

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 91

посвящается 300-летию Российской академии наук

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 2024

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)
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.Манаков, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пушино)
А.Б.Пирогов, канд. мед. наук, доц. (г. Благовещенск)
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. 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 91

commemorating Russian Academy of Sciences 300th anniversary

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 2024

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*)
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

- В.П.Колосов, Ю.М.Перельман, Е.В.Полянская, Л.Г.Манаков.* Роль Российской академии наук в изучении респираторного здоровья и развитии пульмонологии на Дальнем Востоке России..... 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Ю.Крапошина, Е.А.Собко, И.В.Демко, А.Б.Кацер, О.В.Казмерчук, Ю.И.Абрамов.* Трудная для лечения астма: наиболее значимые факторы, препятствующие достижению контроля 23

- Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина.* Биохимические предикторы развития доклинического артериосклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19..... 34

- А.Ф.Беляев, Б.И.Гельцер, Т.С.Харьковская, О.Н.Фотина, А.А.Дей.* Эффективность комплексной реабилитации пациентов с нарушением силы дыхательных мышц после перенесенной коронавирусной пневмонии..... 41

- А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Ю.М. Перельман.* Интерлейкин 8 и фагоциты бронхов у больных неаллергической астмой с различной реакцией дыхательных путей на холодовой стимул..... 50

- И.С.Коваленко, Т.И.Виткина, Т.П.Новгородцева, Н.В.Бочарова, С.П.Касьянов, Р.М.Султанов.* Влияние N-эйкозапентаеноилэтаноламина на регуляцию цитокинов клетками крови больных бронхиальной астмой в условиях *in vitro*..... 59

CONTENTS

- V.P.Kolosov, J.M.Perelman, E.V.Polyanskaya, L.G.Manakov.* The role of the Russian Academy of Sciences in the study of respiratory health and development of pulmonology in the Far East of Russia

ORIGINAL RESEARCH

- A.Yu.Kraposhina, E.A.Sobko, I.V.Demko, A.B.Katser, O.V.Kazmerchuk, Yu.I.Abramov.* Difficult-to-treat asthma: the most significant factors impeding control

- E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina.* Biochemical predictors of preclinical arteriosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19

- A.F.Belyaev, B.I.Geltser, T.S.Kharkovskaya, O.N.Fotina, A.A.Dei.* Effectiveness of comprehensive rehabilitation of patients with impaired respiratory muscle strength after corona-virus pneumonia

- A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman.* Interleukin 8 and bronchial phagocytes in patients with non-allergic asthma and diverse respiratory responses to cold stimulus

- I.S.Kovalenko, T.I.Vitkina, T.P.Novgorodtseva, N.V.Bocharova, S.P.Kasyanov, R.M.Sultanov.* The effect of N-eicosapentaenoyl ethanolamine on the regulation of cytokine by blood cells of patients with bronchial asthma *in vitro*

- Е.В.Кондратьева, Т.И.Виткина, Л.В.Веремчук.* Загрязнение приземного слоя атмосферного воздуха твердыми взвешенными частицами территорий с различной техногенной нагрузкой..... 68
- Е.В.Фефелова, М.В.Максименя, О.А.Саклакова, Т.М.Караваяева, Н.Н.Коцюржинская, П.П.Терешков.* Взаимосвязи между молекулами, отражающими нарушения клеточного дыхания, степень окислительного стресса, и гликированным гемоглобином при ретинопатии на фоне сахарного диабета 2 типа..... 77
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.А.Кривошекова.* Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19..... 84
- И.В.Жуковец, И.А.Андриевская, Н.А.Кривошекова, К.С.Лязгиан, А.Н.Наркевич.* Риски неблагоприятных исходов и неонатальной заболеваемости у беременных с SARS-CoV-2 в зависимости от триместра инфицирования..... 90
- Э.Э.Абрамкин, Н.В.Меньщикова, И.Ю.Макаров.* Влияние препаратов, применяющихся при лечении гемобластозов на морфофункциональное состояние сперматозоидов..... 98
- М.А.Петренко, Е.А.Бородин.* Продукты окислительной модификации липидов во внутриглазной жидкости у пациентов с катарактой при хронических неинфекционных заболеваниях..... 106
- Е.В.Кондратьева, Т.И.Виткина, Л.В.Веремчук.* Atmospheric ground layer pollution by suspended solid particles in areas with different technogenic loads
- Е.В.Фефелова, М.В.Максименя, О.А.Саклакова, Т.М.Караваяева, Н.Н.Котсыуржинская, П.П.Терешков.* Correlation between molecules, which reflect malfunctioning of cellular respiration, degree of oxidative stress, and glycated hemoglobin in retinopathies with type 2 diabetes
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.А.Кривошекова.* Characterization of lipid peroxidation processes and antioxidant defense in parturients with COVID-19
- И.В.Жуковец, И.А.Андриевская, Н.А.Кривошекова, К.С.Лязгиан, А.Н.Наркевич.* Risks of adverse outcomes and neonatal morbidity in pregnant women with SARS-CoV-2 depending on the trimester of infection
- Э.Э.Абрамкин, Н.В.Меньщикова, И.Ю.Макаров.* The effect of drugs used in the treatment of hemoblastosis on the morphofunctional state of spermatozoa
- М.А.Петренко, Е.А.Бородин.* Oxidative modification products of lipids in the intraocular fluid of patients with cataracts associated with chronic non-infectious diseases

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- Д.А.Шарафутдинова, Р.Ф.Гатиятуллин, Д.С.Валеева, Е.А.Богомолова, Р.Р.Гафурова, Л.Э.Бурангулова, Э.Р.Магафурова.* Семейный случай муковисцидоза..... 113

SELECTED REPORTS

- D.A.Sharafutdinova, R.F.Gatiyatullin, D.S.Valeeva, E.A.Bogomolova, R.R.Gafurova, L.E.Burangulova, E.R.Magafurova.* Family case of cystic fibrosis

ОБЗОРЫ

Т.В.Сычёва, Ю.М.Перельман. Диагностика сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких..... 123

И.В.Демко, М.Г.Мамаева, Н.В.Гордеева, В.С.Алексеева. Роль физической активности в улучшении состояния пациентов с ХОБЛ (обзор литературы)..... 134

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Юлий Михайлович Перельман. К 70-летию со дня рождения..... 149

REVIEWS

T.V.Sytcheva, J.M.Perelman. Diagnosis of heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease

I.V.Demko, M.G.Mamaeva, N.V.Gordeeva, V.S. Alekseeva. The role of physical activity in improving the condition of patients with COPD (review article)

ANNIVERSARIES

Juliy M. Perelman. To the 70th birthday

УДК 616.2/.24(571.6):061.12(001)(470)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-8-22

РОЛЬ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК В ИЗУЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНОГО ЗДОРОВЬЯ И РАЗВИТИИ ПУЛЬМОНОЛОГИИ НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ РОССИИ

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

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

РЕЗЮМЕ. Рассмотрена история создания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» в контексте исторического развития академической науки на Дальнем Востоке России, вклада в его развитие Российской академии наук, 300-летие которой отмечается в России. Дана оценка вклада медицинской науки и здравоохранения в развитие пульмонологии на территории Дальневосточного региона.

Ключевые слова: Российская академия наук, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, история создания и развития, пульмонология, медицинская наука, Дальний Восток России.

THE ROLE OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES IN THE STUDY OF RESPIRATORY HEALTH AND DEVELOPMENT OF PULMONOLOGY IN THE FAR EAST OF RUSSIA

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

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

SUMMARY. The establishment of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration» is examined within the historical progression of academic science in the Russian Far East and the Russian Academy of Sciences' contribution to this development, commemorating its 300th anniversary in Russia. The outcomes of medical science and healthcare contributions to pulmonology advancement in the Far Eastern region are evaluated.

Key words: Russian Academy of Sciences, Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration, history of creation and development, pulmonology, medical science, Far East of Russia.

*«Великий Петр, твой каждый след
для сердца русского есть памятник священный...»
П. Вяземский*

В 2024 году Российская академия наук (РАН) празднует свое 300-летие. Эта памятная дата значима не только для научного сообщества, но и для всей страны.

Российская академия наук учреждена по распоряжению императора Петра I Указом правительствующего Сената от 28 января (8 февраля) 1724 года и воссоздана Указом Президента Российской Федерации

от 21 ноября 1991 года как высшее научное учреждение России [1]. За годы своего правления последний царь и первый император сделал многое для России: создал флот, открыл первый в стране музей, построил на болотистой местности целый город! И, конечно, основал академию наук – старейшее и крупнейшее научное учреждение России. Академия наук стала

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Колосов В.П., Перельман Ю.М., Полянская Е.В., Манаков Л.Г. Роль Российской академии наук в изучении респираторного здоровья и развитии пульмонологии на Дальнем Востоке России // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.8–22. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-8-22

For citation:

Kolosov V.P., Perelman J.M., Polyanskaya E.V., Manakov L.G. The role of the Russian Academy of Sciences in the study of respiratory health and development of pulmonology in the Far East of Russia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):8–22 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-8-22

родоначальницей всей системы научной деятельности в стране. Благодаря научным поискам первых членов академии наук в России появились исследовательские лаборатории и университеты. Россия взяла курс на науку и образование [1, 2].

Создание академии наук в России было одним из важных элементов глубокого обновления страны, начатого реформами Петра I. Необходимость развития науки и образования диктовалась потребностями роста промышленности, транспорта, торговли, повышения культуры народа, задачами укрепления Российского государства, его внешнеполитических позиций. Решение этих, прежде всего экономических, проблем было невозможно без изучения и освоения природных богатств страны [2, 3].

