12(5):558–565. <https://doi.org/10.1111/irv.12570>. PMID: 29727518; PMCID: PMC6086847.

2. Chikhireva L.N., Chikhirev O.A., Pikin D.A., Bychkova O.P., Cherkashov A.M., Belenkov Yu.N. [Myopericarditis as a late manifestation of the probable COVID-19]. *Kardiologiya* 2020; 60(8):27–32 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.8.n1232>

3. Zhou R. Does SARS-CoV-2 cause viral myocarditis in COVID-19 patients? *Eur. Heart J.* 2020; 41(22):2123. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa392>. PMID: 32363381; PMCID: PMC7197576.

4. Arutyunov G.P., Paleev F.N., Moiseeva O.M., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G., Zhirov I.V., Blagova O.V., Privalova E.V., Gabrusenko S.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Duplyakov D.V., Zairatians O.V., Karateev D.E., Koziołova N.A., Kosmacheva E.D., Kochetov A.G., Lopatin Yu.M., Melekhov A.V., Mitrofanova L.B., Narusov O.Yu., Nasonova S.N., Nedostup A.V., Nikulina S.Yu., Orlova Y.A., Poteshkina N.G., Rebrov A.P., Saidova M.A., Sedov V.P., Sinitsyn V.E., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitsky V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko S.N., Usov V.Yu., Famin I.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Shostak N.A. [2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(11):4790 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4790>

5. Oschepkova O.B., Tsybulkin N.A., Frolova E.B., Rudnitskaya L.A. [Viral myocarditis in cardiologist practice].

The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine 2019; 12(4):68–74 (in Russian).
[https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12\(4\).68-74](https://doi.org/10.20969/VSKM.2019.12(4).68-74)

6. Blagova O.V., Nedostup A.V. [Contemporary masks of the myocarditis (from clinical signs to diagnosis)]. *Russian Journal of Cardiology* 2014; (5):13–22 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-5-13-22>

7. Radovanovic M., Petrovic M., Barsoum M.K., Nordstrom C.W., Calvin A.D., Dumic I., Jevtic D., Hanna R.D. Influenza Myopericarditis and Pericarditis: A Literature Review. *J. Clin. Med.* 2022; 11(14):4123. <https://doi.org/10.3390/jcm11144123>. PMID: 35887887; PMCID: PMC9316162.

8. Blagova O.V., Moiseeva O.M., Paleev F.N. [Controversial and open issues of diagnosis and treatment of myocarditis (based on the discussion of Russian national recommendations)]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(11):4655. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4655>

9. Mairina S.V., Titov V.A., Mitrofanova L.B., Pavlova E.S., Bortsova M.A., Semenov A.P., Moiseeva O.M. [Effectiveness of immunosuppressive therapy for lymphocytic myocarditis according: data from actual clinical practice]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(11):4696 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4696>

10. Blagova O.V., Nedostup A.V., Sedov V.P., Zaitsev A.Yu., Novosadov V.M., Kogan E.A. [Effectiveness of myocarditis therapy depending on the diagnosis approach (with or without myocardial biopsy)]. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20(3):2637 (in Russian) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2637>

11. Mitrofanova L.B., Galkovsky B.E., Danilova I.A., Lebedev D.S. [Rationale for endomyocardial biopsy in the diagnosis of heart disease in children and adults]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(11):4710 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4710>

12. Blagova O.V., Sulimov V.A., Nedostup A.V., Kogan E.A. [Myocardial biopsy in general care clinic: patients selection, the results, significance for treatment strategy]. *Russian Journal of Cardiology* 2015; (5):82–92 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-5-82-92>

Информация об авторах:

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: demko64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Author information:

Irina V. Demko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: demko64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: angelina-maria@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: angelina-maria@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>

Марина Геннадьевна Мамаева, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>

Marina G. Mamaeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4632-8960>

Наталья Владимировна Гордеева, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: natagorday@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>

Анна Борисовна Кацер, ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lesmotsfors@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>

Юрий Игоревич Абрамов, ординатор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: yuriyab1997@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>

Natalya V. Gordeeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: natagorday@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-8349>

Anna B. Katser, Resident, Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: lesmotsfors@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6649-8900>

Yuri I. Abramov, Resident, Department of Outpatient Therapy and General Practice with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: yuriyab1997@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9937-1025>

Поступила 11.04.2023
Принята к печати 24.04.2023

Received April 11, 2023
Accepted April 24, 2023

УДК 616.71-007.234:616.24-008.811.6-036.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-135-146

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И ОСТЕОПОРОЗ: СОВРЕ- МЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В.И.Павленко, Ю.Ю.Щегорцова, А.А.Бакина

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Важной характеристикой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является развитие системного воспаления с вовлечением ряда органов и тканей с реализацией патофизиологических механизмов. Одним из наиболее серьезных и социально значимых системных проявлений ХОБЛ является остеопороз (ОП), который лимитирует социальную активность не только пациента, но и членов его семьи, а также приводит к большим материальным затратам в области здравоохранения и высокому уровню нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность. **Цель.** Произвести обзор литературы по данным зарубежных и отечественных исследований о распространенности остеопенического синдрома и клиническом значении ОП у пациентов с ХОБЛ и патогенетических механизмах пульмоногенного ОП. **Материалы и методы.** В обзоре обобщены данные литературных источников, опубликованных, преимущественно, за последние пять лет в PubMed и eLibrary. По необходимости были включены и более ранние публикации. **Результаты.** По данным разных авторов, частота встречаемости остеопенического синдрома у пациентов с ХОБЛ варьирует от 60 до 86,7%, и степень потери минеральной плотности костной ткани пропорциональна тяжести заболевания. Частота возникновения компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра у больных ХОБЛ выше, чем у лиц без ХОБЛ. На сегодняшний день определяющая роль в патогенезе ОП при ХОБЛ отводится цитокинам. В тоже время исследования ограничены лишь значимостью цитокинов раннего ответа (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли-альфа). Имеются лишь единичные исследования о роли адипокинов в ремоделировании костной ткани при ХОБЛ. **Заключение.** Для более глубокого понимания механизмов регулирования костного обмена цитокинами и другими иммунными факторами при ХОБЛ необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: ХОБЛ, остеопенический синдром, патофизиологические механизмы остеопороза.

MODERN DATA ON A COMBINATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OSTEOPOROSIS

V.I.Pavlenko, Y.Y.Schegortsova, A.A.Bakina

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

SUMMARY. Introduction. The development of systemic inflammation involving a number of organs and tissues with the implementation of pathophysiological mechanisms is an important characteristic of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Osteoporosis is one of the most serious and socially significant manifestation of the systemic effects of COPD. Osteoporosis limits the social activity of the patient and his family members, leads to high material costs and a high level of disability and mortality. **Aim.** To study the data of foreign and Russian studies on the prevalence of osteopenia, pathogenic mechanisms of development and the clinical meaning of osteoporosis in COPD. **Materials and methods.** The review includes literature data published mainly over the past five years in PubMed and eLibrary. Earlier publications were included in the review if necessary. **Results.** According to different authors, osteopenia occurs in 60-86.7% of patients

Контактная информация

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; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: amurvip@front.ru

Correspondence should be addressed to

Valentina I. Pavlenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: amurvip@front.ru

Для цитирования:

Павленко В.И., Щегорцова Ю.Ю., Бакина А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и остеопороз: современное состояние проблемы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.135–146. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-135-146

For citation:

Pavlenko V.I., Schegortsova Y.Y., Bakina A.A. Modern data on a combination of chronic obstructive pulmonary disease and osteoporosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):135–146. (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-135-146

with COPD. The degree of loss of mineral density of bones is proportional to the severity of COPD. Compression fractures of the spine and fractures of femoral neck are found in patients with COPD more often than in patients without COPD. Cytokines have a crucial role in the pathogenesis of the formation of osteoporosis in COPD. At the same time, studies are limited only by the significance of early response cytokines (interleukins 1 and 6, tumor necrosis factor- α). There are only single studies on the role of adipokines in bone remodeling with COPD. **Conclusion.** Further studies must be carried out for a deeper understanding of the mechanisms of regulating bone metabolism by cytokines and other immune factors in COPD.

Key words: COPD, osteopenia, pathogenic mechanisms of osteoporosis.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по-прежнему остается серьезной проблемой для отечественного и мирового здравоохранения из-за широкой распространенности, сокращения продолжительности и снижения качества жизни, значительного экономического ущерба, который возникает из-за временной и постоянной утраты трудоспособности самой активной части населения [1].

Важной характеристикой ХОБЛ является развитие системного воспаления с вовлечением ряда органов и тканей с реализацией разнообразных патофизиологических механизмов. Какими бы ни были эти общие патогенетические механизмы, ясно одно: сердечно-сосудистые заболевания [2], почечная дисфункция [3] остеопороз (ОП) [4], метаболические нарушения [5] и ряд других «внелегочных» проявлений ХОБЛ связаны с наличием хронического системного воспаления. Одним из наиболее серьезных и социально значимых системных проявлений ХОБЛ является ОП, который лимитирует социальную активность не только пациента, но и членов его семьи, а также приводит к большим материальным затратам в области здравоохранения и высокому уровню нетрудоспособности, включая инвалидность и смертность [6]. Следует отметить, что ОП у больных ХОБЛ часто не диагностируется, так как развивается постепенно и в течение долгого времени остается бессимптомным, а внимание врачей обращено на респираторную симптоматику и функциональные показатели. Тем не менее, ОП с возможными переломами является важной проблемой для пациентов с ХОБЛ, а выявление остеопений на начальных стадиях позволяет принять превентивные меры и снизить риск переломов.

Эпидемиологические исследования наглядно показали, что ОП является очень распространенным явлением у больных ХОБЛ, а степень потери минеральной плотности костной ткани (МПКТ) пропорциональна тяжести заболевания. Результаты метаанализа, проведенного A.N.Bitur et al. (общее количество больных во всех обследованиях составило 3815 человек, из них мужчин – 69,67%) свидетельствуют, что доля больных ХОБЛ с ОП варьировала от 14 до 66,6% [7]. По данным репрезентативного поперечного обследования NHANESIII, ОП обнаружился у 33% женщин и 11% мужчин с тяжелой ХОБЛ, что чаще, чем среди здоровых лиц [8]. По данным некоторых отечественных авторов, частота встречаемости ОП при ХОБЛ варьирует от 60,0 до 86,7%, [9, 10], причем по мере прогрессирования ле-

гочной патологии ОП выявляется чаще [11]. Особенно высокой оказалась частота ОП у больных с терминальной стадией легочной патологии (в том числе ХОБЛ), являющихся кандидатами для трансплантации легких [12]. При этом, МПКТ позвоночника и бедра в сопоставимых возрастных группах была снижена как до трансплантации, так и после нее.

У больных ХОБЛ ОП наблюдается чаще в 2-5 раз, чем у лиц без обструкции дыхательных путей того же возраста [13, 14], и наличие ХОБЛ является одним из параметров, увеличивающих этот риск почти в 4 раза [15]. В сравнительных исследованиях было продемонстрировано, что частота ОП и остеопении у пациентов с ХОБЛ выше, чем при других легочных заболеваниях, таких как бронхиальная астма, идиопатический легочный фиброз, первичная легочная гипертензия [16].

Этиология ОП у пациентов с ХОБЛ остается недостаточно изученной, но несколько факторов в значительной степени соответствуют снижению плотности костной ткани при ХОБЛ, включая пожилой возраст, женский пол, индекс массы тела (ИМТ), курение и тяжесть заболевания.

В исследовании, проведенном M.S.Jeeyavudeen et al. [17], в котором участвовали лица мужского пола с ХОБЛ (n=67) в возрасте 40-70 лет, посещающие респираторную амбулаторную клинику в больнице третичного звена в течение 2 лет показано, что ОП присутствовал в 61% и остеопения в 33% случаев, что было выше по сравнению с контрольной группой. Оценка метаболических параметров включала исследование кальция, альбумина, щелочной фосфатазы, фосфора, паратгормона, креатинина, 25-гидрокситамина D и тестостерона. При регрессионном моделировании наблюдалась тенденция к ухудшению состояния костей с преклонным возрастом, низким ИМТ, низким объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и дефицитом тестостерона. Авторы пришли к выводу, что у лиц с ХОБЛ значительно более высокая распространенность ОП и остеопении (практически вдвое), чем у населения в целом, при этом значительное число пациентов демонстрирует, по крайней мере, один параметр неблагоприятного метаболического состояния костей и оценка МПКТ должна быть частью комплексного обследования пациентов с ХОБЛ.

Согласно данным перекрестного исследования, которое проводилось в отделении респираторной медицины BSMMU с марта 2018 по март 2019 года,

распространенность ОП у пациентов с ХОБЛ составляет 29,1%, остеопения у 50% и нормальная МПКТ у 20,9%, большинство из этих пациентов принадлежали к возрастной группе 51-60 лет, имелись гендерные отличия – преобладали мужчины (в соотношении 3,5:1), частота встречаемости ОП и остеопении увеличивалась с тяжестью ХОБЛ [18].

В проспективном исследовании, проведенном B.Yormaz et al. [11], проанализированы показатели МПКТ поясничных позвонков и шейки бедренной кости у больных ХОБЛ мужчин с эмфиземой (n=43) и фенотипом хронического бронхита (n=51), оценена связь между выраженностью эмфиземы по данным компьютерной томографии высокого разрешения и ОП. Установлено, что ОП был обнаружен в 60,47% случаев у пациентов с ХОБЛ и эмфиземой, и у 17,65% больных ХОБЛ и бронхитом. Остеопения была выявлена, соответственно, у 27,91 и 41,18% пациентов в указанных группах. Была обнаружена отрицательная корреляция между выраженностью эмфиземы и Т-критерием (отношение полученного значения плотности кости к среднестатистическому (норма) показателю) и положительная корреляция между ИМТ и Т-критерием у пациентов с ОП. Увеличение балла по шкале эмфиземы на одну единицу достоверно увеличивало риск ОП на 6%.

J.Gonzalez et al. [19] изучили связь между различными подтипами эмфиземы и риском низкой МПКТ у 153 активных или бывших курильщиков с ХОБЛ и без нее. Объектами исследования были мужчины в возрасте 50 лет и старше, и женщины в постменопаузе с историей курения ≥ 10 лет. Согласно результатам двойной рентгеновской абсорбциометрии 38 пациентов (24,8%) имели нормальную МПКТ и 115 (75,2%) – низкую МПКТ, в том числе среди последних 78 (60%) пациентов с остеопенией и 37 (24,2%) с ОП. Пациенты с низкой МПКТ, как правило, были женщинами (50,9% против 26,3% мужчин, $p=0,008$) с более низким ИМТ (26,4 кг/м² против 29,7 кг/м², $p<0,001$). Были установлены различия между подтипами эмфиземы с центрилобулярной, отдельно (31,3% при низкой МПКТ против 7,9% при нормальной МПКТ) или в сочетании с парасептальной (30,4% при низкой МПКТ против 13,2% при нормальной МПКТ). Кроме того, эмфизема была более тяжелой в группе пациентов с низким МПКТ. Наиболее важным и новым результатом проведенного исследования в популяции активных или бывших курильщиков является то, что наличие специфического фенотипа эмфиземы (центрилобулярной) и низкий ИМТ были лучшими предикторами наличия низкой МПКТ при денситометрии кости. Но самое главное, что эта связь не зависела от наиболее распространенных факторов риска низкой МПКТ, а также от наличия и степени обструкции воздушного потока. Предполагается, что хроническое воспаление является общим патогенетическим звеном между разрушением паренхимы легких и потерей костной массы.

Установлена связь между выраженностью центрально-дольковой эмфиземы и низкой МПКТ [19].

Проанализировав данные двойной рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника у 84 стабильных пациентов с ХОБЛ, N.Nayyar et al. [20] определили, что вероятность низкой МПКТ у больных ХОБЛ была в 15,48 раз выше, чем у здоровых людей. В другом исследовании низкая МПКТ ассоциировалась с тяжестью и неблагоприятным прогнозом заболевания [21].

Изменения, характерные для бронхолегочной системы курильщиков, были связаны с заболеваемостью и смертностью от остеопоротического перелома, вызванного ХОБЛ [22]. Деформация трахеи, опосредованная курением, и эмфизема увеличили снижение МПКТ [23]. Эти данные указывают на необходимость определения костной массы у пациентов с ХОБЛ, особенно у курильщиков.

Следует отметить, что связь с такими факторами, как ОФВ₁, курение табака, отсутствие физической активности и терапия ингаляционными кортикостероидами (иГКС), все еще остается нерешенной проблемой.

На сегодняшний день исследования, изучающие влияние иГКС на костную ткань в популяциях, включая пациентов с ХОБЛ, показывают противоречивые результаты. В Кокрановском систематическом обзоре, включившем только рандомизированные исследования небольшой продолжительности у больных бронхиальной астмой и легкой тяжестью течения ХОБЛ, эффект иГКС не был доказан [24]. Согласно данным метаанализа, объединившего не только рандомизированные клинические исследования, но и наблюдательные, риск переломов увеличивался на 9% с каждым повышением дозы иГКС на 500 мкг в эквиваленте беклометазона [25]. В многоцентровом Европейском когортном исследовании (ECRHS III) изучена взаимосвязь между приемом иГКС и диагнозом ОП у 245 пациентов в возрасте старше 55 лет, которые использовали иГКС 12 и более месяцев. В результате исследования какой-либо значимой связи между длительным применением иГКС и самостоятельным диагнозом ОП у пациентов в возрасте >55 лет не выявлено [26].

Известно, что длительная терапия системными глюкокортикостероидами признана сильным и независимым фактором снижения уровня МПКТ и повышенного риска переломов [27]. Следует отметить, что число пациентов с ХОБЛ, длительно принимающих пероральные глюкокортикостероиды (три месяца и более), в настоящее время невелико. Показания к их назначению четко регламентированы национальными и международными рекомендациями.

Вероятность развития ОП увеличивается при применении частых коротких курсов пероральных глюкокортикостероидов. В исследовании P.W.Sullivan et al. [28] показано, что 4 курса и более в течение года достоверно повышали риск нежелательных явлений такой терапии в 1,29 раза.

Клиническое значение ОП определяется в первую очередь риском развития переломов костей скелета. Как показывают исследования, у пациентов с ХОБЛ и ОП достоверно выше, чем у здоровых людей, частота компрессионных переломов позвоночника, большая частота госпитализаций, длительность пребывания в стационаре, более высокий уровень смертности и повышенный риск смерти в последующие два года (50% против 32,1%) [29].

В ретроспективном популяционном 4-летнем когортном исследовании с использованием сопоставленного анализа данных случай-контроль из тайваньской базы данных продольного медицинского страхования за 2005 год (LHID2005) оценен риск переломов шейки бедра (ШБ) среди пациентов с ХОБЛ. Исследуемая когорта включала 16239 больных ХОБЛ, контрольная – 48717 пациентов без ХОБЛ. Согласно полученным данным, у пациентов с ХОБЛ риск развития перелома ШБ в 1,57 раза выше [30].

В большом исследовании первичной медицинской помощи в Великобритании, проведенном J.Hippisley-Cox & C.Coupland показано, что при ХОБЛ риск переломов проксимального отдела бедренной кости возрастал в 1,23 раза у женщин и в 1,34 раза у мужчин [31]. Риск остеопоротических переломов бедра, оцениваемый по методике FRAX (Fracture Risk Assessment Tool – инструмент оценки риска переломов), ассоциируется с тяжестью ХОБЛ, прогностическими характеристиками [12], выраженностью системного воспаления и возрастает даже у больных, никогда не получавших пероральных глюкокортикостероидов [32]. В другом исследовании не выявлено взаимосвязи между распространенностью морфометрических переломов позвонков с тяжестью заболевания и прогнозом [21].

Данные обсервационного исследования «случай-контроль» в когорте EpiChron, проведенного в Арагоне (Испания), показали, что в течение 5 лет наблюдения в группе пациентов с ХОБЛ в возрасте старше 40 лет перелом ШБ был зарегистрирован в 1,7% случаев без различий с контрольной группой. При этом была установлена независимая связь между использованием ингаляционных антихолинергических средств и риском перелома ШБ [33], что, конечно, требует дальнейшего изучения. Связь между обострением ХОБЛ и риском переломов ШБ у больных с ХОБЛ изучена в ретроспективном исследовании «случай-контроль», проведенном Корейской национальной службой медицинского страхования. В ходе исследования обнаружено, что у пациентов с обострением ХОБЛ риск перелома бедра был в 2,5 раза выше независимо от факта применения системных глюкокортикостероидов и основного заболевания. Риск перелома ШБ достоверно повышался, если за год до его возникновения имел место хотя бы один эпизод обострения [34].

Клиническое значение вертебральных переломов у больных ХОБЛ заключается в ухудшении функцио-

нальной способности легких вследствие наличия болевого синдрома, а также прогрессирующего кифоза грудного отдела позвоночника с последующими рестриктивными нарушениями дыхания [4]. Необходимо подчеркнуть, что МПКТ – ненадежный предиктор переломов. Последние могут развиваться не только при низкой плотности костной ткани, соответствующей ОП, но и при более высоких ее показателях. Так, в исследовании L.Graat-Verboom et al. [35] переломы позвонков диагностированы у 36,5% больных, но только у 23,6% уровень МПКТ соответствовал критериям остеопороза (Т-критерий $\leq -2,5$ стандартного отклонения). По данным обследования 136 японских мужчин с ХОБЛ, проведенного R. Watanabe et al. [36], у 79,4% обследованных в анамнезе значились переломы позвонков, в том числе множественные и тяжелые – 2-й (у 56,6%) или 3-й (18,4%) степени. Однако ОП, по данным денситометрии, был подтвержден только у 38,8% участников. В ходе проведенного исследования было определено, что по мере прогрессирования стадии ХОБЛ показатели МПКТ по Z-критерию (отношение плотности кости к возрастной норме) всех локализаций прогрессирующее снижались.

Этиопатогенетические механизмы развития остеопенического синдрома при ХОБЛ в настоящее время активно исследуются и анализируются учеными многих стран. Помимо общих факторов риска (возраст, табакокурение, низкая физическая активность, низкий ИМТ, терапия глюкокортикостероидами, дефицит витамина D, гипомобильность) ведущую роль в патогенезе ОП при ХОБЛ играет дисбаланс в продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, который является следствием хронического воспаления, оксидативного стресса, нарастающей тканевой гипоксии и гиперкапнии.

Костная ткань содержит специализированную систему клеток, происходящих из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток: остеобласты и остеоциты, а также клетки гемопоэтического происхождения – остеокласты [37]. Нарушение баланса активности данных клеток является центральным звеном патогенеза ОП. Ключевую роль в ремоделировании костной ткани играют система RANK/RANKL/OPG [38], сигнальный путь Wnt/ β -катенин и другие сигнальные молекулы [39]. Известно, что активность и выработка RANKL и OPG регулируются гормонами и веществами с гормоноподобным действием, различными цитокинами (фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), интерлейкины (IL)-1,6,8,17 и др.), большим количеством факторов роста, рядом ферментов, полипептидов. Воздействие цитокинов на костную ткань может быть прямым – путем стимуляции остеокластогенеза, и косвенным – путем индукции синтеза друг друга, изменения секреции матриксных металлопротеиназ (ММП), лептина, адипонектина и других гормонов, а также потенцирования экспрессии RANKL.

В ряде исследований показано, что патогенез ОП при ХОБЛ связан с нарушением процессов костного ремоделирования именно под воздействием ряда провоспалительных цитокинов «раннего ответа» – IL-1,6 и TNF α , принимающих участие в костной резорбции [40, 41], при этом стоит отметить, что их концентрация может быть повышена даже при стабильном течении ХОБЛ [42]. Эти и другие цитокины (включая IL-11 и моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) могут обеспечивать связь между воспалительным процессом в бронхолегочной системе и костным ремоделированием, и способствовать потере костной ткани. Установлена способность TNF α повышать экспрессию рецептора активатора нуклеарного фактора каппа-B (NF- κ B), что может приводить к дисбалансу в системе OPG / лигандрецептора активатора NF- κ B и усиливать процессы резорбции костной ткани в том числе и при легочной патологии [43].

B.Liang & Y.Feng [44] изучили связь МПКТ с маркерами системного воспаления (С-реактивный белок, TNF α и IL-6) у пациентов с клинически стабильной ХОБЛ и установили, что наличие системного воспаления было связано с большей вероятностью низкой МПКТ, а многомерный логистический регрессионный анализ показал, что TNF α и IL-6 были независимыми предикторами низкой МПКТ.

Имеются данные, что уровни RANKL, OPG и отношение RANKL/OPG у пациентов с ХОБЛ и ОП выше, чем у лиц с нормальной МПКТ, и МПКТ поясничного отдела позвоночника и ШБ отрицательно коррелирует с уровнем RANKL и отношением RANKL/OPG [45]. Известно, что передача сигналов Wnt/ β -катенином, контролирующим остеобластогенез, снижена при ХОБЛ [46].

Важную роль в обмене клеточного матрикса, формировании и ремоделировании костной ткани играют ММП и их тканевые ингибиторы (ТИМП) [47]. ММП – ферменты, секретируемые разными типами клеток во внеклеточное пространство и способные расщеплять компоненты межклеточного матрикса, которые обеспечивают механические свойства ткани: эластин, фибронектин, протеогликаны, коллагены разных типов и их дериваты. ТИМП экспрессируются в легочной ткани на начальных стадиях развития легких и на протяжении всей жизни организма. Посредством регуляции активности ММП ТИМП косвенно регулируют ремоделирование внеклеточного матрикса, а также клеточную сигнализацию через молекулы внеклеточного матрикса. В расщеплении костного матрикса наибольшую роль из всех ММП остеокластов отводят ММП-9, а ТИМП-1, наоборот, предотвращает его [48]. Соотношение «ММП-9/ТИМП-1» считается биомаркером деструкции/динамического восстановления легочной ткани [49].

В ряде исследований показано, что ММП и ТИМП были вовлечены в патогенез ХОБЛ. Есть данные, что при ХОБЛ нарушается регуляция сети ММП/ТИМП,

главным образом ММП-9, как на местном (легочном), так и на системном уровнях [50]. С.Е.Bolton et al. [51] изучили содержание ММП-9 и ТИМП-1,2 в сыворотке крови у 70 стабильных пациентов ХОБЛ и изучили их взаимосвязь с МПКТ. Было установлено, что уровень ММП-9 в группе больных ХОБЛ был достоверно выше, чем в группе здоровых лиц, тогда как уровни ТИМП-1 и 2 не отличались. При изучении взаимосвязи между ММП-9, ТИМП-1 и статусом МПКТ ученые пришли к выводу, что увеличение циркулирующей ММП-9 у больных ХОБЛ было связано с наличием ОП, а не с функцией легких.