Разрабатывая проект создания Академии наук, Петр I заботился о том, чтобы ее деятельность была на уровне мировой науки своего времени. С этой целью для работы в Академию были приглашены талантливые иностранные ученые: математики Якоб Герман, Леонард Эйлер, Николай и Даниил Бернуллы, Христиан Гольдбах, астроном и географ Жан Делиль, физик Георг Крафт. Но спустя годы академия наук под-

готовила отечественных ученых, получивших блестящее образование в академических учебных заведениях: академиков С.К. Котельникова, И.И. Лепехина, В.М. Севергина и др. Первым учёным мирового масштаба, имевшим российское происхождение, стал академик М.В. Ломоносов, обогативший фундаментальную науку открытиями в химии, физике, астрономии, геологии, внесшим вклад в языковедение [1, 2].

На возникновение идеи создания академии наук повлияли поездки Петра I в Европу. Особенно много император общался с немецкими учеными, в том числе с математиком, философом, физиком и языковедом Готфридом Лейбницем, который, как считается, и подсказал императору устройство академии, учитывавшее отечественную специфику [1, 2]. Еще до официального открытия академии наук император стал активно разрабатывать элементы будущей инфраструктуры. Первым делом Петр I сделал общедоступным свое личное собрание книг, а также организовал публичный музей – Кунсткамеру (рис. 1). Российская академия наук учреждалась вместе с гимназией и университетом, которые готовили будущих ученых [1, 2].



Рис. 1. Здание Российской академии наук (а также Кунсткамеры и публичной библиотеки) в Санкт-Петербурге [1].

Сам Петр I не успел открыть академию. Это сделала Екатерина I именным указом 7 декабря 1725 г., а торжественное открытие состоялось 27.12.1725 (07.01.1726) [1, 2].

300-летняя история Российской академии наук от ее основателя Петра Великого до наших дней – не только героическая летопись выдающихся исследований и великих открытий, но и череда многочисленных реорганизаций: в Регламенте 1747 г. – Императорская академия наук и художеств, в Регламенте 1803 г. – Императорская академия наук, в Уставе 1836 г. – Императорская Санкт-Петербургская академия наук, в 1917 г. – Российская академия наук, с июля 1925 года – Академия наук СССР, с ноября 1991 – Российская акаде-

мия наук [2, 3].

В 1934 году Академия переехала в Москву. В 1918-1961 годах появились свои академии во всех союзных республиках, кроме РСФСР. В РСФСР были созданы региональные отделения Академии наук СССР [3].

Первым президентом Академии наук Указом Екатерины I был назначен лейб-медик Лаврентий Блюментрост (1692-1755), ученый с саксонскими корнями, который сыграл огромную роль в создании и развитии академии в первые годы ее становления (рис. 2). Президенты Академии в 18 веке формально не входили в состав академической корпорации, назначались на эту должность императором и не обязательно были учеными, а государственными деятелями.

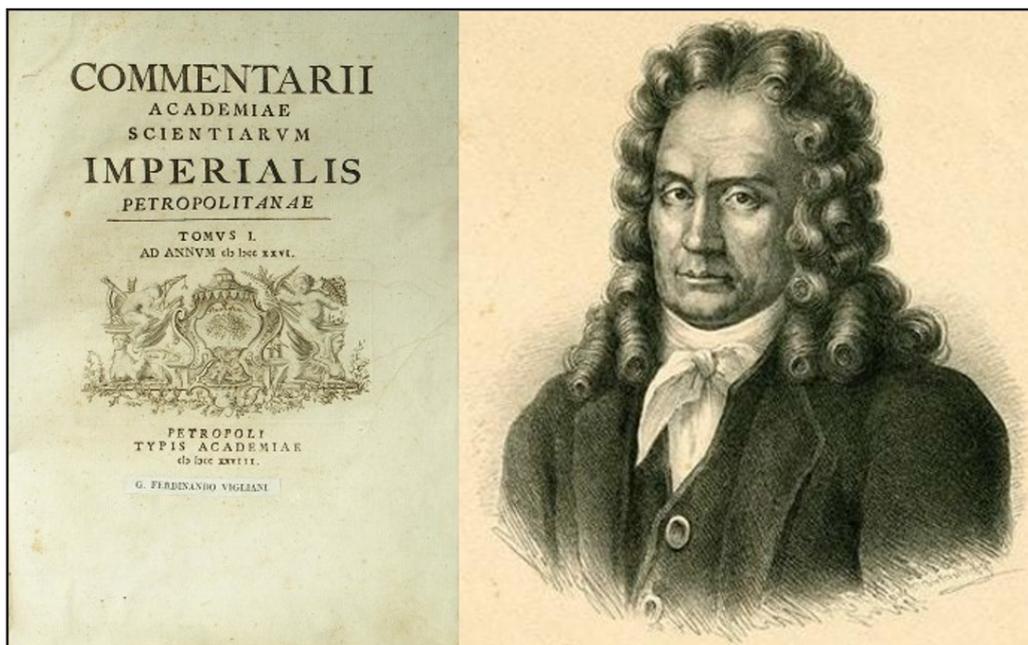


Рис. 2. Первый президент академии наук – Лаврентий Лаврентьевич Блюментрост. Гравюра П.К. Константинова по литографии П.А. Андреева, 1837 г. [1].

От графа К.Г. Разумовского ведет начало другая традиция – назначение президентов академии отечественного происхождения. Среди тех, кто возглавлял академию в XIX в., были люди, успешно осуществлявшие и научные исследования: граф С.С. Уваров, граф Ф.П. Литке, граф Д.А. Толстой. Последним дореволюционным президентом стал великий князь Константин Константинович Романов, внук императора Николая I [2, 3].

15 мая 1917 г. на заседании общего собрания академии, в соответствии с ранее утвержденными Временным правительством поправками в устав, президентом единогласно был избран выдающийся ученый геолог А.П. Карпинский, который руководил академией до 1936 г. С того момента во главе советской академии наук всегда стояли крупные ученые: В.Л. Комаров, С.И. Вавилов, А.Н. Несмеянов, М.В. Келдыш, А.П. Александров, Г.И. Марчук, Ю.С. Осипов, В.Е. Фортов, А.М. Сергеев и Г.Я. Красников (в настоящее время) [3].

Одним из обязательных признаков успешности современного государства является наличие собственного научного и образовательного потенциала, способность самостоятельно развивать современные технологии в различных областях народного хозяйства, наличие системы подготовки и воспроизводства высокопрофессиональных кадров для современных высокотехнологичных производств и органов государственного управления. Это гарантирует привлекательность и конкурентоспособность страны на мировой арене и социально-экономическую устойчивость общества.

Российская академия наук строится по научно-от-

раслевому и территориальному принципам. В настоящее время в структуре академии 13 отделений по направлениям науки и 4 региональных отделения (Дальневосточное, Сибирское, Уральское и Санкт-Петербургское); 15 региональных научных центров. В число научных организаций, подведомственных РАН, входит около 550 научных учреждений. Членами академии являются 1928 человек, в том числе 832 академика и 1096 членов-корреспондентов [4].

Отраслевая академия – **Академия медицинских наук (АМН) СССР** (с 1992 года Российская академия медицинских наук (РАМН)) была учреждена в 1944 году постановлением Совнаркома СССР от 30 июня 1944 года при Народном комиссариате здравоохранения. Целью являлась координация фундаментальных исследований в области медицины в России (рис. 3). Ее первым президентом был основоположник советской нейрохирургии Николай Нилович Бурденко. Ему и принадлежала инициатива создать Академию медицинских наук еще в то время, когда шли бои Великой Отечественной войны [7]. После Бурденко АМН СССР возглавляли также выдающиеся отечественные ученые, оставившие яркий след в истории медицины: Н.Н. Аничков – (1946-1953), выдающийся патолог и гистолог; А.Н. Бакулев – (1953-1960), один из основоположников сердечно-сосудистой хирургии в СССР; Н.Н. Блохин – (1960-1968 и 1977-1987), создатель Онкологического научного центра; В.Д. Тимаков – (1968-1977), микробиолог и эпидемиолог; В.И. Покровский – (1987-2006), эпидемиолог; М.И. Давыдов – (2006-2011), онколог; И.И. Дедов – (2011-2013), руководитель эндокринологического научного центра.



Рис. 3. Здание Академии медицинских наук СССР, Москва, улица Солянка, 14 [7, 8].

В конце 1960-х годов на территории Сибири и Дальнего Востока уже существовала целая сеть медицинских ВУЗов и НИИ Минздрава РСФСР, но научные коллективы работали разобщенно, нередко дублируя исследования, не имели достаточной материально-технической базы и не могли в целом решить для Сибири и Дальнего Востока медико-биологические и медицинские проблемы. В этой связи возникла потребность в координации и перспективном планировании медицинских и медико-биологических исследований, проводимых научно-исследовательскими организациями Сибири и Дальнего Востока, а также в разработке проблем региональной патологии и адаптации.