Повышение уровня ММП-9 и соотношения ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ выявлено и в исследовании P.F.Zhang et al. [45]. Кроме того, было установлено, что значения ОФВ1 и МПКТ поясничного отдела позвоночника и ШБ отрицательно коррелируют с уровнем ММП-9, уровнем RANKL в сыворотке крови. Авторы предполагают, что ММП-9, TNF α и система RANK/RANKL/OPG могут взаимодействовать в патогенезе ОП у больных ХОБЛ.

Исследование, проведенное Z.Navratilova et al. [52] представило дополнительные доказательства повышения уровней ММП-1,3,7,8,9 и ТИМП-1 в сыворотке крови при ХОБЛ и впервые продемонстрировало повышение уровня циркулирующих ММП-2,3 и ТИМП-4. Уровни ММП-1,8,9 и ТИМП-1,4 в сыворотке у некурящих пациентов с ХОБЛ были достоверно выше, чем у некурящих лиц в контрольной группе. Учеными установлена взаимосвязь между уровнями ММП-1,8,9 в сыворотке крови и стадией GOLD, что требует подтверждения в расширенной когорте пациентов.

Известно, что в процессе остеогенеза важную роль играют адипокины (лептин, адипонектин, резистин, висфатин, апелин и др.) – биологически активные вещества, секретируемые жировой тканью. В тоже время роль жировой ткани в патогенезе ОП при ХОБЛ недостаточно изучена, но абдоминально-висцеральная жировая ткань может служить дополнительным источником системного воспаления и влиять на костную массу самостоятельно или опосредованно через продукцию адипокинов. Однако на сегодняшний день этот вопрос остается открытым. Адипокины, в частности лептин, в норме стимулирует костное формирование, действуя на костномозговые клетки, увеличивая количество остеобластов. Кроме того, он ингибирует остеокластогенез, повышая продукцию OPG. Е.А.Кочеткова и соавт. [53] изучили взаимосвязь между уровнем лептина, адипонектина в сыворотке крови у больных ХОБЛ и выявили снижение уровня лептина и повышение уровня адипонектина только у пациентов с тяжелой и очень тяжелой степенью обструкции. Значения лептина прямо коррелируют с МПКТ в ШБ и поясничном отделе (L1-L4) позвоночника (соответственно, $r=0,66$, $p<0,001$; $r=0,49$, $p<0,05$), тогда как адипонектин имеет негативную связь (ШБ: $r=-0,43$, $p<0,05$; позвоночник: $r=-0,49$, $p<0,001$). Результаты исследова-

ния G.A.Fountoulis et al. [54] показали, что МПКТ поясничного отдела позвоночника зависит от уровня лептина и не коррелирует с адипонектином.

Влияние резистина на костное ремоделирование остается менее изученным и противоречивым. Установлена значительная обратная корреляция между уровнем сывороточного резистина и МПКТ поясничного отдела у мужчин среднего возраста [53]. Напротив, S.F.Vondracek et al. [55] не нашли какой-либо связи между уровнем резистина и МПКТ поясничного отдела позвоночника у мужчин с тяжелой ХОБЛ. При этом авторами была установлена ассоциация между уровнями резистина и экспрессией рецепторов TNF α типа I и II.

Таким образом, анализ литературы показал высокую частоту остеопенического синдрома и остеопоротических переломов у больных ХОБЛ. Результаты проведенных в последние годы исследований суще-

ственно расширили представление о роли цитокинов патогенезе ОП при ХОБЛ. Однако не все аспекты пульмоногенного ОП изучены достаточно полно. Поэтому для более глубокого понимания механизмов регулирования костного обмена цитокинами и другими иммунными факторами при ХОБЛ необходимы дальнейшие исследования.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

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 (2021 Report). URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
2. Павленко В.И., Колосов В.П., Нарышкина С.В. Особенности коморбидного течения, прогнозирование и лечение хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Благовещенск, 2014. 260 с. EDN: TMAZRL. ISBN: 978-5-905864-07-0
3. Бакина А.А., Павленко В.И. Хроническая болезнь почек как проявление коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.69. С.115–122. EDN: PHBGRD. https://doi.org/10.12737/article_5b985be86b47a1.51078145
4. Баранова И.А., Сулейманова А.К. Остеопороз и низкоэнергетические переломы у пациентов пульмонологического профиля: фокус на хроническую обструктивную болезнь легких // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т.16, №19. С.52–57. EDN: NUYAAY. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-19-52-57>
5. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Ожирение, метаболические нарушения и артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: современные представления о коморбидности (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.59. С.109–118. EDN: VPIBQX. <https://cfdp.elpub.ru/jour/article/view/910>
6. Закроева А.Г., Бабалян В.Н., Габдулина Г.Х., Лобанченко О.В., Ершова О.Б., Исаева С.М., Исаева Б.Г., Исмаилов С.И., Аббасхужаева Л.С., Алиханова Н.М., Казак В.И., Цагарели М.З., Романов Г.Н., Руденко Э.В., Руденко Е.В., Лесняк О.М. Состояние проблемы остеопороза в странах Евразийского региона // Остеопороз и остеопатии. 2020. Т.23, №4. С.19–29. EDN: LPVSJP. <https://doi.org/10.14341/osteo12700>
7. Bitar A.N., Syed Sulaiman S.A., Ali I.A.H., Khan I., Khan A.H. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes // J. Pharm. Bioallied Sci. 2019. Vol.11, Iss.4. P.310–320. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_126_19
8. Stroyk D., Gress T.M., Breitling L.P. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // Arch. Osteoporos. 2018. Vol.13, Iss.1. Article number: 16. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0426-8>
9. Щегорцова Ю.Ю., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Состояние костной системы у мужчин с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от категории риска обострений // Уральский медицинский журнал. 2020. №4(187). С.160–164. EDN: LHDTBF. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.04.27>
10. Болотнова Т.В., Платицына Н.Г. Структура и частота встречаемости остеопенического синдрома у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (bronхообструктивной и сердечно-сосудистой патологии) // Остеопороз и остеопатии. 2016. №2. С.75. EDN: XSCOGL. <https://doi.org/10.14341/osteo2016275-75>
11. Yormaz B., Cebeci H., Yilmaz F., Süerdem M. Bone mineral density in emphysema and chronic bronchitis phenotypes in hospitalized male chronic obstructive pulmonary disease patients // Clin. Respir. J. 2020. Vol.14, Iss.1. P.47–53. <https://doi.org/10.1111/crj.13099>
12. Кочеткова Е.В. Индекс BODE и риск остеопоротических переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких // Туберкулез и болезни органов дыхания. 2016. Т.94, №7. С.30–33. EDN: WHDREB.

<https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-7-30-33>

13. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M., Pettit R.J., Edwards P.H., Stone M.D., Nixon L.S., Evans W.D., Griffiths T.L., Shale D.J. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol.170, Iss.12. P.1286–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-754OC>

14. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H., Pettit R.J., Evans W.D. McEniery C.M., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Shale D.J. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol.175, Iss.12. P.1259–1265. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-067OC>

15. Shepherd A.J., Cass A.R., Carlson C.A., Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score // *Ann. Fam. Med.* 2007. Vol.5, Iss.6. P.540–546. <https://doi.org/10.1370/afm.753>

16. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W., van den Borne B.E., Lunde R., Spruit M.A. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol.34, Iss.1. P.209–218. <https://doi.org/10.1183/09031936.50130408>

17. Jeeyavudeen M.S., Hansdek S.G., Thomas N., Balamugesh T., Gowri M., Paul T.V. Bone health in ambulatory male patients with chronic obstructive airway disease - a case control study from India // *Aging Med. (Milton)*. 2023. Vol.6, Iss.1. P.63–70. <https://doi.org/10.1002/agm2.12239>

18. Yadav R.K., Hasan M.N., Sarkar S.M., Rahman M.M., Rahman M.A., Mosharraf-Hossain A.K. Frequency of osteoporosis among chronic obstructive pulmonary disease patients attending respiratory medicine out patient department, BSMMU // *Mymensingh Med. J.* 2021. Vol.30, Iss.4. P. 1060–1066. PMID: 34605477.

19. Gonzalez J., Rivera-Ortega P., Rodríguez-Fraile M., Restituto P., Colina I., Calleja M.L.D., Alcaide A.B., Campo A., Bertó J., Seijo L., Pérez-Warnisher M.T., Zulueta J.J., Varo N., de-Torres J.P. Exploring the association between emphysema phenotypes and low bone mineral density in smokers with and without COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020. Iss.15. P.1823–1829. <https://doi.org/10.2147/COPD.S257918>

20. Nayyar N., Sood R.G., Sarkar M., Tomar A., Thakur V., Bhoil R. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India // *J. Family Med. Prim. Care.* 2017. Vol.6, Iss.3. P.595–599. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.222013>

21. Munhoz da Rocha Lemos Costa T., Costa F.M., Hoffman Jonasson T., Aguiar Moreira C., Boguszewski C.L., Cunha Borges J.L., ZeghibiCochenskiBorba V. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Osteoporos. Int.* 2018. Vol.29, Iss.11. P.2537–2543. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4643-1>

22. Bon J., Nouriaie S.M., Smith K.J., Dransfield M.T., McDonald M.L., Hoffman E.A., Newell J.D. Jr. Comellas A.P., Saha P.K., Bowler R.P., Regan E.A. Lung-specific risk factors associated with incident hip fracture in current and former smokers // *J. Bone Miner. Res.* 2020. Vol.35, Iss.10. P.1952–1961. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4103>

23. Pompe E., de Jong P.A., van Rikxoort E.M., Gallardo Estrella L., de Jong W.U., Vliegenthart R., Oudkerk M., van der Aalst C.M., van Ginneken B., Lammers J.W., Mohamed Hoesein F.A. Smokers with emphysema and small airway disease on computed tomography have lower bone density // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.8, Iss.11. P.1207–1216. <https://doi.org/10.2147/COPD.S103680>

24. Jones A., Fay J.K., Burr M., Stone M., Hood K., Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. Iss.1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003537>

25. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies // *Thorax.* 2011. Vol.66, Iss.8. P.699–708. <https://doi.org/10.1136/thx.2011.160028>

26. Grosso A., Cerveri I., Cazzoletti L., Zanolini M.E., Mattioli V., Piloni D., Gini E., Albicini F., Ronzoni V., Jarvis D., Janson C., Corsico A.G. Inhaled corticosteroids and risk of osteoporosis in late-middle-aged subjects: a multicenter European cohort study // *Minerva Med.* 2023. Vol.114, Iss.1. P.15–21. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07431-0>

27. Sandru F., Carsote M., Dumitrascu M.C., Albu S.E., Valea A. Glucocorticoids and trabecular bone score // *J. Med. Life.* 2020. Vol.13, Iss.4. P.449–453. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0131>

28. Sullivan P.W., Ghushchyan V.H., Globe G., Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. // *J Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol.141, Iss.1. P.110–116.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.009>

29. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martín-Ontiyuelo C., Zuccarino F., Marín-Corral J., Rodríguez A., Barreiro E., Gea J. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Iss.12. P.1837–1845. <https://doi.org/10.2147/COPD.S129213>

30. Huang S.W., Wang W.T., Chou L.C., Chen H.C., Liou T.H., Lin H.W. Chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of hip fracture: a nationwide population-based cohort study // *Sci. Rep.* 2016. Vol.6. Article number: 23360. <https://doi.org/10.1038/srep23360>

31. Hippisley-Cox J., Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteo-

porotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study // *BMJ*. 2012. Vol.344. Article number: e3427. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3427>

32. Watanabe R., Tai N., Hirano J., Ban Y., Inoue D., Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease // *Osteoporos. Int*. 2018. Vol.29, Iss.3. P.615–623. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4314-7>

33. Díez-Manglano J., Berges Vidal M., MartínezBarredo L., Poblador-Plou B., Gimeno-Miguel A., Martínez Heras P., Prados-Torres A. Chronic obstructive pulmonary disease and incidence of hip fracture: a nested case-control study in the EpiChron cohort // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2020. Iss.15. P.2799–2806. <https://doi.org/10.2147/COPD.S270713>

34. Gu K.M., Yoon S.W., Jung S.Y., Baek M.S., Kim W.Y., Jung J.W., Choi J.C., Shin J.W., Kim J.Y., Choi B.W., Park I.W. Acute exacerbation of COPD increases the risk of hip fractures: a nested case-control study from the Korea National Health Insurance Service Korean // *J. Intern. Med*. 2022. Vol.37, Iss.3. P.631–638. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.152>

35. Graat-Verboom L., van den Borne B.E., Smeenk F.W., Spruit M.A., Wouters E.F. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures // *J. Bone Miner. Res*. 2011. Vol.26, Iss.3. P.561–568. <https://doi.org/10.1002/jbmr.257>

36. Watanabe R., Tanaka T., Aita K., Hagiya M., Homma T., Yokosuka K., Yamakawa H., Yarita T., Tai N., Hirano J., Inoue D., Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function // *J. Bone Miner. Metab*. 2015. Vol.33, Iss.4. P.392–400. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0605-7>

37. Chen X., Wang Z., Duan N., Zhu G., Schwarz E.M., Xie C. Osteoblast-osteoclastic interactions // *Connect Tissue Res*. 2018. Vol.59, Iss.2. P.99–107. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>

38. Ono T., Hayashi M., Sasaki F., Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond // *Inflamm. Regen*. 2020. Vol.40. Article number: 2. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0111-3>

39. Tian H., Chen F., Wang Y., Liu Y., Ma G., Zhao Y., Ma Y., Tian T., Ma R., Yu Y., Wang D. Nur77 prevents osteoporosis by inhibiting the NF- κ B signalling pathway and osteoclast differentiation // *J. Cell. Mol. Med*. 2022. Vol.26, Iss.8. P.2163–2176. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17238>

40. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2014. Т.22, №11. С.811–816. EDN: SKBNMF.