В соответствии с решением Президиума Совета министров СССР от 06.05.1970 г., приказом Министра здравоохранения СССР №545 от 10.08.1970 г. и постановлением Президиума АМН СССР в сентябре 1970 года в Новосибирске создается **Сибирский филиал Академии медицинских наук СССР**. Его Председателем был назначен член-корреспондент АМН СССР В.П. Казначеев – директор Института клинической и экспериментальной медицины (ИКЭМ) [9]. В первые годы организации филиала научные исследования сконцентрировались вокруг проблем адаптации пришлого населения к суровым климатическим и производственным условиям, а коренного населения Сибири и Дальнего Востока – к изменившимся в следствие урбанизации условиям среды. Для решения этих проблем в Сибирском филиале была разработана комплексная научная программа «Адаптация человека», которая предусматривала проведение широкомасштабных комплексных исследований в различных климатогеографических и производственных зонах на трех основных уровнях: социально-гигиеническом, популяционно-биологическом, организменном [9].

13 августа 1979 г. постановлением ЦК КПСС и Со-

вета министров СССР №778 «О дальнейшем развитии медицинской науки в районах Сибири и Дальнего Востока» Филиал был преобразован в **Сибирское отделение Академии медицинских наук СССР (СО АМН)** (административный центр – г. Новосибирск). На отделение возлагались задачи планирования, координации и прогнозирования научных исследований, проводимых медицинскими учреждениями Сибири и Дальнего Востока по важнейшим проблемам медицины. 15 февраля 1980 г. на Общем собрании Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР председателем СО АМН СССР был избран академик Бородин Ю.И [8, 9].

Организация **Сибирского отделения РАМН** была исторически обусловлена созданием мощных территориально-производственных комплексов на территории Сибири и Дальнего Востока. Интенсивное развитие промышленности привело к росту миграции и численности населения на востоке страны. Ученым-медикам предстояло решить целый комплекс проблем охраны здоровья населения региона. Первой крупной проблемой была адаптация молодых мигрантов в новых климатогеографических условиях. Второй ключевой проблемой – снижение негативного воздействия изменившихся под влиянием урбанизации факторов (экологических, климатогеографических, производственных, социальных и др.) на здоровье настоящего и будущих поколений. Третьей проблемой – влияние урбанизации на здоровье коренных и малочисленных народов, проживающих на территории Сибири и Дальнего Востока [9].

Для решения этих научных проблем СО АМН СССР создало опорные пункты академической науки в Сибири и на Дальнем Востоке. В 1981 в Новосибирске из ИКЭМ выделен Институт клинической иммунологии, в этом же году организован Институт терапии, из союзных и республиканских министерств здраво-

охранения передается ряд научно-исследовательских учреждений, в частности, НИИ эпидемиологии и микробиологии (Владивосток, 1980), НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения (Владивосток, 1984), НИИ охраны материнства и детства (Ха-

баровск, 1986). В 1981 году в Благовещенске создается **Научно-исследовательский институт физиологии и патологии дыхания – в настоящее время ДНЦ ФПД** (рис. 4).



Рис. 4. Первые здания, переданные вновь открытому научному учреждению (г. Благовещенск, 1981 г.).

Инициатором создания первого на Дальнем Востоке академического научного учреждения медицинского профиля – Института физиологии и патологии дыхания, организатором и его первым директором был

академик РАН **Михаил Тимофеевич Луценко** (1930-2017), доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ (рис. 5).



Рис. 5. Академик Российской академии наук М.Т. Луценко.

Этому решению во многом способствовали крупные социально-демографические процессы, происхо-

дившие в стране в 70-е годы прошлого века. В частности, с 1974 началось строительство Байкало-Амурской

железной дороги. С 1974 по 1986 годы академик М.Т. Луценко принимал активное участие в организации медицинского обслуживания строителей БАМа (приказом Минздрава РСФСР был назначен председателем «Координационного Совета по вопросам медицинского обслуживания строителей БАМ»). В этот период им была создана межведомственная лаборатория по изучению механизмов адаптации организма человека к факторам окружающей среды в зонах строительства Байкало-Амурской железнодорожной магистрали и освоения новых территорий проживания населения, послужившая основой для формирования научно-исследовательского института [10].

Начался новый этап – интенсивное развитие Сибирского отделения АМН СССР, основной задачей которого становится изучение актуальных медицинских проблем Сибири и Дальнего Востока. Для решения этой задачи были утверждены научные направления, в том числе: изучение фундаментальных и прикладных

аспектов медико-биологических и социально-гигиенических проблем Сибири и Дальнего Востока с учетом природно-географических и территориально-промышленных районов; разработка новых методов диагностики, профилактики лечения заболеваний сердечно-сосудистой, системы органов дыхания, пищеварения и эндокринной; наследственных и иммунных заболеваний с учетом их региональных особенностей [9].

В период становления и в последующие этапы развития нового научного учреждения на территории Дальневосточного региона, в укрепление его материально-технической базы и подготовку квалифицированных научных кадров большой вклад внесли академик Юрий Иванович Бородин и академик Валерий Алексеевич Труфакин, возглавлявшие в разные годы Сибирское отделение Академии медицинских наук (рис. 6).



Рис. 6. Академик Луценко М.Т. и председатель Президиума СО АМН академик Бородин Ю.И.

Исходя из того, что организация научного учреждения на Дальнем Востоке России была обусловлена высоким уровнем заболеваний органов дыхания, связанным с действием на организм человека неблагоприятных климатических и социально-экономических факторов региона, в круг научных задач, над решением которых должен был работать коллектив, входило: изучение закономерностей регуляции гомеостаза дыхательной системы при адаптации к факторам внешней среды, влияния климатических и профессиональных факторов на распространенность болезней органов дыхания, разработка методов их диагностики, лечения и профилактики. Под руководством академика М.Т. Луценко были проведены комплексные экспериментальные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к действию экстремальных факторов окружаю-

щей среды, в частности, низких температур – основного физического фактора, определяющего долговременную морфофункциональную перестройку аппарата внешнего дыхания. Установлены особенности внутрисистемных и межсистемных взаимосвязей эндокринной и кардиореспираторной систем при воздействии на человека экстремальных экологических факторов региона в норме и при заболеваниях легких. Сформулированы методологические подходы к изучению влияния факторов внешней среды на дыхательную систему человека: биофизический, хронобиологический и популяционный (М.Т. Луценко, Ю.М. Перельман, С.С. Целуйко, А.Б. Пирогов).

Под руководством члена-корреспондента РАН Ю.М. Перельмана проведены уникальные исследования температурного и энергетического гомеостаза легких, разработана концепция гиперфункции внешнего

дыхания. Изучены кондиционирующие возможности дыхательных путей и на этой основе создан комплекс аппаратуры и программного обеспечения для синхронного измерения температуры вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, дыхательного объема и объемной скорости, что позволило разработать критерии диагностики нарушений кондиционирующей функции дыхательных путей, методы и критерии их раннего выявления и прогнозирования. Сформулировано концептуальное представление о ключевой роли реактивности дыхательных путей, как основного патофизиологического феномена, опосредующего негативное влияние факторов на дыхательную систему человека и являющегося прогностическим признаком хронических респираторных заболеваний. Расшифрованы некоторые молекулярные механизмы действия холода на бронхиальную секрецию и реактивность и разработаны генетические и клинично-функциональные критерии диагностики и прогнозирования измененной реактивности дыхательных путей на основе современных методов моделирования (В.П. Колосов, Ю.М. Перельман, А.Г. Приходько, Л.Г. Нахамчен, Д.С. Наумов).

Под руководством академика РАН В.П. Колосова разработаны методы прогнозирования и лечения хронических респираторных заболеваний. Использование методологии системного анализа с привлечением методов математического моделирования патологических процессов позволило учесть влияние среды на дыхательную систему, выделить ключевые факторы, сопровождающие патологический процесс, разработаны способы диагностики болезней органов дыхания и прогнозирования их течения (В.П. Колосов, А.Н. Одириев, А.Б. Пирогов). Разработан комплекс генетических, молекулярно-клеточных, клинично-функциональных, биохимических критериев и прогнозных моделей для выделения фенотипов бронхиальной астмы, прогнозирования течения болезни и эффективности терапии (В.П. Колосов, Ю.М. Перельман, Д.Е. Наумов).

Профессором А.В. Леншиным и его учениками разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методы рентгенологической и функциональной диагностики заболеваний легких, обоснованы критерии диагностики дисплазий легких, вентиляционных нарушений на ранних стадиях хронических заболеваний легких, которые позволили углубить представления о механизме возникновения и развития обструкции дыхательных путей у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой. В практическую деятельность медицинских организаций региона внедрены современные высокотехнологичные методы диагностики – компьютерная томография с построением трехмерных реконструкций и выполнением виртуальных исследований, магнитно-резонансная томография.

На основе оригинальных клинично-экспериментальных исследований по патофизиологии эндотоксикозов дано клинично-патогенетическое обоснование методов

дренирования лимфатических протоков с сорбцией лимфы в комплексном лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких, которые являются приоритетными для отечественной пульмонологии. Разработаны способы лечения гнойных заболеваний легких и плевры с использованием методов дренирования полостей и ран. Создан набор инструментов и способов для лимфатической детоксикации организма, защищенных 15 патентами РФ на изобретения (В.П. Самсонов), и удостоенных серебряной медали ВДНХ СССР (1989 г.).

Изучены основные закономерности морфофункциональных нарушений на разных этапах формирования бронхиальной астмы (М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова, А.Н. Одириев, А.Б. Пирогов). Морфофункциональные, гистохимические и эндоскопические исследования в сочетании с гормональными позволили создать программу длительного динамического наблюдения за состоянием дыхательной системы у больных с бронхиальной астмой и выработать схему рационального комплексного (медикаментозного и немедикаментозного) патогенетического лечения.

В результате фундаментального изучения особенностей формирования и функционирования фетоплацентарной системы разработаны критерии риска развития бронхолегочной патологии у плодов и новорожденных, матери которых перенесли во время беременности гестоз, хронические заболевания легких, ОРВИ, способы диагностики и профилактики этих нарушений у беременных, а также критерии риска поражения органов дыхания новорожденных детей и методы их профилактики. На основе этих исследований разработана и внедрена программа реабилитации, основанная на коррекции нарушений адаптационно-компенсаторных механизмов оптимизации функционирования системы «мать-плацента-плод» и созданы методы первичной и вторичной профилактики системно-гормональных нарушений у беременных женщин в группе повышенного риска (М.Т. Луценко, И.Н. Гориков, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова, Н.А. Ишутина).

Изучены особенности распространения болезней органов дыхания в Дальневосточном регионе и разработаны методы их профилактики. Комплекс клинично-эпидемиологических и социологических исследований респираторного здоровья населения, проведенных ДНЦ ФПД, позволил выявить основные особенности формирования и распространения заболеваний органов дыхания, связанные с климатогеографическими, медико-демографическими и социально-экономическими условиями Дальневосточного региона. Впервые на территории Российской Федерации использована методология эпидемиологической оценки распространенности основных проявлений хронических респираторных заболеваний и факторов риска в рамках международного исследовательского проекта WHO-GARD (Л.Г. Мананов, В.П. Колосов).

Разработаны комплексные технологии, решающие проблему ранней медицинской и социальной реабилитации больных хроническими формами респираторной патологии. Заложены основы функциональной и физической реабилитации, обеспечивающей повышение толерантности организма в экстремальных экологических условиях Дальневосточного региона и адекватную компенсацию нарушенных функций при заболеваниях органов дыхания (Н.Н. Вавилова).

Внедрение компьютерных технологий системного анализа для исследования связей и закономерностей функционирования систем и разработки методов поддержки принятия управленческих решений в медицине обеспечило патентование многочисленных изобретений по диагностике, прогнозированию и коррекции болезней органов дыхания (В.П. Колосов, Н.В. Ульянычев).

Большой вклад в изучение механизмов восстановления кардиальной и респираторной системы и разработку технологий реабилитации вносит коллектив **Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – Института медицинской климатологии и восстановительного лечения**. Сотрудниками Института осуществляется патогенетическое обоснование и разработка методов профилактики хронических заболеваний органов дыхания, восстановительного лечения с использованием природных лечебных факторов, изучается ответная реакция на это воздействие на молекулярном, клеточном и системном уровнях. Проводится всесторонний анализ рекреационного потенциала Дальневосточного региона, разработка технологий его использования для восстановления функционального состояния дыхательной системы у детей и взрослых и профилактики бронхолегочной патологии. В результате создана научная школа «Курортология и восстановительная медицина», основателем которой является д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ Евгений Матвеевич Иванов, возглавлявший учреждение с 1982 по 2010 годы. Им внесён значительный вклад в развитие теоретических основ восстановительной медицины и сохранения рекреационных ресурсов Дальнего Востока. Заложены идеи успешно развиваются главными специалистами школы д.м.н., профессором РАН Т.А. Гвозденко (директор филиала с 2010 г.) и д.м.н., профессором М.В. Антонюк, д.б.н., профессором Т.П. Новгородцевой [10]. На основе изучения причинно-следственных связей формирования респираторного здоровья населения под воздействием окружающей среды сформирована оригинальная система экологического мониторинга на популяционном уровне, основанная на современных информационных технологиях, разработаны математические модели прогнозирования риска распространения эколого-зависимых заболеваний в природно-экологических и социально-экономических условиях Дальнего Востока.

В Хабаровском филиале ДНЦ ФПД – Институте

охраны материнства и детства научные разработки посвящены изучению закономерностей влияния экологических факторов Дальневосточного региона на состояние здоровья детей, развитие и особенности клинического течения заболеваний органов дыхания. Изучена этиологическая структура острых бронхолегочных заболеваний у детей Хабаровского края и клинические особенности пневмоний различной этиологии. Выявлены морфологические и гистологические особенности патологии бронхов и легких у больных хроническими респираторными заболеваниями и врожденными пороками развития. Установлены региональные особенности фагоцитарного звена иммунитета у детей раннего возраста, обусловленные биогеохимическим своеобразием региона, разработана и внедрена в практику здравоохранения научная система их диспансеризации. Решен важнейший вопрос проблемы иммунной и эндокринной регуляции процессов адаптации у детей коренного и пришлого населения в зависимости от различных эндогенных и экзогенных факторов в зоне среднего Приамурья и разработана технология прогнозирования риска развития заболеваний органов дыхания инфекционной природы [10].

Значительным событием в историческом развитии молодого научного учреждения стал визит в Институт физиологии и патологии дыхания (1984) *Президента Академии медицинских наук СССР* академика Блохина Николая Николаевича, высоко оценившего роль и перспективы его развития, представляющего академическую науку на Дальневосточных рубежах России и имеющего огромное значение для системы здравоохранения региона (рис. 7).

Важным инструментом интеграции и управления НИР в регионе многие годы служила **Проблемная комиссия «Физиология и патология дыхания»** Научного совета РАМН и Минздрава России по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, головным учреждением которой был назначен ДНЦ ФПД. Проблемная комиссия координировала деятельность 20 научно-исследовательских институтов СО РАМН, Минздрава России и медицинских ВУЗов, в которых над проблемами пульмонологии работали свыше 250 квалифицированных специалистов, в том числе более 30 докторов и 80 кандидатов наук. Ежегодно в рамках Проблемной комиссии проводились 2-3 крупных научных мероприятия с широким привлечением специалистов смежных специальностей. В этой связи, стали традиционными пленумы и научные сессии Проблемной комиссии, научно-практические конференции по вопросам координации НИР, современных подходов к разработке новых методов диагностики и лечения болезней органов дыхания, организованные в различных регионах Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, Чита, Норильск, Барнаул, Владивосток, Новосибирск).



Рис. 7. В центре в первом ряду: академик М.Т. Луценко – ректор БГМИ и директор ИФПД СО АМН СССР, академик Н.Н. Блохин – Президент АМН СССР, С.С. Авраменко – первый секретарь Амурского обкома КПСС, 1984 г.

Еще одной примечательной особенностью в истории развития Института физиологии и патологии дыхания стало широкое использование экспедиционных форм при организации научно-исследовательской работы. В 80-х и первой половине 90-х годов научные экспедиции были проведены на Чукотке, Камчатке и Сахалине, в Ангарске (Иркутская область) и Норильске (Красноярский край), Бурятии и Якутии, в различных районах Амурской области. В целом в этот период было осуществлено более 10 научных экспедиций в различные регионы Сибири и Дальнего Востока. В этот период развития (1981-1990 гг.) для реализации программной деятельности Института физиологии и патологии дыхания по обеспечению комплекса мероприятий научно-организационного характера, в том числе, проведения научных исследований с использованием экспедиционных форм работы и эффективного внедрения их результатов в практику здравоохранения, в Сибири и Дальнем Востоке были созданы опорные пункты академической науки: на Чукотке (Анадырь), в Бурятии (Улан-Удэ), Приморском крае (Владивосток). Полученные данные позволили теоретически обосновать представления об этапах формирования патологических процессов в бронхолегочном аппарате при воздействии на организм различных неблагоприятных экологических факторов.

Несмотря на большие социально-экономические сложности 1990-х гг., сеть научных учреждений СО РАМН продолжала расширяться, открылись их филиалы в Новосибирске, Барнауле, Тюмени, Сургуте, Белокурихе, Красноярске, Улан-Удэ, Чите, Владивостоке, Магадане, Якутске, Мирном, Анадыре. В середине 1990-х гг. в Сибирском отделении РАМН сделан акцент на развитие системы научно-практических центров [9].

В 1998 году в результате реорганизации Института физиологии и патологии дыхания СО РАМН путем присоединения к нему филиалов, образованных на базе

НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН и НИИ охраны материнства и детства СО РАМН, создано Государственное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН. Включение филиалов в состав ДНЦ ФПД придало новый импульс к развитию междисциплинарных исследований в фундаментальной и клинической медицине, предопределило их комплексный характер, позволило существенно расширить сферу влияния на медицинскую науку и здравоохранение в Дальневосточном регионе.

С самых первых лет формирования учреждения и до настоящего времени в концепции научно-практической деятельности ДНЦ ФПД заложены принципы организационно-методической работы, направленные на подготовку кадров здравоохранения, совершенствование и обеспечение эффективности медицинской помощи в сфере пульмонологии на территории Дальневосточного региона. С этой целью для врачей медицинских организаций систематически проводится комплекс научно-практических и образовательных мероприятий. В частности, уже на ранних этапах развития учреждения широко использовались формы проведения научно-практических конференций, симпозиумов, семинаров по актуальным проблемам пульмонологии, в том числе выездные. Такие семинары были проведены в Южно-Сахалинске (1990 г.), Петропавловске-Камчатском (1991 г.), Барнауле и Норильске (1989 г.), Тынде и Анадыре, Улан-Удэ, Благовещенске и в других городах и субъектах Сибири и Дальнего Востока. В последующем традиционными стали научные сессии и научно-практические конференции. Первым крупным научно-организационным мероприятием стала «Дальневосточная конференция морфологов-пульмологов», проведенная в Благовещенске 10-12 сентября 1985 года и ставшая важным событием в деятельности Института физиологии и патологии дыхания. Уже через год, 10-11 сентября 1986 г., была от-

крыта новая страница в жизни коллектива учреждения – организация и проведение в содружестве с Благовещенским государственным медицинским институтом I Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока.