41. Шапорова Н.Л., Трофимов В.И. Вторичный остеопороз у пациентов с хронической обструктивной патологией легких // *Медицинский совет*. 2013. №11. С. 54–57. EDN: RVFZZV.

42. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Биомаркеры системного воспаления, как переменные модели прогнозирования обострений при хронической обструктивной болезни легких // *Системный анализ в медицине: материалы XIII международной научной конференции / под общ. ред. В.П.Колосова. Благовещенск, 2019. С.116–119. EDN: CMDUDP. ISBN: 978-5-905864-19-3*

43. Yao Z., Getting S.J., Locke I.C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation // *Cells*. 2021. Vol.11, Iss.1. Article number: 132. <https://doi.org/10.3390/cells11010132>

44. Liang B., Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD // *Endocrine*. 2012. Vol.42, Iss.1. P.190–195. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9583-x>

45. Zhang P.F., Pan L., Luo Z.Y., Zhao H.J., Cai S.X. Interrelationship of circulating matrix metalloproteinase-9, TNF- α , and OPG/RANK/RANKL systems in COPD patients with osteoporosis // *COPD*. 2013. Vol.10, Iss.6. P.650–656. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.813928>

46. Skronska-Wasek W., Mutze K., Baarsma H.A., Bracke K.R., Alsafadi H.N., Lehmann M., Costa R., Stornaiuolo M., Novellino E., Brusselle G.G., Wagner D.E., Yildirim A.Ö., Königshoff M. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ β -Catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. Vol.196, Iss.2. P.172–185. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-0904OC>

47. Paiva K.B.S., Granjeiro J.M. Matrix metalloproteinases in bone resorption, remodeling, and repair // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2017. Iss.148. P.203–303. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.05.001>

48. Hill P.A., Murphy G., Docherty A.J., Hembry R.M., Millican T.A., Reynolds J.J., Meikle M.C. The effects of selective inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) on bone resorption and the identification of MMPs and TIMP-1 in isolated osteoclasts // *J. Cell Sci*. 1994. Vol.107, Iss.11. P.3055–3064. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.11.3055>

49. Tanaka H., Miyazaki N., Oashi K., Tanaka S., Ohmichi M., Abe S. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000. Vol.105, Iss.5. P.900–905. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.105316>

50. Navratilova Z., Kolek V., Petrek M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease // *Arch Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2016. Vol.64, Iss.3. P.177–193. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0375-5>

51. Bolton C.E., Stone M.D., Edwards P.H., Duckers J.M., Evans W.D., Shale D.J. Circulating matrix metalloprotei-

nase-9 and osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Chron. Respir. Dis.* 2009. Vol.6, Iss.2. P.81–87. <https://doi.org/10.1177/1479972309103131>

52. Navratilova Z., Zatloukal J., Kriegova E., Kolek V., Petrek M. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respirology*. 2012. Vol.17, Iss.6. P.1006–1012. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02197.x>

53. Кочеткова Е.А., Майстровская Ю.В. Угай Л.Г., Невзорова В.А. Адипокиновая и эндотелиальная дисрегуляция в формировании остеопороза при хронической обструктивной болезни легких // *Остеопороз и остеопатии*. 2016. Т.19, №2. С.69–70. EDN: XSCODJ.

54. Fountoulis G.A., Minas M., Georgoulis P., Fezoulidis I.V., Gourgoulis K.I., Vlychou M. Association of bone mineral density, parameters of bone turnover, and body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Densitom.* 2012. Vol.15, Iss.2. P.217–223. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.10.004>

55. Vondracek S.F., Voelkel N.F., McDermott M.T., Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009. Iss.4. P.267–277. <https://doi.org/10.2147/copd.s2745>

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2021 Report). Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf

2. Pavlenko V.I., Kolosov V.P., Naryshkina S.V. [Features of the comorbid course, prognosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease]. *Blagoveshchensk*; 2014 (in Russian). ISBN: 978-5-905864-07-0

3. Bakina A.A., Pavlenko V.I. [Chronic kidney disease as a manifestation of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (69):115–122 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5b985be86b47a1.51078145

4. Baranova I.A., Suleymanova A.K. [Osteoporosis and low-energy fractures in pulmonological patients: focus on chronic obstructive pulmonary disease]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2020; 16(19):52–57 (in Russian). <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-19-52-57>

5. Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. [Obesity, metabolic disorders and hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: modern concepts of comorbidity (review)]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; (59):109–118 (in Russian). <https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/910>

6. Zakroyeva A.G., Babalyan V., Gabdulina G., Lobanchenko O., Ershova O.B., Issaeva S., Issaeva B., Ismailov S., Abboshajeva L., Alikhanova N., Cazac V., Tsagareli M., Ramanau H., Rudenko E.V., Rudenko A.V., Lesnyak O.M. [Burden of Osteoporosis in the Countries of the Eurasian Region]. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2020; 23(4):19–29 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/osteo12700>

7. Bitar A.N., Syed Sulaiman S.A., Ali I.A.H., Khan I., Khan A.H. Osteoporosis among patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of prevalence, severity, and therapeutic outcomes. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2019; 11(4):310–320. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_126_19

8. Strozyk D., Gress T.M., Breitling L.P. Smoking and bone mineral density: comprehensive analyses of the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Arch. Osteoporos.* 2018; 13(1):16. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0426-8>

9. Shchegortsova Y.Y., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. [The condition of the skeletal system in men with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the risk category of exacerbations]. *Ural Medical Journal* 2020. (4):160–164 (in Russian). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.04.27>

10. Bolotnova T.V., Platitsyna N.G. [The structure and incidence of osteopenic syndrome in patients with chronic non-communicable diseases (bronchial obstructive and cardiovascular pathology)] *Osteoporosis and Bone Diseases* 2016; 19(2):75–75 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/osteo2016275-75>

11. Yormaz B., Cebeci H., Yilmaz F., Süerdem M. Bone mineral density in emphysema and chronic bronchitis phenotypes in hospitalized male chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Respir. J.* 2020; 14(1):47–53. <https://doi.org/10.1111/crj.13099>

12. Kochetova E.V. [BODE index and the risk of osteoporotic fractures in chronic obstructive pulmonary disease patients]. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2016; 94(7):30–33 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-7-30-33>

13. Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M., Pettit R.J., Edwards P.H., Stone M.D., Nixon L.S., Evans W.D., Griffiths T.L., Shale D.J. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170(12):1286–1293. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-754OC>

14. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H., Pettit R.J., Evans W.D. McEniery C.M., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Shale D.J. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(12):1259–1265. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-067OC>
15. Shepherd A.J., Cass A.R., Carlson C.A., Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. *Ann. Fam. Med.* 2007; 5(6):540–546. <https://doi.org/10.1370/afm.753>
16. Graat-Verboom L., Wouters E.F., Smeenk F.W., van den Borne B.E., Lunde R., Spruit M.A. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(1):209–218. <https://doi.org/10.1183/09031936.50130408>
17. Jeeyavudeen M.S., Hansdek S.G., Thomas N., Balamugesh T., Gowri M., Paul T.V. Bone health in ambulatory male patients with chronic obstructive airway disease - a case control study from India. *Aging Med. (Milton)* 2023; 6(1):63–70. <https://doi.org/10.1002/agm2.12239>
18. Yadav R.K., Hasan M.N., Sarkar S.M., Rahman M.M., Rahman M.A., Mosharraf-Hossain A.K. Frequency of osteoporosis among chronic obstructive pulmonary disease patients attending respiratory medicine out patient department, BSMMU. *Mymensingh Med. J.* 2021; 30(4):1060–1066. PMID: 34605477.
19. Gonzalez J., Rivera-Ortega P., Rodríguez-Fraile M., Restituto P., Colina I., Calleja M.L.D., Alcaide A.B., Campo A., Bertó J., Seijo L., Pérez-Warnisher M.T., Zulueta J.J., Varo N., de-Torres J.P. Exploring the association between emphysema phenotypes and low bone mineral density in smokers with and without COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; (15):1823–1829. <https://doi.org/10.2147/COPD.S257918>
20. Nayyar N., Sood R.G., Sarkar M., Tomar A., Thakur V., Bhoil R. Prevalence of osteoporosis and osteopenia in stable patients of chronic obstructive pulmonary disease in Sub-Himalayan region of Himachal Pradesh, India. *J. Family Med. Prim. Care* 2017; 6(3):595–599. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.222013>
21. Munhoz da Rocha Lemos Costa T., Costa F.M., Hoffman Jonasson T., Aguiar Moreira C., Boguszewski C.L., Cunha Borges J.L., Zeghibi Cochenski Borba V. Bone mineral density and vertebral fractures and their relationship with pulmonary dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos. Int.* 2018; 29(11):2537–2543. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4643-1>
22. Bon J., Nouriaie S.M., Smith K.J., Dransfield M.T., McDonald M.L., Hoffman E.A., Newell J.D.Jr., Comellas A.P., Saha P.K., Bowler R.P., Regan E.A. Lung-specific risk factors associated with incident hip fracture in current and former smokers. *J. Bone Miner. Res.* 2020; 35(10):1952–1961. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4103>
23. Pompe E., de Jong P.A., van Rikxoort E.M., Gallardo Estrella L., de Jong W.U., Vliegenthart R., Oudkerk M., van der Aalst C.M., van Ginneken B., Lammers J.W., Mohamed Hoesein F.A. Smokers with emphysema and small airway disease on computed tomography have lower bone density. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 8(11):1207–1216. <https://doi.org/10.2147/COPD.S103680>
24. Jones A., Fay J.K., Burr M., Stone M., Hood K., Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; (1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003537>
25. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66(8):699–708. <https://doi.org/10.1136/thx.2011.160028>
26. Grosso A., Cerveri I., Cazzoletti L., Zanolini M.E., Mattioli V., Piloni D., Gini E., Albicini F., Ronzoni V., Jarvis D., Janson C., Corsico A.G. Inhaled corticosteroids and risk of osteoporosis in late-middle-aged subjects: a multicenter European cohort study. *Minerva Med.* 2023; 114(1):15–21. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.21.07431-0>
27. Sandru F., Carsote M., Dumitrascu M.C., Albu S.E., Valea A. Glucocorticoids and trabecular bone score. *J. Med. Life* 2020; 13(4):449–453. <https://doi.org/10.25122/jml-2019-0131>
28. Sullivan P.W., Ghushchyan V.H., Globe G., Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141(1):110–116.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.009>
29. Pascual-Guardia S., Badenes-Bonet D., Martin-Ontiyuelo C., Zuccarino F., Marín-Corral J., Rodríguez A., Barreiro E., Gea J. Hospital admissions and mortality in patients with COPD exacerbations and vertebral body compression fractures. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12):1837–1845. <https://doi.org/10.2147/COPD.S129213>
30. Huang S.W., Wang W.T., Chou L.C., Chen H.C., Liou T.H., Lin H.W. Chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of hip fracture: a nationwide population-based cohort study. *Sci. Rep.* 2016; 6:23360. <https://doi.org/10.1038/srep23360>
31. Hippisley-Cox J., Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012; 344:e3427. <https://doi.org/10.1136/bmj.e3427>
32. Watanabe R., Tai N., Hirano J., Ban Y., Inoue D., Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos. Int.* 2018; 29(3):615–623. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4314-7>

33. Díez-Manglano J., Berges Vidal M., MartínezBarredo L., Poblador-Plou B., Gimeno-Miguel A., Martínez Heras P., Prados-Torres A. Chronic obstructive pulmonary disease and incidence of hip fracture: a nested case-control study in the EpiChron cohort. *Int. J Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2020; (15):2799–2806. <https://doi.org/10.2147/COPD.S270713>
34. Gu K.M., Yoon S.W., Jung S.Y., Baek M.S., Kim W.Y., Jung J.W., Choi J.C., Shin J.W., Kim J.Y., Choi B.W., Park I.W. Acute exacerbation of COPD increases the risk of hip fractures: a nested case-control study from the Korea National Health Insurance Service Korean. *J. Intern. Med.* 2022; 37(3):631–638. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.152>
35. Graat-Verboom L., van den Borne B.E., Smeenk F.W., Spruit M.A., Wouters E.F. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 2011; 26(3):561–568. <https://doi.org/10.1002/jbmr.257>
36. Watanabe R., Tanaka T., Aita K., Hagiya M., Homma T., Yokosuka K., Yamakawa H., Yarita T., Tai N., Hirano J., Inoue D., Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J. Bone Miner. Metab.* 2015; 33(4):392–400. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0605-7>
37. Chen X., Wang Z., Duan N., Zhu G., Schwarz E.M., Xie C. Osteoblast-osteoclastic interactions. *Connect. Tissue Res.* 2018; 59(2):99–107. <https://doi.org/10.1080/03008207.2017.1290085>
38. Ono T., Hayashi M., Sasaki F., Nakashima T. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond. *Inflamm. Regen.* 2020;40:2. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0111-3>
39. Tian H., Chen F., Wang Y., Liu Y., Ma G., Zhao Y., Ma Y., Tian T., Ma R., Yu Y., Wang D. Nur77 prevents osteoporosis by inhibiting the NF- κ B signalling pathway and osteoclast differentiation. *J. Cell. Mol. Med.* 2022; 26(8):2163–2176. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17238>
40. Vertkin A.L., Skotnikov A.S., Tikhonovskaya Ye.Yu., Oralbekova Zh.M., Gubzhokova O.M. [Comorbidity in COPD: the role of chronic systemic inflammation]. *Russian Medical Inquiry* 2014; 22(11):811–816 (inRussian).
41. Shaporova N.L., Trofimov V.I. [Secondary osteoporosis in patients with chronic obstructive lung disease]. *Medical Council* 2013; (11):54–57 (inRussian).
42. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. [Biomarkers of systemic inflammation, as the variables of the model for predicting exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. In: System Analysis in Medicine: Proceedings of the XIII International Scientific Conference]. Blagoveshchensk: 2019:116–119 (in Russian). ISBN: 978-5-905864-19-3
43. Yao Z., Getting S.J., Locke I.C. Regulation of TNF-induced osteoclast differentiation. *Cells* 2021; 11(1):132. <https://doi.org/10.3390/cells11010132>
44. Liang B., Feng Y. The association of low bone mineral density with systemic inflammation in clinically stable COPD. *Endocrine* 2012; 42(1):190–195. <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9583-x>
45. Zhang P.F., Pan L., Luo Z.Y., Zhao H.J., Cai S.X. Interrelationship of circulating matrix metalloproteinase-9, TNF- α , and OPG/RANK/RANKL systems in COPD patients with osteoporosis. *COPD* 2013; 10(6):650–656. <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.813928>
46. Skronska-Wasek W., Mutze K., Baarsma H.A., Bracke K.R., Alsafadi H.N., Lehmann M., Costa R., Stornaiuolo M., Novellino E., Brusselle G.G., Wagner D.E., Yildirim A.Ö., Königshoff M. Reduced frizzled receptor 4 expression prevents WNT/ β -Catenin-driven alveolar lung repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196(2):172–185. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-0904OC>
47. Paiva K.B.S., Granjeiro J.M. Matrix metalloproteinases in bone resorption, remodeling, and repair. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 148:203–303. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.05.001>
48. Hill P.A., Murphy G., Docherty A.J., Hembry R.M., Millican T.A., Reynolds J.J., Meikle M.C. The effects of selective inhibitors of matrix metalloproteinases (MMPs) on bone resorption and the identification of MMPs and TIMP-1 in isolated osteoclasts. *J. Cell Sci.* 1994; 107(11):3055–3064. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.11.3055>
49. Tanaka H., Miyazaki N., Oashi K., Tanaka S., Ohmichi M., Abe S. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105(5):900–905. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.105316>
50. Navratilova Z., Kolek V., Petrek M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)* 2016; 64(3):177–193. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0375-5>
51. Bolton C.E., Stone M.D., Edwards P.H., Duckers J.M., Evans W.D., Shale D.J. Circulating matrix metalloproteinase-9 and osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron. Respir. Dis.* 2009; 6(2):81–87. <https://doi.org/10.1177/1479972309103131>
52. Navratilova Z., Zatloukal J., Kriegova E., Kolek V., Petrek M. Simultaneous up-regulation of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, 7, 8, 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1, 4 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2012; 17(6):1006–1012. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02197.x>
53. Kochetkova E.A., Maystrovskaya Yu.V. Ugay L.G., Nevzorova V.A. [Adipokine and endothelial dysregulation in the formation of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease]. *Osteoporosis and Bone Diseases* 2016; 19(2):69–70 (in Russian).

54. Fountoulis G.A., Minas M., Georgoulis P., Fezoulidis I.V., Gourgoulis K.I., Vlychou M. Association of bone mineral density, parameters of bone turnover, and body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Densitom.* 2012; 15(2):217–223. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.10.004>

55. Vondracek S.F., Voelkel N.F., McDermott M.T., Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; (4):267–277. <https://doi.org/10.2147/copd.s2745>

Информация об авторах:

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

Анастасия Алексеевна Бакина, канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Юлия Юрьевна Щегорцова, ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: shchegortsova92@mail.ru

Author information:

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

Anastasia A. Bakina, MD, PhD (Med.), Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

Yulia Y. Schegortsova, MD, Assistant of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy; e-mail: shchegortsova92@mail.ru

Поступила 14.04.2023
Принята к печати 28.04.2023

Received April 14, 2023
Accepted April 28, 2023

УДК [616.98:578.834.1]-036.8:616.12-008.331.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-147-158

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.А.Обухова^{1,2}, И.В.Демко¹, М.М.Петрова¹, В.О.Бочкарева², Е.В.Козлов²

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

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С.Карповича», 660041, г. Красноярск, ул. Курчатова, 17

РЕЗЮМЕ. Введение. В период пандемии COVID-19 у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, было отмечено более тяжелое течение коронавирусной инфекции, в связи с чем возник повышенный интерес к артериальной гипертензии, как к предиктору неблагоприятного течения болезни. **Цель.** Провести обзор литературы, посвященный влиянию сердечно-сосудистых заболеваний (в частности – артериальной гипертензии) на течение и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19. **Материалы и методы.** В базах данных PubMed и eLibrary проводился поиск информации за последние пять лет по выбранным критериям включения. Информационные запросы включали следующую совокупность ключевых слов: COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, артериальная гипертензия, артериальная жесткость. **Результаты.** Ретроспективный анализ базы данных пациентов, госпитализированных с подтвержденной коронавирусной инфекцией (5700 человек) в госпитале г. Нью-Йорка, коррелирует с полученными результатами проводимого регистра в Российской Федерации (АКТИВ SARS-CoV-2), куда были включены 5808 человек. Данные исследования подтверждают более тяжелое течение коронавирусной инфекции у пациентов с отягощенным коморбидным фоном (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение), в связи с чем возрастает уровень потребности в проведении интенсивной терапии у данной категории пациентов. В статье разбираются механизмы патогенеза COVID-19, связанные с ангиотензинпревращающим ферментом II типа. Приведены результаты исследований о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19. Проанализированы последние данные литературы, показывающие корреляцию кардиальных биомаркеров с тяжестью течения коронавирусной инфекции и наличием сопутствующей артериальной гипертензии. Представлены результаты исследований артериальной жесткости у больных COVID-19 с артериальной гипертензией и без нее. **Заключение.** Ретроспективный анализ проведенных многоцентровых исследований в различных странах мира позволяет выделить факторы риска тяжелого течения COVID-19, с развитием осложнений и увеличением смертности. Своевременная оценка прогностических факторов у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией позволит снизить уровень летальности.

Ключевые слова: COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, артериальная гипертензия, артериальная жесткость.

CLINICAL COURSE AND CONSEQUENCES OF CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

I.A.Obukhova^{1,2}, I.V.Demko¹, M.M.Petrova¹, V.O.Bochkareva², E.V.Kozlov²

Контактная информация

Ирина Александровна Обухова, врач-пульмонолог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С.Карповича», 660041, Россия, г. Красноярск, ул. Курчатова, д.17, стр.3. E-mail: tolpyga256@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Irina A. Obukhova, MD, Pulmonologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S.Karpovich, 17/3 Kurchatov Str., Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation. E-mail: tolpyga256@gmail.com

Для цитирования:

Обухова И.А., Демко И.В., Петрова М.М., Бочкарева В.О., Козлов Е.В. Клиническое течение и последствия перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.88. С.147–158. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-147-158

For citation:

Obukhova I.A., Demko I.V., Petrova M.M., Bochkareva V.O., Kozlov E.V. Clinical course and consequences of coronavirus infection in patients with arterial hypertension. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (88):147–158 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-147-158

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

²Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S.Karpovich, 17 Kurchatov Str., Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. During the pandemic COVID-19, patients suffering from arterial hypertension were noticed to have more severe course of the coronavirus infection. Due to this reason there has been an increased interest to arterial hypertension as a predictor of unfavorable course of the disease. **Aim.** To conduct a literature review on the impact of cardiovascular diseases (including arterial hypertension) on the course and outcome of the novel coronavirus infection COVID-19. **Materials and methods.** The PubMed and eLibrary database was searched for information over the past five years on selected inclusion criteria. Information requests included the following keywords: COVID-19, cardiovascular diseases, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blocker, arterial hypertension, arterial stiffness. **Results.** A retrospective analysis of the database of patients hospitalized with confirmed coronavirus infection (5700 people) in a New York City hospital correlates with the results of the conducted registry in the Russian Federation (ACTIV SARS-CoV-2), which included 5808 people. These studies confirm a more severe course of coronavirus infection in patients with an aggravated comorbid background (cardiovascular diseases, diabetes mellitus, obesity), and therefore, the level of need for intensive care in this category of patients increases. The article examines the mechanisms of the pathogenesis of COVID-19 associated with the angiotensin converting enzyme type II. We present the study results on the use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blocker in patients with cardiovascular diseases and COVID-19. The latest literature data showing the correlation of cardiac biomarkers with the severity of coronavirus infection and the presence of concomitant hypertension were analyzed. The results of studies of arterial stiffness in patients with COVID-19 with and without arterial hypertension are presented. **Conclusion.** The retrospective analysis of multicenter studies, conducted in various countries of the world, allows us to identify risk factors for the severity of COVID-19 with the development of complications and an increase in mortality. Timely assessment of predictors in patients with confirmed coronavirus infection will reduce the mortality rate.

Key words: COVID-19, cardiovascular diseases, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blocker, arterial hypertension, arterial stiffness.

Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19, вызванная штаммом коронавируса SARS-CoV-2, была впервые зарегистрирована в провинции Хубэй, Китай, в декабре 2019 года. С тех пор она быстро распространилась по всему миру и была признана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией 11 марта 2020 года [1–3].

Пандемия коронавирусной инфекции явилась причиной бурного роста числа заболевших и высокой смертности повсеместно [1]. Согласно отчету ВОЗ по состоянию на 17 апреля 2022 года во всем мире было зарегистрировано более 500 млн подтвержденных случаев заболевания и более 6 млн случаев смерти.

Артериальная гипертензия как предиктор неблагоприятного прогноза при COVID-19

На основании анализа опубликованных данных, риск тяжелого течения коронавирусной инфекции, а также летального исхода увеличивается с возрастом, половым диморфизмом (мужской пол) и наличием сопутствующих заболеваний, одним из которых является артериальная гипертензия [3–6].

Анализ базы данных 5700 больных COVID-19 (средний возраст 63 [52; 75] года, 39,7% женщин), госпитализированных в 12 госпиталей Нью-Йорка в период с 1 марта по 4 апреля 2020 года, показал, что наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (3026; 56,6%), ожирение (1737; 41,7%) и сахарный диабет (1808; 33,8%) [7]. Также S.Tai et al. [8] в своем исследовании определили взаимосвязь между тяжелым течением коронавирусной

инфекции и наличием у пациента в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в структуре которых лидирующую позицию занимала артериальная гипертензия. Из 332 пациентов с легкой формой COVID-19 (средний возраст 51 [40; 59] год, 61,2% женщин) 48 (14,5%) больных имели ССЗ. Из них у 23 (47,9%) заболевание имело тяжелый характер течения и требовало госпитализации. Возрастал и уровень потребности в интенсивной терапии среди этих пациентов, по сравнению с группой без сопутствующей кардиологической патологии (47,92 и 12,4%, соответственно, $p < 0,001$) [8].

Аналогичные данные получены регистром АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) (АКТИВ SARS-CoV-2), созданным по инициативе Евразийской ассоциации терапевтов, куда были включены 5808 пациентов с COVID-19: 4751 (81,8%) госпитализированных и 1057 (18,2%), получавших амбулаторное лечение (средний возраст пациентов составил 58 [48; 68] лет). Выяснено, что 79,8% пациентов имели сопутствующую патологию, где первое место по встречаемости занимала артериальная гипертензия (55,41%), ожирение занимало вторую позицию (35,54%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет 2-го типа встречались в 20,62 и 17,52% случаев, соответственно [9, 10].

Повышенный интерес к артериальной гипертензии, как к предиктору неблагоприятного течения коронавирусной инфекции, обусловлен её большой распространенностью в популяции, а также наличием механизмов

взаимосвязи в патогенезе COVID-19 с ангиотензинпревращающим ферментом II типа (АПФ2) [4, 11].

Ключевое значение для проникновения SARS-CoV-2 в клетки имеет вирусный белок S (spike protein), взаимодействующий с АПФ2, который выступает в роли рецептора для вируса на поверхности альвеолоцитов и клеток других тканей [12]. Рецепторы АПФ2 экспрессируются в большинстве тканей и органов, но значительное их количество присутствует в клетках альвеолярного эпителия II типа, сердце, почках, сосудистом эндотелии, печени, яичках и кишечнике. АПФ2 может присутствовать и в свободной форме (в крови) [1, 13–15].