Большая организационно-методическая и лечебно-профилактическая работа была направлена на повышение качества медицинской помощи пациентам с болезнями органов дыхания и развитие пульмонологии в регионе. В 1982 году под руководством академика М.Т. Луценко в составе НИИ физиологии и патологии дыхания была открыта специализированная пульмонологическая клиника на 150 коек, в которой ежегодно квалифицированную медицинскую помощь получали более 10 тыс. человек. С целью совершенствования консультативной и лечебно-диагностической помощи больным пульмонологического профиля в амбулаторно-поликлинических условиях было открыто региональное консультативно-диагностическое отделение, а на его базе создан современный диагностический центр, позволивший успешно оказывать специализированную помощь с использованием подвижных пульмонологических бригад в условиях низкой плотности населения Дальневосточного региона.

В целях разработки организационных основ детской пульмонологии в практическое здравоохранение была внедрена система организации перинатальной профилактики респираторных заболеваний у новорожденных. Основным звеном системы явилось создание в клинике уникального отделения патологии дыхания беременных со стационаром для ранней диагностики нарушений развития плода у женщин с осложненным течением беременности, позволившего снизить уровень перинатальной и младенческой смертности по причине болезней органов дыхания в 2,7 раза [10].

Детская консультативная поликлиника, превратившаяся в последующем в детский пульмонологический центр, изучающий маршрут здоровья детей, родившихся от матерей с критериями риска респираторной

патологии и позволяющий вести реальную профилактику заболеваний, многие годы оказывал квалифицированную лечебно-диагностическую помощь детям с заболеваниями органов дыхания. Внедрение новых организационных форм диспансеризации, критериев диагностики, прогнозирования, методов профилактики и лечения болезней органов дыхания у детей способствовало снижению показателей заболеваемости в два раза [10].

В целях координации деятельности медицинских организаций и органов управления здравоохранением на территории региона в борьбе с заболеваниями органов дыхания, оказания консультативно-диагностической и лечебной помощи больным на основе научных и клинических подразделений была разработана организационная модель регионального пульмонологического центра, воплощенная в практическую деятельность здравоохранения в 1983 году. Соответствующее решение было принято Минздравом РСФСР и СО АМН СССР (приказ-постановление № 299/124-П от 19.05.83 г.).

С учетом социально-демографических особенностей Дальнего Востока на базе регионального пульмонологического центра разработана и реализована модель пульмонологической помощи в условиях низкой плотности населения, обеспечившая повышение доступности ее специализированных видов различным контингентам населения, значительно удаленных от типовых лечебно-профилактических учреждений (методические рекомендации Минздрава РСФСР, 1985). Важной составной частью системы являлась подвижная пульмонологическая поликлиника с автономным комплексом современных методов исследования (клинико-лабораторных, функциональных, рентгенологических, эндоскопических), давшая возможность повысить эффективность выявления больных с ранними стадиями заболеваний органов дыхания и своевременно проводить лечебно-оздоровительные мероприятия (рис. 8).



Рис. 8. Первый секретарь Амурского обкома КПСС С.С. Авраменко и члены Президиума АМН СССР знакомятся с работой подвижной пульмонологической поликлиники Института (сентябрь 1984 г.).

Результатом внедрения разработанной в пульмонологическом центре научно обоснованной системы оказания специализированной медицинской помощи сельскому населению явилась диспансеризация жителей одного из сельскохозяйственных муниципальных образований Амурской области – Тамбовского района, демонстрируемая целым комплексом медицинских и социально-экономических индикаторов. В организации и проведении этих исследований активное участие принимали *В.П. Колосов, М.В. Судаков, С.С. Целуйко, Л.Г. Манаков, А.М. Овдиенко, Е.А. Дэвис, Ю.М. Перельман, А.В. Ленишин, В.П. Самсонов и др.*

Созданная система организации специализированной пульмонологической помощи населению с учётом климатогеографических и социально-демографических особенностей региона позволила почти вдвое повысить ее эффективность. С внедрением системы активного динамического наблюдения в сельской местности (Тамбовский район Амурской области, 1985-1990 гг.) показатели заболеваемости хроническими респираторными заболеваниями среди жителей экспериментальной территории за 5 лет снизились на 76,4%. Внедрение комплексной системы профилактики в практику здравоохранения способствовало снижению заболеваемости с временной утратой трудоспособности в группе лиц с факторами риска хронических респираторных заболеваний в 1,9 раза, а в группе больных – в 4 раза. В результате только в одном из хозяйств экономические потери по причине болезней органов дыхания снизились на 76,9 процента [10, 11]. Эта работа была высоко оценена и получила диплом и серебряную медаль Выставки достижений народного хозяйства СССР (1988 г.). В целом, усилия, предпринятые Дальневосточным региональным пульмонологическим центром в течение 1981-1995 гг., позволили существенно изменить ситуацию в организации пульмонологической помощи населению региона.

Учитывая высокую степень риска возникновения

острых респираторных инфекций, особенно среди детей и лиц пожилого возраста, и необходимость организации неотложных противоэпидемических мер на территории Амурской области был принят и осуществлен комплекс профилактических мероприятий в зонах паводкового затопления территорий проживания в бассейне р. Амур. В результате число заболеваний пневмонией, зарегистрированных в популяции детей на территории региона, снизилось в поствакцинальном периоде в 2,3 раза, а уровень смертности населения от пневмонии на территории области за 5 лет снизился на 39,4%, а среди детского контингента населения – в 2,6 раза [12].

Современные достижения региональной пульмонологии основаны на результатах предшествующих поколений ученых и специалистов, внесших значительный вклад в развитие и совершенствование пульмонологической помощи населению на территории Сибири и Дальнего Востока. Среди них выдающиеся организаторы научных исследований в области респираторной медицины, талантливые ученые и руководители крупных научных коллективов: *Л.Д. Сидорова* (Новосибирск), *М.Т. Луценко, Ю.С. Ландышев, И.В. Ландышева* (Благовещенск), *И.З. Баткин* (Хабаровск), *Н.Д. Татаркина* (Владивосток).

Большой вклад в разработку и внедрение в практику здравоохранения новых методов диагностики, лечения и профилактики болезней органов дыхания вносят ведущие ученые и специалисты ДНЦ ФПД, связавшие свою профессиональную деятельность с первых лет создания научного учреждения и продолжающие в нем плодотворную деятельность в настоящее время: *В.П. Колосов, Ю.М. Перельман, В.К. Козлов, В.П. Самсонов, А.Б. Пирогов, А.В. Ленишин, Л.Г. Манаков, А.Г. Приходько, А.Н. Одириев, Л.Г. Нахамчен, И.Н. Гориков, Н.В. Ульянычев* (рис. 9). При этом безусловными лидерами являлись и являются ученые, избранные в состав Российской академии наук.



Рис. 9. Ведущие ученые и специалисты первого поколения ДНЦ ФПД (2010 г.). В первом ряду слева направо: академик Луценко М.Т., к.м.н. Смирнова Т.В., академик Колосов В.П.; во втором ряду: проф. Перельман Ю.М., д.м.н. Приходько А.Г., проф. Самсонов В.П., проф. Ленишин А.В., проф. Вавилова Н.Н., проф. Манаков Л.Г.

Академик РАН М.Т. Луценко – не только успешный руководитель и организатор здравоохранения, но и талантливый педагог и крупный ученый в области общей патологии, морфологии, гистологии и эмбриологии человека, патологической физиологии, основатель научной школы по гистофизиологии органов дыхания. Под его научным руководством проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к действию низких температур, разработана концепция многоуровневого взаимодействия дыхательной системы с окружающей средой в экстремальных экологических условиях северо-востока страны, теоретически обоснованы представления о формировании патологических процессов в бронхолегочном аппарате при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов.

Академик РАН В.П. Колосов (в 2005-2019 годы – директор, в настоящее время – научный руководитель ДНЦ ФПД) – основатель научной школы «Клиническое прогнозирование и профилактика болезней органов дыхания», фундаментальные научные исследования также посвятил изучению принципов взаимодействия дыхательной системы человека с факторами окружающей среды (рис. 10). Наиболее существенным вкладом академика В.П. Колосова в отечественную медицинскую науку следует считать созданное им приоритетное направление – системный анализ экзогенных влияний на дыхательную систему человека. При этом творческое использование методологии системного анализа с привлечением методов математического моделирования патологических процессов позволило в полной мере учесть разнообразные влияния среды на дыхательную систему, выделить ключевые факторы, проявляющие и

сопровожающие патологический процесс.

Член-корреспондент РАН Ю.М. Перельман (заместитель директора ДНЦ ФПД по научной работе) является создателем научной школы по клинической и экологической физиологии дыхания (рис. 11). Им разработаны и внедрены в практику здравоохранения новые методы исследования кондиционирующей функции легких, способы диагностики нарушений регуляции дыхания, гиперреактивности дыхательных путей. Под его руководством разработаны генетические и клинико-функциональные критерии диагностики и прогнозирования измененной реактивности дыхательных путей на основе современных методов моделирования. При плодотворном сотрудничестве с китайскими коллегами расшифрованы некоторые молекулярные механизмы действия холода на бронхиальную секрецию и реактивность.

Член-корреспондент РАН В.К. Козлов возглавлял Институт охраны материнства и детства СО РАМН (после реорганизации в 1998 году – Хабаровский филиал ДНЦ ФПД) в качестве директора с 1989 по 2015 гг. (рис. 12). Он является основателем и руководителем научной школы «Комплексная оценка состояния здоровья беременных женщин, детей и подростков, и особенностей развития, уровня здоровья и заболеваемости детей коренного и пришлого населения в экологических условиях Дальнего Востока». Основными достижениями научной школы является изучение клеточно-молекулярных механизмов осложненного развития беременности, ассоциированной с экзо- и эндогенными факторами; молекулярно-клеточных механизмов нарушения функции иммунной системы и органов-мишеней у детей с бронхолегочной патологией.



Рис. 10. Академик РАН
В.П. Колосов.



Рис. 11. Член-корреспондент
РАН Ю.М. Перельман.



Рис. 12. Член-корреспондент
РАН В.К. Козлов.

Успешно работает плеяда талантливых ученых, вносящих свой вклад в развитие академической медицинской науки (И.А. Андриевская, И.В. Довжикова, Н.А. Ишутина, Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк, Т.П. Новгородцева, О.А. Лебедько, Г.П. Евсеева, Л.В. Веремчук, Т.И. Виткина и другие). При этом новое поколение

научных сотрудников и врачей вносит существенные коррективы в систему организации научного поиска, определив в качестве приоритетов молекулярно-биологический и генетический уровень научных исследований (Ю.К. Денисенко, Д.Е. Наумов, Д.А. Гассан, Е.Ю. Афанасьева, Е.Г. Шелудько и др.).

В настоящее время Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания является головным учреждением по пульмонологии на территории Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера. В его составе 2 филиала: Владивостокский филиал – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, директор – д.м.н., профессор РАН Т.А. Гвозденко и Хабаровский филиал – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, директор – д.м.н. О.А. Лебедько. Оба филиала имеют свою собственную славную историю становления в качестве научных учреждений. В учреждении работают 246 человек, в том числе 61 научный сотрудник, из них 22 доктора и 36 кандидатов наук, 53 врача, из них 20 – высшей квалификационной категории.

Учреждение включено в Национальный реестр «Ведущие научные организации России» (свидетельство № 10050 от 7.05.2013 г.), а в результате экспертизы Министерства науки и высшего образования РФ ему присвоена 1 квалификационная категория, что позволило активно включиться в реализацию Национального проекта «Наука и университеты».

За сравнительно небольшой исторический период коллективом ДНЦ ФПД разработаны новые методы диагностики, лечения и профилактики болезней органов дыхания. Разработана и внедряется система оказания квалифицированной пульмонологической помощи, проделана большая организационная и научная работа: выполнено более 50 тем фундаментальных и прикладных исследований в области пульмонологии. Все они имеют приоритетный характер, а новые методы диагностики и лечения защищены патентами Российской Федерации, удостоверяющими мировую новизну технологических решений, основанных на полученных фундаментальных знаниях, что находит свое позитивное отражение в динамике показателей респираторного здоровья населения на территории региона.

С 2018 года Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания передан в ведение Министерства науки и высшего образования РФ с обеспечением научно-методического руководства Дальневосточным отделением Российской академии наук (ДВО РАН).

Дальневосточное отделение Российской академии наук – региональное отделение Российской академии наук, которое является развитой территориально-распределённой системой комплексных научных центров, институтов, научных станций и заповедников, охватывающей практически всю территорию Дальневосточного федерального округа. Научные центры ДВО РАН находятся во Владивостоке, Хабаровске, Петропавловске-Камчатском, Магадане, Благовещенске, Южно-Сахалинске, отдельные институты работают в Биробиджане и Анадыре. В настоящее время в учреждениях ДВО РАН работают 49 академиков и 82 члена-корреспондента РАН [13].

Созданию ДВО РАН предшествовали исторические, научные, экономические и политические предпосылки и, безусловно, сподвижничество неординарных ученых разных лет, личностей с государственным мышлением. Базу для развития академической науки на Дальнем Востоке заложил академик Владимир Леонтьевич Комаров, начав свои первые исследования в регионе еще в 1895 г. В январе 1932 г. по его инициативе было принято решение о формировании Дальневосточного филиала АН СССР, которым он руководил до 1939 года [14, 15]. К началу 1970-х годов на Дальнем Востоке была создана сеть академических учреждений, которые могли оказать существенное влияние на развитие производительных сил. В этой связи Президиум АН СССР 16 июля 1970 г. принял постановление № 635 «Об организации Дальневосточного научного центра Академии наук СССР в г. Владивостоке». Первым председателем ДВНЦ (1970-1977) стал известный советский географ, участник четырех антарктических экспедиций, руководитель геофизических экспедиций Академии наук СССР в Восточную Африку член-корреспондент АН СССР А.П. Капица (1931-2011), основатель Тихоокеанского института географии ДВНЦ. Началась сложная работа по развитию институтов, формированию их научной тематики, повышению квалификации кадров, укреплению материальной базы, завершившаяся в 1987 г. созданием Дальневосточного отделения АН СССР, которое возглавил академик В.А. Ильичев [14, 16]. В дальнейшем председателями ДВО РАН были академик Еляков Георгий Борисович (1991-2001); академик Сергиенко Валентин Иванович (2001-2022); академик Кульчин Юрий Николаевич (с 2022 г.) [13, 14, 16].

Создание в 1957 году Сибирского, а в 1970 г. Дальневосточного и Уральского научных центров АН СССР, без преувеличения, было не только выдающимся событием в истории отечественной академической науки, но и знаковым событием в истории государства, закрепившим шаги руководства страны по формированию научной инфраструктуры в регионах.

За три столетия истории академии менялись ее состав, государственный статус, научная направленность. Но одно оставалось неизменным – роль академии наук как главного научного учреждения страны. Во все времена академическое сообщество осознавало главную цель академии наук: расширять пределы человеческих знаний, развивать науки, обогащать их новыми открытиями и просвещать человечество. Не было такой науки, такого направления, куда академия не внесла свой выдающийся вклад, не только в естественно-научной, но и в гуманитарной области. Среди лауреатов Нобелевской премии академики: И.П. Павлов, И.И. Мечников, И.А. Бунин, Н.Н. Семёнов, И.Е. Тамм, И.М. Франк, П.А. Черенков, Л.Д. Ландау, Н.Г. Басов, А.М. Прохоров, М.А.Шолохов, Л.В. Канторович, А.Д. Сахаров, П.Л. Капица, А.И. Солженицын, Ж.И. Алфёров, А.А. Абрикосов, В.Л. Гинзбург [1, 8, 17].

Деятельность Академии наук на всех этапах ее истории связана с развитием образования, экономики и культуры страны. За годы своего существования Академия внесла достойный вклад в отечественную и мировую науку. В настоящее время Российская академия наук, созданная в форме федерального государственного бюджетного учреждения – государственная академия наук Российской Федерации, крупнейший центр фундаментальных исследований по проблемам естественных, технических, гуманитарных и общественных наук. Российская академия наук является правопреемницей Академии наук СССР, а также Российской академии медицинских наук и Российской академии сельскохозяйственных наук и активно участвует

в решении глобальных научных проблем.

С праздником, Академия!

С праздником, дорогие друзья и коллеги!

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. Научная Россия. URL: <https://scientificrussia.ru>
2. Копелевич Ю.Х. Основание Петербургской Академии Наук. Ленинград: Наука, 1977. 211 с.
3. Российская Академия Наук: история и современность: краткий очерк / под ред. Ю.С. Осипов. Москва: Наука, 1999. 272 с.
4. Российская академия наук. URL: www.ras.ru
5. Водичев Е.Г., Красильников С.А., Ламин В.А., Ус Л.Б., Черевикина М.Ю. Российская академия наук. Сибирское отделение: Исторический очерк. Новосибирск: Наука, 2007. 510 с.
6. Пармон В.Н. Сибирское отделение Российской академии наук в развитии Сибирского макрорегиона: история и настоящее. URL: https://www.sbras.ru/files/news/docs/so_ran_65.pdf
7. Глянцев С.П., Сточик А.А. История создания Академии медицинских наук СССР (1932–1944). М.: РАН, 2022. 478 с.
8. Сибирское отделение Российской академии медицинских наук. Википедия: свободная энциклопедия. URL: <https://ru.wikipedia.org/?curid=2265228&oldid=134998316>
9. АМН СССР. Сибирское отделение. URL: www.soramn.ru
10. Манаков Л.Г. Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (история создания и этапы развития). Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2021. 87 с.
11. Манаков Л.Г. Федеральному государственному бюджетному научному учреждению «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – 40 лет // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 79. С.154–166. EDN: DBCLEL. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-154-166>
12. Колосов В.П., Тезиков Н.Л., Курганова О.П., Манаков Л.Г., Перельман Ю.М., Заварзина Е.В., Тарасюк С.Д. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности программ вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций в Амурской области // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 60. С. 8–14. EDN: WDMVSD. <https://doi.org/10.12737/19874>
13. Дальневосточное отделение Российской академии наук. URL: <http://www.febras.ru/spravochnik/akademiki-chleny-korrespondenty-ran>
14. Богатов В.В. Из истории становления Дальневосточного научного центра АН СССР // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. 2020. № 5. С.5–19. EDN: EAGZGY. <https://doi.org/10.37102/08697698.2020.213.5.001>
15. Богатов В.В., Урмина И.Н. Академик Комаров и его время (к 150-летию со дня рождения академика В.Л. Комарова). Владивосток: Дальнаука, 2020. 464 с. EDN: PSTEON. ISBN: 978-5-8044-1606-7
16. Страницы истории ДВО РАН. 1970-2020. (К 50-летию ДВНЦ АН СССР и навстречу 300-летию РАН) / ред. В.И. Сергиенко. Владивосток: ИИАЭ, 2021. 150 с. ISBN: 978-5-6045470-1-4
17. Дальневосточное отделение Российской академии медицинских наук. История ДВО РАН (этапы развития). URL: <http://www.febras.ru/informatsionnye-resursy/istoriya.html>
18. Научный потенциал России: 295 лет со дня основания Российской академии наук. URL: <http://kurskonb.ru/virt/ran/ran/assets/common/downloads/D.pdf>

REFERENCES

1. [Scientific Russia]. Available at: <https://scientificrussia.ru> (in Russian).
2. Kopelevich Yu.Kh. [Founding of the St. Petersburg Academy of Sciences]. Leningrad: Nauka; 1977 (in Russian).
3. Osipov Yu.S., editor. [Russian Academy of Sciences: History and Modernity: A Brief Sketch]. Moscow: Nauka; 1999 (in Russian).