Механизм действия ингибиторов АПФ (иАПФ) связан с конкурентным подавлением АПФ, что приводит к снижению образования ангиотензина II, а блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) – с ингибированием взаимодействия ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа. АПФ2 не является целью действия блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, хотя в эксперименте на животных показано, что избирательная блокада либо синтеза, либо активности ангиотензина II, индуцировала увеличение экспрессии АПФ2 на поверхности клеток [16]. В этой связи можно предположить, что использование иАПФ/БРА будет вызывать увеличение экспрессии АПФ2, а значит, потенциально может привести к увеличению риска инфицирования и тяжести COVID-19. Но, проведенный анализ литературы, посвященный этой теме, показал отсутствие доказательств этой гипотезы [17].

Так, по данным многоцентрового исследования в г. Ухань [18], где ретроспективно проанализированы 43 пациента с артериальной гипертензией, получавших терапию иАПФ/БРА, в сравнении с 83 пациентами с артериальной гипертензией, которые принимали другие антигипертензивные препараты, а 125 лиц составляли контрольную группу без гипертензии (контрольная группа включала сопоставимых по возрасту и полу пациентов), было показано, что у людей, регулярно принимающих иАПФ/БРА, оказались не только сопоставимые цифры артериального давления с теми лицами, кто принимал другие препараты, но и среди них было меньше пациентов в крайне тяжелом состоянии (9,3% против 22,9%, на границе статистической значимости) и более низкий уровень смертности (4,7% против 13,3%). Подгруппа пациентов, получавших терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, также имела более низкие маркеры воспаления (С-реактивный белок и прокальцитонин) [18].

Это подтверждает еще одно исследование, проведенное в Китае [19]. Из 1178 пациентов с COVID-19 (средний возраст 55,5 [38; 67] лет, доля мужчин 46,3%) общая госпитальная летальность составила 11,0%. Имели артериальную гипертензию 362 пациента (30,7%) и 115 из них (31,8%) принимали блокаторы

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Доля умерших больных с артериальной гипертензией была очень высока и составила 21,3%. Исследование показало, что факт приема иАПФ/БРА не влиял на тяжесть течения коронавирусной инфекции, так как доля больных, принимавших иАПФ/БРА, не различалась среди больных с тяжелым и легким течением (32,9 и 30,7%, соответственно, $p=0,65$), также как и не влиял на повышение госпитальной летальности – доля умерших и выживших составляла 27,3 и 33,0%, соответственно ($p=0,34$) [19].

В ретроспективном исследовании, выполненном в Италии, при анализе «случай-контроль» на когорте взрослых больных с инфекцией SARS-CoV-2, принимавших лечение иАПФ/БРА ($n=1603$, средний возраст 58 лет, 47,3% мужчин), подтверждено, что среди лиц с артериальной гипертензией применение иАПФ или БРА в течение двух лет до заражения SARS-CoV-2 не влияло на тяжесть COVID-19, а значимыми предикторами тяжелого течения заболевания были пожилой возраст (с резким увеличением риска среди лиц старше 70 лет), мужской пол, сахарный диабет и наличие ХОБЛ или ССЗ [20].

По данным регистра АКТИВ, с общим числом пациентов 5808, где частота приема ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы пациентами с артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью составила 60,66%, прием иАПФ/БРА ассоциировался со снижением риска летального исхода. В случае с иАПФ наблюдалось снижение риска на 25% (ОШ 0,752; 95%ДИ 0,57–0,992; $p=0,04$), с БРА – на 32% (ОШ 0,671; 95%ДИ 0,478–0,941; $p=0,02$) [9].

На основании метаанализа 30 исследований, проведенного R.Pranata et al. [21], с общим числом пациентов 6560 было показано, что артериальная гипертензия связана с увеличением комбинированного неблагоприятного исхода, состоящего из смертности, тяжелого течения COVID-19, развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и потребности в интенсивной терапии. Было показано, что артериальная гипертензия может выступать в качестве одного из потенциальных прогностических факторов тяжести COVID-19 [21].

При ретроспективной оценке клинико-демографических показателей 1007 больных COVID-19, находившихся на лечении в стационарах России с ОРДС, были получены аналогичные данные. Обнаружено, что у 619 (61,4%) пациентов с ОРДС имелись ССЗ, среди которых чаще всего встречались артериальная гипертония (56,3%) и ИБС (16,3%), реже – инсульт (7,1%) и фибрилляция предсердий (9,3%). Страдали ожирением 26,1% и сахарным диабетом 2-го типа – 25% больных. Частота ССЗ увеличивалась с возрастом, достигая 80% в группе старше 60 лет [22].

По данным еще одного крупного метаанализа, включавшего 49 исследований и в общей сложности 20211 пациентов, где были определены две конечные

точки: (а) комбинированный исход, включающий смерть, тяжелое течение, госпитализацию в отделение интенсивной терапии и/или искусственную вентиляцию легких; б) внутрибольничная смертность, было показано, что наличие в анамнезе сахарного диабета (ОШ 2,34, 95%ДИ 1,64–3,33; $p < 0,001$) или артериальной гипертензии (ОШ 2,25, 95%ДИ 1,80–2,82; $p < 0,001$) более чем удвоило вероятность комбинированного неблагоприятного исхода [23].

Н.Chengyi et al. [24] в сопоставимом когортном исследовании определили, что артериальная гипертензия не только способствует тяжелому течению SARS-CoV-2, но и увеличивает риск бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19. Ретроспективно оценены клинико-лабораторные и рентгенологические данные 64 пациентов с COVID-19 (средний возраст 61 [49,3; 67,5] год, 62,5% пациентов мужского пола), поступивших в Народную больницу Хунху и Первую дочернюю больницу Наньчанского университета в период с 1 января по 18 марта 2020 года. В исследование были включены 32 пациента с артериальной гипертензией и 32 пациента с нормальным артериальным давлением, сопоставимые по возрасту и полу. Пациенты с другими сопутствующими заболеваниями, включая сахарный диабет, ССЗ, хронические заболевания печени, заболевания почек, хронические обструктивные заболевания легких, астму и рак были исключены из исследования. Оценка симптомов включала бактериальные инфекции (67,2%), лихорадку (64,1%) и кашель (54,7%). По результатам исследования было выяснено, что частота бактериальных инфекций была значительно выше у пациентов с артериальной гипертензией, чем у нормотензивных пациентов (87,5 и 46,9%, соответственно, $p = 0,002$). Также у них было более высокое количество нейтрофилов ($p = 0,007$), соотношение нейтрофилов/лимфоцитов ($p = 0,045$) и уровни лактатдегидрогеназы ($p = 0,035$). У большей части пациентов в группе с гипертензией были двусторонние очаговые затемнения на КТ грудной клетки ($p = 0,012$), по сравнению с группой с нормальным давлением. Пациенты с COVID-19 в группе гипертонии чаще получали антибиотики ($p = 0,035$) и кортикостероидную терапию ($p = 0,035$) [24].

Итак, у пациентов с COVID-19, имеющих артериальную гипертензию в анамнезе, часто развиваются тяжелые формы коронавирусной инфекции, которые требуют госпитализации больного в отделение интенсивной терапии, а также ухудшают его прогноз. В связи с этим у всех пациентов, в т.ч. со среднетяжелым и даже легким течением COVID-19, необходимо оценивать состояние сердечно-сосудистой системы исходно и контролировать его в дальнейшем.

Кардиоферменты у больных COVID-19 с сопутствующей артериальной гипертензией

Известно, что тропонины Т и I являются идеальными биомаркерами для оценки повреждения миоци-

тов, поскольку они специфичны для сердечной мышцы, быстро высвобождаются после повреждения миокарда в течение 3-6 часов и остаются повышенными в течение 7-10 дней. Было выявлено, что имеется связь между повышенным уровнем тропонина в сыворотке крови больных COVID-19 и тяжестью заболевания. По данным небольшого метаанализа, где общее количество пациентов составило 341 (123 с тяжелым течением заболевания; 36%), значения сердечного тропонина I оказались значительно выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19, чем у пациентов, не нуждавшихся в интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [25]. Еще одно исследование проведено в Италии, в котором проанализированы кардиоферменты 397 больных COVID-19. Оказалось, что уровень смертности был выше у пациентов с повышенным уровнем высокочувствительного тропонина I (22,5%, ОШ 4,35, 95%ДИ 1,72–11,04), мозгового натрийуретического пептида (33,9%, ОШ 7,37, 95%ДИ 3,53–16,75) или обоих кардиоферментов (55,6%, ОШ 18,75, 95%ДИ 9,32–37,71) по сравнению с теми, у кого не было повышенных сердечных биомаркеров (6,25%) [26].

Н.Nan et al. сообщили, что более высокие концентрации некоторых биомаркеров, таких как миогемоглобин (MYO), изофермент креатинкиназы-MB (СК-MB), N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и сердечный тропонин I (сTnI) были связаны с тяжестью и частотой летальных исходов у пациентов с инфекцией COVID-19 [27].

Однако есть ли различия в уровне кардиоферментов у больных COVID-19 с артериальной гипертензией и без нее? Опубликованы результаты исследования, проведенного в Китае, где были проанализированы биомаркеры 414 больных COVID-19 (149 пациентов с артериальной гипертензией, 265 – без таковой). При поступлении у 22,1% больных в группе с артериальной гипертензией обнаружен повышенный тропонин I высокой чувствительности ($hsTnI > 26$ пг/мл), что выше, чем в группе без гипертензии (6,4%). Средние уровни NT-proBNP у пациентов с артериальной гипертензией (141,9 пг/мл) были выше, чем у пациентов без артериальной гипертензии (77,3 пг/мл) [28].

Группой ученых из Китая представлены данные, согласно которым больные COVID-19 с повышенным уровнем высокочувствительного тропонина Т ($hsTnT$) и установленными ССЗ (в том числе гипертонической болезнью), имеют высокий уровень смертности по сравнению с пациентами без ССЗ. Т.Guo et al. ретроспективно проанализированы 187 пациентов с подтвержденным COVID-19 (средний возраст 58,5 [14; 66] лет). Из них 66 больных (35,3%) имели сопутствующие ССЗ, включая гипертонию, ИБС и кардиомиопатию [29]. Уровень $hsTnT$ был повышен у 52 из 187 пациентов (27,8%). Летальность у этих больных составила 59,6% по сравнению с 8,9% в группе с нормальными значениями $hsTnT$. Из них 69,4% составляли больные

COVID-19 с установленными ССЗ, в то время как пациенты без сопутствующих ССЗ имели меньший уровень смертности – 37,5% [29, 30].

Исходя из результатов представленных выше исследований можно сделать вывод, что раннее выявление повышенных уровней биомаркеров повреждения сердца позволяет выявить группу пациентов с возможным повреждением сердца и прогнозировать развитие осложнений у больных COVID-19. Кардиальные биомаркеры следует систематически оценивать у пациентов с COVID-19 во время госпитализации, чтобы оптимизировать стратификацию риска [25, 26]. Так, мозговой натрийуретический пептид NT-proBNP/BNP включен в обязательный список общей лабораторной диагностики в случае госпитализации по поводу среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19, согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 17) [31].

Артериальная жесткость

Влияние вируса SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов подтверждено многими гистопатологическими исследованиями [32–34] и экспериментальными моделями [35]. Также внимание исследователей привлекло определение артериальной жесткости у больных COVID-19.

S.Schnaubelt et al. [36] сравнили скорость пульсовой волны (PWV) (BOSO ABI Systems 100 PWV, Bosch & Sohn GmbH, Юнгинген, Германия) у 22 пациентов с острым заболеванием COVID-19 и 22 контрольных пациентов, сопоставимых по возрасту и полу без COVID-19. Скорость распространения пульсовой волны по плече-лодыжечному сегменту (baPWV) и скорость распространения пульсовой волны по каротидно-бедренному сегменту (cfPWV) были независимо связаны со статусом COVID-19 во множественном регрессионном анализе и были значительно выше у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольными группами. Также выяснилось, что летальные исходы от COVID-19 происходили у больных с более высокими baPWV и cfPWV ($p=0,004$ и $p=0,05$, соответственно), а PWV коррелировала с продолжительностью пребывания в стационаре среди выживших после COVID-19, что отличало жесткость артерий как независимый фактор риска клинического ухудшения [36]. В другом исследовании [37] стремились оценить прогностическую роль расчетной скорости пульсовой волны (ePWV) – маркера жесткости артерий, который отражает общую целостность артерий и старение – в стратификации риска госпитализированных больных COVID-19. В этом ретроспективном продольном когортном исследовании была проанализирована общая популяция из 1671 пациента, состоящая из 737 госпитализированных больных COVID-19, последовательно набранных из двух третичных центров (когорты Ньюкасла: $n=471$ и когорты Пизы: $n=266$) и контрольная когорта без

COVID ($n=934$). Расчетная PWV (ePWV) была выше среди лиц, госпитализированных с COVID-19, по сравнению с контрольной группой и имела прогностическую ценность для смертности от всех причин в течение 28 дней [37].