4. [Russian Academy of Sciences]. Available at: www.ras.ru (in Russian).
5. Vodichev YE.G., Krasil'nikov S.A., Lamin V.A., Us L.B., Cherevikina M.Yu. [Russian Academy of Sciences. Siberian Branch: Historical Sketch]. Novosibirsk: Nauka; 2007 (in Russian).
6. Parmon V.N. [Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences in the development of the Siberian macro-region: history and present.]. Available at: https://www.sbras.ru/files/news/docs/so_ran_65.pdf (in Russian).
7. Glyantsev S.P., Stochik A.A. [History of the establishment of the Academy of Medical Sciences of the USSR (1932-1944)]. Moscow: Russian academy of sciences; 2021 (in Russian).
8. [Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. Available at: <https://ru.wikipedia.org/?curid=2265228&oldid=134998316> (in Russian).
9. [USSR Academy of medical sciences. Siberian Branch]. Available at: www.soramn.ru (in Russian).
10. Manakov L.G. [Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (history of creation and stages of development)]. Blagoveshchensk: DNTs FPD; 2021 (in Russian).
11. Manakov L.G. [The federal state budgetary scientific institution "Far Eastern scientific center of physiology and pathology of respiration" is 40 years old]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 79: 154–166 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-154-166>
12. Kolosov V.P., Tezиков N.L., Kurganova O.P., Manakov L.G., Perel'man YU.M., Zavarzina YE.V., Tarasyuk S.D. [Clinical and epidemiological assessment of the effectiveness of programs vaccinal prevention of pneumococcal disease in the amur region]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 60: 8–14 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/19874>
13. [Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences]. Available at: <http://www.febras.ru/spravochnik/akademiki-chleny-korrespondenty-ran> (in Russian).
14. Bogatov V.V. [From the history of the formation of the far eastern scientific center of the USSR academy of sciences]. *Vestnik of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences= Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk* 2020; 5: 5–19 (in Russian). <https://doi.org/10.37102/08697698.2020.213.5.001>
15. Bogatov V.V., Urmina I.N. [Academician Komarov and his time (to the 150th anniversary of the birth of academician V.L. Komarov)]. Vladivostok, Dal'nauka; 2020 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1606-7
16. Sergienko V.I. [Pages of History of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. 1970-2020. (Toward the 50th Anniversary of the Far Eastern Scientific Center of the Academy of Sciences of the USSR and Toward the 300th Anniversary of the Russian Academy of Sciences)]. Vladivostok: IIAE; 2021 (in Russian). ISBN: 978-5-6045470-1-4
17. [Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences]. Available at: <http://www.febras.ru/informatsionnye-resursy/istoriya.html> (in Russian).
18. [Scientific potential of Russia: 295 years since the founding of the Russian Academy of Sciences]. Available at: <http://kurskonb.ru/virt/ran/ran/assets/common/downloads/D.pdf> (in Russian).

Информация об авторах:

Author information:

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

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

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

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

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

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

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

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

Поступила 22.11.2023
Принята к печати 21.02.2024

Received November 22, 2023
Accepted February 21, 2024

УДК 616.248-036.8:616-06-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-23-33

ТРУДНАЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АСТМА: НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ДОСТИЖЕНИЮ КОНТРОЛЯ

А.Ю.Крапошина^{1,2}, Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, А.Б.Кацер¹, О.В.Казмерчук¹, 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. Цель. Изучение клинико-функциональных характеристик, особенностей фармакотерапии и уровня приверженности при тяжелой и трудной для лечения бронхиальной астмы в реальной клинической практике для оптимизации мероприятий патогенетической терапии. **Материалы и методы.** Обследовано 143 пациента с диагнозом тяжелая бронхиальная астма. Пациенты были разделены на 2 группы: трудная для лечения бронхиальная астма и тяжелая бронхиальная астма. Методы обследования включали в себя: анамнестический метод, физикальный осмотр, заполнение опросника ACQ-5, АСТ, опросника Мориски-Грин, инструментальные (спирография с бронхолитиком). **Результаты.** Большую часть исследуемых составили пациенты, имеющие трудную для лечения астму (55%), в то время как пациенты с тяжелой астмой составили 45% от общего количества больных. Нами было отмечено, что пациенты 1-й группы чаще госпитализировались в связи с обострением заболевания. Значимых различий по клинико-функциональным показателям и по структуре сопутствующей патологии получено не было. Все пациенты получали объем базисной терапии, соответствующей 4 и 5 ступени в соответствии с GINA 2022. Согласно результатам опросника Мориски-Грина отсутствие приверженности зарегистрировано в 79% случаев. Неправильная техника ингаляции среди пациентов 1-й группы регистрировалась в 32% случаев, в то время как неконтролируемое течение сопутствующей патологии выявлялось в трети (33%) случаев. Во 2-й группе 94% пациентов имели хотя бы один маркер Т2-воспаления. **Выводы.** Среди пациентов, имеющих неконтролируемое течение БА, истинно тяжелая бронхиальная астма подтвердилась в 45% случаев, трудная для контроля бронхиальная астма – в 55% случаев. Отсутствие приверженности (79% случаев), неконтролируемое течение сопутствующей патологии (33%) и неправильная техника ингаляции (32% случаев) являются основными факторами, препятствующими достижению контроля в группе трудной для лечения БА. Для пациентов с трудной для лечения БА необходимо проведение мероприятий, направленных, прежде всего, на повышение приверженности к лечению.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, патогенетическая терапия, приверженность терапии, техника ингаляции.

DIFFICULT-TO-TREAT ASTHMA: THE MOST SIGNIFICANT FACTORS IMPEDING CONTROL

A.Yu.Kraposhina^{1,2}, E.A.Sobko^{1,2}, I.V.Demko^{1,2}, A.B.Katser¹, O.V.Kazmerchuk¹, Yu.I.Abramov¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

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:

Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Трудная для лечения астма: наиболее значимые факторы, препятствующие достижению контроля // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.23–33. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-23-33

For citation:

Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I. Difficult-to-treat asthma: the most significant factors impeding control. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):23–33 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-23-33

²Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», 3 Partizana Zheleznyaka Str.,
Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

SUMMARY. Aim. The study of clinical and functional characteristics, features of pharmacotherapy and the level of adherence in severe and difficult-to-treat bronchial asthma in real clinical practice to optimize pathogenetic therapy measures. **Materials and methods.** 143 patients diagnosed with severe bronchial asthma were examined. Patients were divided into 2 groups: difficult-to-treat bronchial asthma and severe bronchial asthma. Examination methods included: anamnestic method, physical examination, filling out the ACQ-5 questionnaire, AST, the Morisky-Green questionnaire, instrumental (spirometry with bronchodilator), laboratory methods. **Results.** Most of the studied patients were patients with difficult-to-treat bronchial asthma (55%), while patients with severe bronchial asthma accounted for 45% of the total number of patients. We noted that patients of the 1st group were more often hospitalized due to an exacerbation of the disease. There were no significant differences in clinical and functional parameters and in the structure of comorbidity. All patients received the amount of basic therapy corresponding to stages 4 and 5 in accordance with GINA 2022. According to the results of the Morisky-Green questionnaire, lack of adherence was recorded in 79% of cases. Incorrect inhalation technique among patients of the 1st group was recorded in 32% of cases, while an uncontrolled course of concomitant pathology was detected in a third (33%) of cases. In group 2, 94% of patients had at least one marker of T2 inflammation. **Conclusions.** Among patients with difficult-to-treat asthma, truly severe bronchial asthma was confirmed in 45% of cases, bronchial asthma difficult-to-treat - in 55% of cases. Lack of adherence (79% of cases), uncontrolled course of comorbidity (33%), and incorrect inhalation technique (32% of cases) are the main factors hindering the achievement of control in the difficult-to-treat asthma group. For patients with difficult-to-treat asthma, it is necessary to take measures aimed primarily at improving adherence to treatment.

Key words: bronchial asthma, control, pathogenetic therapy, adherence, inhalation technique.