В Испании E.Rodilla et al. [38] оценивали влияние жесткости артерий на смертность от всех причин у пациентов, госпитализированных с COVID-19. В этом обсервационном ретроспективном многоцентровом когортном исследовании проанализировано 12170 пациентов, госпитализированных в 150 испанских центров. Средний возраст составил $67,5 \pm 16,1$ лет, 42,5% – женщины. Всего умерло 2606 (21,4%) человек. Артериальная жесткость, определяемая как пульсовое давление ≥ 60 мм рт. ст., была независимым предиктором внутрибольничной смертности от всех причин (скорректированное ОШ 1,23, $p=0,0001$). Также было установлено, что систолическое артериальное давление (АД) < 120 и ≥ 140 мм рт. ст. при поступлении было предиктором более высокой смертности от всех причин (23,5 и 22,8%, соответственно, $p<0,001$) по сравнению с систолическим АД между 120 и 140 мм рт. ст. (18,6%) [38].

Были исследованы и отдаленные последствия у пациентов с COVID-19. Наблюдается стойкое повышение артериальной жесткости и эндотелиальная дисфункция, по крайней мере, через 4 месяца после первоначального заражения, как показано V.Lambadiari et al. [39]. Это проспективное обсервационное исследование методом случай-контроль продемонстрировало, что как cfPWV, так и baPWV были более выражены у пациентов с сопутствующей нелеченой артериальной гипертензией и у пациентов с ранее перенесенным COVID-19, по сравнению со здоровыми лицами в контроле. Эти результаты свидетельствуют о долгосрочном воздействии COVID-19 как на жесткость артерий (сосудов), так и на функцию эндотелия. Резерв коронарного кровотока (CFR), ранний маркер эндотелиальной дисфункции с прогностическим значением, был ниже среди пациентов с ассоциированной артериальной гипертензией и пациентов с перенесенным ранее COVID-19 по сравнению с контрольной группой ($p=0,01$ и $p=0,03$, соответственно). Более того, пограничная область перфузии подязычных артериальных микрососудов диаметром 5-25 мкм (PBR5-25), маркер нарушения эндотелиального гликокаликса, была выше как у пациентов с COVID-19, так и у пациентов с артериальной гипертензией по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$ и $p=0,001$, соответственно). COVID-19 и гипертензия, по-видимому, вызывают одинаковую степень повреждения сосудов [39, 40].

Имеющиеся данные показывают, что коронавирусная инфекция вызывает значительные изменения в физиологии сосудов. Поражение сердечно-сосудистой системы занимает одно из центральных мест при COVID-19, а ранее существовавшие ССЗ ассоциируются с потенциально худшими клиническими исхо-

дами.

Заключение

В заключение хочется отметить, что проведенные с начала пандемии исследования, посвященные взаимосвязи тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и наличия ССЗ, обозначили роль артериальной гипертензии как одну из ведущих в неблагоприятных исходах при COVID-19.

С целью оптимизации и стратификации риска сердечно-сосудистых событий всем госпитализированным пациентам с коронавирусной инфекцией, имеющим в анамнезе артериальную гипертонию, необходим не только контроль АД, но и определение уровня кардиомаркеров.

Также, учитывая доказанное влияние вируса SARS-

CoV-2 на эндотелий сосудов, всем пациентам с новой коронавирусной инфекцией и артериальной гипертонией необходимо определение артериальной жесткости, что является независимым фактором риска клинического ухудшения.

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. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // Пульмонология. 2020. Т.30, №5. С.688–699. EDN: MBFPGQ. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>
2. Khawaja S.A., Mohan P., Jabbour R., Bampouri T., Bowsher G., Hassan A.M.M., Huq F., Baghdasaryan L., Wang B., Sethi A., Sen S., Petraco R., Ruparelia N., Nijjer S., Malik I., Foale R., Bellamy M., Kooner J., Rana B., Cole G. et al. COVID-19 and its impact on the cardiovascular system // Open Heart. 2021. Vol.8, Iss.1. Article number: e001472. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001472>
3. Guzik T. J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Sagliocco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // Cardiovasc. Res. 2020. Vol.116, Iss.10. P.1666–1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
4. Peng M., He J., Xue Y., Yang X., Liu S., Gong Z. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2021. Vol.78, Iss.5. P.648–655. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001116>
5. Figliozzi S., Masci P.G., Ahmadi N., Tondi L., Koutli E., Aimo A., Stamatelopoulos K., Dimopoulos M.A., Caforio A.L.P., Georgiopoulos G. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // Eur. J. Clin. Investig. 2020. Vol.50, Iss.10. Article number: e13362. <https://doi.org/10.1111/eci.13362>
6. European Society of Cardiology (ESC) guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic. URL: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/European-Society-of-Cardiology-COVID-19-guidance-launched-today>
7. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefe J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // JAMA. 2020 May 26. Vol.323, Iss.20. P.2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
8. Tai S., Tang J., Yu B., Tang L., Wang Y., Zhang H., Zhu W., Xiao K., Wen C., Tan C., Jiang Z., Jiang C., Zhu L., Jiang L., Liu Q., Hu X., Fang Z., Li X., Sun J., Zhu Z., Yang H., Tu T., Xiao Y., Chen M., He Y., Chai X., Xu J., Zhou S. Association between Cardiovascular Burden and Requirement of Intensive Care among Patients with Mild COVID-19 // Cardiovasc. Ther. 2020. Vol.2020. Article number: 9059562. <https://doi.org/10.1155/2020/9059562>
9. Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благоданова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галевич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В. и др. Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // Кардиология. 2021. Т.61, №9. С.20–32. EDN: NLTNKV. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.9.n1680>
10. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров

А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благоданова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В. и др. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз // Терапевтический архив. 2022. Т.94, №1. С.32–47. EDN: WQMDNC. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201320>

11. Kreutz R., Algharably E.A.E., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A., Persu A., Prejbisz A., Riemer T.G., Wang J.G., Burnier M. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19 // *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol.116, Iss.10. P.1688–1699. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>

12. Pillay T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein // *J. Clin. Pathol.* 2020. Vol.73. P.366–369. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206658>

13. Gathiram P., Mackraj I., Moodley J. The Renin-Angiotensin System, Hypertension, and SARS-CoV-2 Infection: a Review // *Curr. Hypertens. Rep.* 2021. Vol.23, Iss.4. Article number: 17. <https://doi.org/10.1007/s11906-021-01134-9>

14. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat. Med.* 2005. Vol.11, Iss.8. P.875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>

15. Nicin L., Abplanalp W.T., Mellentin H., Kattih B., Tombor L., John D., Schmitto J.D., Heineke J., Emrich F., Arsalan M., Holubec T., Walther T., Zeiher A.M., Dimmeler S. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts // *Eur. Heart J.* 2020. Vol.41, Iss.19. P.1804–1806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa311>

16. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C., Averill D.B., Brosnihan K.B., Tallant E.A., Diz D.I., Gallagher P.E. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 // *Circulation.* 2005. Vol.111, Iss.20. P.2605–2610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>

17. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №4. С.72–74. EDN: JOOFHK. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3861>

18. Yang G., Tan Z., Zhou L., Yang M., Peng L., Liu J., Cai J., Yang R., Han J., Huang Y., He S. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study // *Hypertension.* 2020. Vol.76, Iss.1. P.51–58. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143>

19. Juyi Li., Wang X., Chen J., Zhang H., Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol.5, Iss.7. P.825–830. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>

20. Sommerstein R., Grani C. Rapid response: Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19 // *Br. Med. J.* 2020. Vol.368. Article number: m810. <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>

21. Pranata R., Lim M.A., Huang I., Raharjo S.B., Lukito A.A. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020. Vol.21, Iss.2. Article number: 1470320320926899. <https://doi.org/10.1177/1470320320926899>

22. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н., Моисеев С.В., Яворовский А.Г., Бровко М.Ю., Умбетова К.Т., Алиев В.А., Буланова Е.Л., Бондаренко И.Б., Волкова О.С., Гайнитдинова В.В., Гнеушева Т.Ю., Дубровин К.В., Капустина В.А., Краева В.В., Мержоева З.М., Нуралиева Г.С., Ногтев П.В., Панасюк В.В. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т.29, №2. С.21–29. EDN: ZWGGBS. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>

23. Figliozzi S., Masci P. G., Ahmadi N., Tondi L., Koutli E., Aimo A., Stamatelopoulos K., Dimopoulos M. A., Caforio A. L. P., Georgiopoulos G. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Clin. Investig.* 2020. Vol.50, Iss.10. Article number: e13362. <https://doi.org/10.1111/eci.13362>

24. Chengyi H.U., Lushan X., Hongbo Z., Yanpei Z., Wenfeng Z., Li L., Hong Z. Effect of hypertension on outcomes of patients with COVID-19 // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University.* 2020. Vol.40, Iss.11. P.1537–1542. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.11.01>

25. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020. Vol.63, Iss.3. P.390–391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>

26. Stefanini G.G., Chiarito M., Ferrante G., Cannata F., Azzolini E., Viggiani G., De Marco A., Briani M., Boccione M., Bragato R., Corrada E., Gasparini G.L., Marconi M., Monti L., Pagnotta P.A., Panico C., Pini D., Regazzoli D., My

- I., Kallikourdis M., Ciccarelli M., Badalamenti S., Aghemo A., Reimers B., Condorelli G. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19 // Heart (British Cardiac Society). 2020. Vol.106, Iss.19. P.1512–1518. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317322>
27. Han H., Xie L., Liu R., Yang J., Liu F., Wu K., Chen L., Hou W., Feng Y., Zhu C. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China // J. Med. Virol. 2020. Vol.92, Iss.7. P.819–823. <https://doi.org/10.1002/jmv.25809>
28. Yao Q., Ni J., Hu T.T., Cai Z.L., Zhao J.H., Xie Q.W., Liu C., Wu Q.Q. Clinical characteristics and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with and without hypertension: a retrospective study // Rev. Cardiovasc. Med. 2020. Vol.21, Iss.4. P.615–625. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.113>
29. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020. Vol.5, Iss.7. P.811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
30. Гумеров Р.М., Гареева Д.Ф., Давтян П.А., Рахимова Р.Ф., Мусин Т.И., Загидуллин Ш.З., Пушкарева А.Э., Плотникова М.Р., Ишметов В.Ш., Павлов В.Н., Мотлох Л.Я., Загидуллин Н.Ш. Препараторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №2S. 4456. EDN: QCJXOO. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4456>
31. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17» (утв. Министерством здравоохранения РФ 14.12.2022 г.). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf
32. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol.395, Iss.10234. P.1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
33. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A., Kumari C., Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review // J. Clin. Pathol. 2021. Vol.74, Iss.2. P.76–83. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206995>
34. Vasquez-Bonilla W.O., Orozco R., Argueta V., Sierra M., Zambrano L.I., Muñoz-Lara F., López-Molina D.S., Artega-Livias K., Grimes Z., Bryce C., Paniz-Mondolfi A., Rodríguez-Morales A.J. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019 // Hum. Pathol. 2020. Vol.105. P.74–83. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.023>
35. Qin Z., Liu F., Blair R., Wang C., Yang H., Mudd J., Currey J.M., Iwanaga N., He J., Mi R., Han K., Midkiff C. C., Alam M.A., Aktas B.H., Heide R.S.V., Veazey R., Piedimonte G., Maness N.J., Ergün S., Mauvais-Jarvis F., Qin X. Endothelial cell infection and dysfunction, immune activation in severe COVID-19 // Theranostics. 2021. Vol.11, Iss.16. P.8076–8091. <https://doi.org/10.7150/thno.61810>
36. Schnaubelt S., Oppenauer J., Tihanyi D., Mueller M., Maldonado-Gonzalez E., Zejnilovic S., Haslacher H., Perkmann T., Strassl R., Anders S., Stefanelli T., Zehetmayer S., Koppensteiner R., Domanovits H., Schlager O. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome // J. Int. Med. 2021. Vol.290, Iss.2. P.437–443. <https://doi.org/10.1111/joim.13275>
37. Stamatelopoulos K., Georgiopoulos G., Baker K.F., Tiseo G., Delialis D., Lazaridis C., Barbieri G., Masi S., Vlachogiannis N.I., Sopova K., Mengozzi A., Ghiadoni L., van der Loeff I.S., Hanrath A.T., Ajdini B., Vlachopoulos C., Dimopoulos M.A., Duncan C.J.A., Falcone M., Stellos K. Estimated pulse wave velocity improves risk stratification for all-cause mortality in patients with COVID-19 // Sci. Rep. 2021. Vol.11, Iss.1. Article number: 20239. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99050-0>
38. Rodilla E., López-Carmona M.D., Cortes X., Cobos-Palacios L., Canales S., Sáez M.C., Campos Escudero S., Rubio-Rivas M., Díez Manglano J., Freire Castro S.J., Vázquez Piqueras N., Mateo Sanchis E., Pesqueira Fontan P.M., Magallanes Gamboa J.O., González García A., Madrid Romero V., Tamargo Chamorro L., González Moraleja J., Villanueva Martínez J., González Noya A., Suárez-Lombrana A., Gracia Gutiérrez A., López Reboiro M.L., Ramos Rincón J.M., Gómez Huelgas R. Impact of Arterial Stiffness on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain // Hypertension. 2021. Vol.77, Iss.3. P.856–867. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16563>. PMID: 33377393; PMCID: PMC7884247.
39. Lambadiari V., Mitroukou A., Kountouri A., Thymis J., Katogiannis K., Korakas E., Varlamos C., Andreadou I., Tsoumani M., Triantafyllidi H., Bamias A., Thomas K., Kazakou P., Grigoropoulou S., Kavatha D., Antoniadou A., Dimopoulos M. A., Ikonomidis I. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection // Eur. J. Heart Fail. 2021. Vol.23, Iss.11. P.1916–1926. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2326>
40. Кабыш С.С., Карпенкова А.Д., Прокопенко С.В. Когнитивные нарушения и COVID-19 // Сибирское медицинское обозрение. 2022. №2(134). С.40–48. EDN: HWWAEY. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-2-40-48>

REFERENCES

1. Bubnova M.G., Aronov D.M. [COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation]. *Pulmonologiya* 2020; 30(5):688–699 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699>
2. Khawaja S.A., Mohan P., Jabbour R., Bampouri T., Bowsher G., Hassan A.M.M., Huq F., Baghdasaryan L., Wang B., Sethi A., Sen S., Petraco R., Ruparelia N., Nijjer S., Malik I., Foale R., Bellamy M., Kooner J., Rana B., Cole G., Sutaria N., Kanaganayagam G., Nihoyannopoulos P., Fox K., Plymen C., Pabari P., Howard L., Davies R., Haji G., Lo Giudice F., Kanagaratnam P., Anderson J., Chukwuemeka A., Khamis R., Varnava A., Baker C.S.R., Francis D.P., Asaria P., Al-Lamee R., Mikhail G.W. COVID-19 and its impact on the cardiovascular system. *Open Heart* 2021; 8(1):e001472. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001472>. PMID: 33723014; PMCID: PMC7969760.
3. Guzik T. J., Mohiddin S. A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F. M., Madhur M. S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S. A., Marian A. J., Nosalski R., Murray E. C., Guzik B., Berry C., Touyz R. M., Kreutz R., Wang D. W., Bhella D., Sagliocco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(10):1666–1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>. PMID: 32352535; PMCID: PMC7197627.
4. Peng M., He J., Xue Y., Yang X., Liu S., Gong Z. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2021; 78(5):648–655. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001116>. PMID: 34321401; PMCID: PMC8562915.
5. Figliozzi S., Masci P.G., Ahmadi N., Tondi L., Koutli E., Aimo A., Stamatelopoulos K., Dimopoulos M.A., Caforio A.L.P., Georgiopoulos G. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Investig.* 2020; 50(10):e13362. <https://doi.org/10.1111/eci.13362>. PMID: 32726868.
6. European Society of Cardiology (ESC) guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/European-Society-of-Cardiology-COVID-19-guidance-launched-today>
7. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 26; 323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>. PMID: 32320003; PMCID: PMC7177629.
8. Tai S., Tang J., Yu B., Tang L., Wang Y., Zhang H., Zhu W., Xiao K., Wen C., Tan C., Jiang Z., Jiang C., Zhu L., Jiang L., Liu Q., Hu X., Fang Z., Li X., Sun J., Zhu Z., Yang H., Tu T., Xiao Y., Chen M., He Y., Chai X., Xu J., Zhou S. Association between Cardiovascular Burden and Requirement of Intensive Care among Patients with Mild COVID-19. *Cardiovasc. Ther.* 2020; 2020:9059562. <https://doi.org/10.1155/2020/9059562>. PMID: 32874203; PMCID: PMC7436340.
9. Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonoova V.V., Grigorieva N.Yu., Gubareva I.V., Demko I.V. et al. [Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»)]. *Kardiologiya* 2021; 61(9):20–32 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.9.n1680>
10. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O., Lopatin Y.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonoova V.V., Grigorieva N.Y., Gubareva I.V., Demko I.V. et al. [ACTIV SARS-CoV-2 registry (Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients). Assessment of impact of combined original comorbid diseases in patients with COVID-19 on the prognosis]. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 94(1):32–47 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.01.201320>
11. Kreutz R., Algharably E.A.E., Azizi M., Dobrowolski P., Guzik T., Januszewicz A., Persu A., Prejbisz A., Riemer T.G., Wang J.G., Burnier M. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116(10):1688–1699. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>. PMID: 32293003; PMCID: PMC7184480.
12. Pillay T.S. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J. Clin. Pathol.* 2020; 73:366–369. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206658>
13. Gathiram P., Mackraj I., Moodley J. The Renin-Angiotensin System, Hypertension, and SARS-CoV-2 Infection: a Review. *Curr. Hypertens. Rep.* 2021; 23(4):17. <https://doi.org/10.1007/s11906-021-01134-9>. PMID: 33768439; PMCID: PMC7993901.
14. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 2005;

11(8):875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>. PMID: 16007097; PMCID: PMC7095783.

15. Nicin L., Abplanalp W.T., Mellentin H., Kattih B., Tombor L., John D., Schmitto J.D., Heineke J., Emrich F., Arsalan M., Holubec T., Walther T., Zeiher A.M., Dimmeler S. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur. Heart J.* 2020; 41(19):1804–1806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa311>. PMID: 32293672; PMCID: PMC7184464.

16. Ferrario C. M., Jessup J., Chappell M. C., Averill D. B., Brosnihan K. B., Tallant E. A., Diz D. I., Gallagher P. E. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111(20):2605–2610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>

17. Konradi A.O., Nedoshivin A.O. [Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions]. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(4):72–74 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3861>

18. Yang G., Tan Z., Zhou L., Yang M., Peng L., Liu J., Cai J., Yang R., Han J., Huang Y., He S. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertension* 2020; 76(1):51–58. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143>. PMID: 32348166.

19. Juyi Li., Wang X., Chen J., Zhang H., Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):825–830. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>

20. Sommerstein R., Grani C. Rapid response: Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *Br. Med. J.* 2020; 368:m810. <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>

21. Pranata R., Lim M.A., Huang I., Raharjo S.B., Lukito A.A. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2020; 21(2):1470320320926899. <https://doi.org/10.1177/1470320320926899>. PMID: 32408793; PMCID: PMC7231906.

22. Glybochko P., Fomin V., Avdeev S., Moiseev S., Yavorovskiy A., Brovko M., Umbetova K., Aliev V., Bulanova E., Bondarenko I., Volkova O., Gaynitdinova V., Gneusheva T., Dubrovin K., Kapustina V., Kraeva V., Merzhoeva Z., Nurallieva G., Nogtev P., Panasyuk V. et al. [Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin. Pharmacol. Ther.* 2020; 29(2):21–29 (in Russian). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>

23. Figliozzi S., Masci P. G., Ahmadi N., Tondi L., Koutli E., Aimo A., Stamatelopoulos K., Dimopoulos M. A., Caforio A. L. P., Georgiopoulos G. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Investig.* 2020; 50(10):e13362. <https://doi.org/10.1111/eci.13362>

24. Chengyi H.U., Lushan X., Hongbo Z., Yanpei Z., Wenfeng Z., Li L., Hong Z. [Effect of hypertension on outcomes of patients with COVID-19]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao = Journal of Southern Medical University.* 2020; 40(11):1537–1542 (in Chinese). <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.11.01>. PMID: 33243750; PMCID: PMC7704389.

25. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020; 63(3):390–391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>

26. Stefanini G.G., Chiarito M., Ferrante G., Cannata F., Azzolini E., Viggiani G., De Marco A., Briani M., Boccione M., Bragato R., Corrada E., Gasparini G.L., Marconi M., Monti L., Pagnotta P.A., Panico C., Pini D., Regazzoli D., My I., Kallikourdis M., Ciccarelli M., Badalamenti S., Aghemo A., Reimers B., Condorelli G.; Humanitas COVID-19 Task Force. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart (British Cardiac Society).* 2020; 106(19):1512–1518. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317322>

27. Han H., Xie L., Liu R., Yang J., Liu F., Wu K., Chen L., Hou W., Feng Y., Zhu C. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92(7):819–823. <https://doi.org/10.1002/jmv.25809>. PMID: 32232979; PMCID: PMC7228305.

28. Yao Q., Ni J., Hu T.T., Cai Z.L., Zhao J.H., Xie Q.W., Liu C., Wu Q.Q. Clinical characteristics and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with and without hypertension: a retrospective study. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020; 21(4):615–625. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.113>. PMID: 33388007.

29. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., Wang H., Wan J., Wang X., Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>

30. Gumerov R.M., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Rakhimova R.F., Musin T.I., Zagidullin S.Z., Pushkareva A.E., Plotnikova M.R., Ishmetov V.S., Pavlov V.N., Motloch L.J., Zagidullin N.Sh. [Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(2S):4456 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4456>

31. [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022). Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation] (in Russian). Available at: <https://static->

0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf

32. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234):1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

33. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A., Kumari C., Raza K. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J. Clin. Pathol.* 2021; 74(2):76–83. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206995>

34. Vasquez-Bonilla W.O., Orozco R., Argueta V., Sierra M., Zambrano L.I., Muñoz-Lara F., López-Molina D.S., Arteaga-Livias K., Grimes Z., Bryce C., Paniz-Mondolfi A., Rodríguez-Morales A.J. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum. Pathol.* 2020; 105:74–83 <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.023>

35. Qin Z., Liu F., Blair R., Wang C., Yang H., Mudd J., Currey J.M., Iwanaga N., He J., Mi R., Han K., Midkiff C. C., Alam M.A., Aktas B.H., Heide R.S.V., Veazey R., Piedimonte G., Maness N.J., Ergün S., Mauvais-Jarvis F., Qin X. Endothelial cell infection and dysfunction, immune activation in severe COVID-19. *Theranostics* 2021; 11(16):8076–8091. <https://doi.org/10.7150/thno.61810>

36. Schnaubelt S., Oppenauer J., Tihanyi D., Mueller M., Maldonado-Gonzalez E., Zejnilovic S., Haslacher H., Perkmann T., Strassl R., Anders S., Stefenelli T., Zehetmayer S., Koppensteiner R., Domanovits H., Schlager O. Arterial stiffness in acute COVID-19 and potential associations with clinical outcome. *J. Int. Med.* 2021; 290(2):437–443. <https://doi.org/10.1111/joim.13275>. PMID: 33651387; PMCID: PMC8013324.

37. Stamatelopoulos K., Georgiopoulos G., Baker K.F., Tiseo G., Delialis D., Lazaridis C., Barbieri G., Masi S., Vlachogiannis N. I., Sopova K., Mengozzi A., Ghiadoni L., van der Loeff I.S., Hanrath A.T., Ajdini B., Vlachopoulos C., Dimopoulos M.A., Duncan C.J.A., Falcone M., Stellos K., Newcastle COVID-19 Research Group. Estimated pulse wave velocity improves risk stratification for all-cause mortality in patients with COVID-19. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):20239. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99050-0>

38. Rodilla E., López-Carmona M.D., Cortes X., Cobos-Palacios L., Canales S., Sáez M.C., Campos Escudero S., Rubio-Rivas M., Díez Manglano J., Freire Castro S.J., Vázquez Piqueras N., Mateo Sanchis E., Pesqueira Fontan P.M., Magallanes Gamboa J.O., González García A., Madrid Romero V., Tamargo Chamorro L., González Moraleja J., Villanueva Martínez J., González Noya A., Suárez-Lombrana A., Gracia Gutiérrez A., López Reboiro M.L., Ramos Rincón J.M., Gómez Huelgas R.; SEMI-COVID-19 Network. Impact of Arterial Stiffness on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *Hypertension* 2021; 77(3):856–867. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16563>. PMID: 33377393; PMCID: PMC7884247.

39. Lambadiari V., Mitrakou A., Kountouri A., Thymis J., Katogiannis K., Korakas E., Varlamos C., Andreadou I., Tsoumani M., Triantafyllidi H., Bamias A., Thomas K., Kazakou P., Grigoropoulou S., Kavatha D., Antoniadou A., Dimopoulos M. A., Ikonomidis I. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur. J. Heart Fail.* 2021; 23(11):1916–1926. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2326>

40. Kabysh S.S., Karpenkova A.D., Prokopenko S.V. [Cognitive impairments and COVID-19]. *Siberian Medical Review* 2022; (2):40–48 (in Russian). <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-2-40-48>

Информация об авторах:

Ирина Александровна Обухова, соискатель диссертации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С.Карповича»; email: tolpyga256@gmail.com

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: demko64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Author information:

Irina A. Obukhova, MD, PhD student, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S.Karpovich; e-mail: tolpyga256@gmail.com

Irina V. Demko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: demko64@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Марина Михайловна Петрова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; email: stk99@yandex.ru

Marina M. Petrova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Outpatient Therapy and General Practice with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; email: stk99@yandex.ru

Вероника Олеговна Бочкарева, врач-пульмонолог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С.Карповича»; e-mail: bramma-ska@mail.ru

Veronika O. Bochkareva, MD, Pulmonologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S.Karpovich; email: bramma-ska@mail.ru

Евгений Вячеславович Козлов, зав. отделением пульмонологии, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С.Карповича»; e-mail: kev-pulmonolog@mail.ru

Evgeny V. Kozlov, MD, Pulmonologist, Head of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S.Karpovich; email: kev-pulmonolog@mail.ru

Поступила 18.04.2023
Принята к печати 11.05.2023

Received April 18, 2023
Accepted May 11, 2023

Подписано к печати 14.06.2023. Дата выхода из печати 28.06.2023. Дата выхода в свет: 28.06.2023. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 18,3. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г.Благовещенск, ул.Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00.Главный редактор академик РАН В.П.Колосов. Ответственный за выпуск д.м.н. А.Н.Одиреев. Свободная цена.