Возможности терапии бронхиальной астмы (БА) расширяются с каждым годом, и к настоящему времени накоплен большой терапевтический потенциал, позволяющий проводить успешное лечение с учетом гетерогенности заболевания. Однако, несмотря на значительные возможности фармакотерапии, контроля над БА достигают не более половины пациентов [1–3]. В группе с неконтролируемым течением встречаются как пациенты, имеющие тяжелую БА, так и пациенты, имеющие трудную для лечения астму. В реальной клинической практике принципиально важным является разграничение указанных понятий, так как отнесение к той или иной группе является определяющим фактором при выборе тактики ведения пациента [1, 2].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям тяжелая БА — это астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на терапию 4 или 5 ступени, или если для поддержания контроля необходим высокий объем базисной терапии [2]. Распространенность тяжелой БА оценивается в 3-10%, при этом около половины пациентов не достигают контроля над заболеванием. Это позволяет сделать вывод о том, что в большинстве случаев тяжелого течения БА можно выявить модифицируемые факторы, препятствующие достижению контроля [1, 3]. Однако, несмотря на четко разработанные критерии тяжелой БА, в реальной клинической практике разграничить тяжелую БА и трудную для лечения БА не всегда является простой задачей. Так, в исследовании Anna von Bülow et al. [4] показано, что треть пациентов не относилась к группе тяжелой БА, при этом пациенты имели сопутствующую патологию (депрессия, синдром обструктивного апноэ сна, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и не принимали соответствующую терапию. В данном

исследовании продемонстрирована необходимость, с одной стороны, мультидисциплинарного подхода к лечению тяжелой БА, с другой стороны – регулярного длительного наблюдения за пациентом с тяжелой БА, позволяющего определить роль коморбидной патологии в течении астмы. С разработкой генно-инженерных биологических препаратов стал возможным болезнью-модифицирующий подход, однако большая стоимость препаратов и высокая селективность их действия требует или обуславливает поиск четких критериев для начала таргетной терапии [5, 6].

В обзоре Marco Caminati et al. [7] анализируются детерминанты, препятствующие достижению контроля в зависимости от тяжести БА. Авторами показано, что приверженность к лечению в группе легкой и средней степени тяжести БА имеет наибольшее значение. Приверженность и техника ингаляции являются составляющими компонентами процесса лечения. Выбор оптимальной формы доставки, а также упрощение режима лечения ассоциировано с регулярным применением лекарства. Среди пациентов с тяжелой БА наряду с постоянным приемом базисных препаратов имеет большое значение наличие сопутствующей патологии. Кроме того, курение и ожирение могут выступать причиной формирования нейтрофильного воспаления в дыхательных путях, перекрывая эозинофильное. Следовательно, эффективность противоэозинофильного лечения может быть затруднена сопутствующим нейтрофильным воспалением.

Важно также заметить, что не всегда отсутствие контроля над заболеванием зависит от пациента. Если для больных БА существует понятие приверженности терапии, то для врачей имеет значение приверженность к существующим рекомендациям. Так, в исследовании

Cloutier M. et al. [8] показано, что 50% врачей-пульмонологов и аллергологов не следуют международным рекомендациям: в частности, не обсуждают с пациентами план действий по лечению астмы и не проводят регулярную оценку техники ингаляции на приеме. Таким образом, определение детерминант, препятствующих достижению контроля, создает основу для разработки стратегии и тактики ведения пациентов с БА.

Целью нашей работы явилось изучение клинико-функциональных характеристик, особенностей фармакотерапии и уровня приверженности при тяжелой и трудной для лечения бронхиальной астме в реальной клинической практике для оптимизации мероприятий патогенетической терапии.

Материалы и методы исследования

Клиническое исследование проводилось на базе отделения аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница». Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (№110/2021 от 24 декабря 2021г.). Обследовано 143 пациента с диагнозом тяжелая бронхиальная астма. В соответствии с клинико-anamнестическими данными, пациенты были разделены на 2 группы: трудная для лечения БА (1-я группа) и тяжелая БА (2-я группа).

В 1-ю группу вошли 79 пациентов (55% от общего числа), среди которых 58 женщин (73%) и 21 мужчина (27%). Медиана возраста составила 60 [49; 65] лет. Во 2-ю группу включено 64 пациента (45%), среди которых 51 женщина (80%) и 13 мужчин (20%). Медиана возраста составила 58 [42; 64] лет.

В группу тяжелой БА вошли пациенты, не достигающие контроля, несмотря на регулярный прием базисной терапии, соответствующей 4 и 5 ступени согласно GINA 2022, при соблюдении следующих критериев:

- правильная техника ингаляции;
- высокая приверженность к лечению;
- компенсированная сопутствующая патология.

Трудная для лечения астма диагностировалась при наличии хотя бы одного из следующих условий [9]:

- неадекватный объем терапии;
- неконтролируемое течение сопутствующей патологии;
- неправильная техника ингаляции;
- низкая приверженность к лечению;
- курение в настоящее время.

Критериями включения в исследование являлись следующие условия: неконтролируемое течение БА, диагноз «тяжелая БА» установленный, по крайней мере, за 12 месяцев до включения в исследование, возраст > 18 и < 70 лет, подтвержденная данными спирометрии бронхиальная обструкция (положительный бронходи-

латационный тест с приростом объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) $\geq 12\%$ и > 200 мл от исходного уровня после пробы с 400 мкг сальбутамола), возможность правильного использования базисных препаратов, возможность адекватно оценивать свое состояние (по мнению исследователя), получение информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: контролируемая БА, БА среднего течения, злокачественные новообразования, тяжелая почечная и печеночная недостаточность, наличие цереброваскулярных заболеваний, острые и хронические воспалительные заболевания в фазе обострения, заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, беременные и кормящие грудью женщины, отказ пациента от участия в исследовании.

Методы обследования, используемые при проведении исследования, включали в себя: анамнестический метод, физикальный осмотр, заполнение опросника Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5), Asthma Control Test (ACT), инструментальные (спирометрия с бронхолитиком), лабораторные методы. Контроль над симптомами оценивали с помощью опросника ACQ-5. Средний балл < 0,5 оценивался как контролируемая бронхиальная астма, 0,75-1,5 балла – частично контролируемая бронхиальная астма, $\geq 1,5$ баллов – как отсутствие контроля над БА. Отсутствие контроля по данным опросника ACT регистрировалось при сумме баллов менее 19. Приверженность к лечению оценивалась с помощью модифицированного опросника Мориски-Грин (MMAS-6), состоящего из 6 вопросов по доменам: "Приверженность", "Мотивация", "Осведомленность". Пациенты, набравшие 4 балла, считались приверженными к терапии. Пациенты, набравшие менее 4 баллов, определялись, как пациенты с низкой приверженностью. Количество баллов 0-1 свидетельствовало о низкой мотивации или низкой осведомленности, 2-3 балла – о высокой мотивации или высокой осведомленности [10].

Для изучения функции внешнего дыхания использовали аппарат общей плевтизографии «Erich Eger» (Германия). Исследование проводилось утром (9-10 часов утра), натощак, в комфортной одежде. Пациенту рекомендовалось воздержаться от курения и приема кофе в день обследования. Пациенты были проинструктированы о порядке проведения процедуры и обучены выполнению дыхательных маневров. Проба на обратимость бронхиальной обструкции, выполнялась согласно стандартам для проведения бронходилатационных тестов с 400 мкг сальбутамола, оценивалась через 15 минут и считалась положительной в случае увеличения $ОФВ_1$ более чем на 12% и 200 мл [11].

Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе ($FeNO$) проводилось портативной тест-системой NO breath фирмы Bedfont Scientific Limited (Великобритания). В качестве единицы измерения $FeNO$ данная тест-система использует миллиардную долю

концентрации – ppb. Ежедневно перед началом исследования в течение 60 секунд прибор автоматически осуществлял калибровку нуля.

Статистический анализ полученных данных производился с помощью программы Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., США). Все количественные переменные не подчинялись нормальному закону распределения. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Определение различий между количественными признаками проводилось с помощью критерия Манна-Уитни с учетом отсутствия нормального распределения. Для определения различий по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Полученные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки влияния различных факторов на изучаемые исходы использовался показатель отношения шансов (ОШ) и его 95-процентный доверительный интервал (ДИ). Отношение шансов рассчитывалось по формуле $ОШ = (ad)/(bc)$, где a и b – наличие или отсутствие фактора риска в исследуемой группе соответственно; c и d – наличие или отсутствие фактора риска в контрольной группе соответственно. К числу наиболее значимых факторов были отнесены информативные признаки со значением ОШ более 1,0.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблицах 1 и 2. Все респонденты имели неконтролируемое течение заболевания, частые дневные и ночные приступы, высокую потребность в короткодействующих β_2 -агонистах (КДБА), частые обострения за предшествующий год, хотя бы одно из которых привело к госпитализации. Отсутствие контроля над БА также подтверждалось и результатами опросников АСQ-5 и АСТ. В соответствии с вышеуказанными критериями большую часть исследуемых составили пациенты, имеющие трудную для лечения БА (55%) (1-я группа), в то время как пациенты с тяжелой БА составили 45% от общего количества больных (2-я группа). Нами не установлено значимых различий по выраженности клинических проявлений, однако было отмечено, что пациенты 1-й группы чаще госпитализировались в связи с обострением заболевания. Среди причин обострения заболевания в обеих группах регистрировалась вирусная инфекция (рис. 1). В тоже время в 40% случаев не удалось выявить причину обострения заболевания среди пациентов с тяжелой БА, что значимо было выше, чем среди пациентов 1-й группы.



Рис. 1. Структура причин обострения бронхиальной астмы. Звездочкой (*) на диаграмме отмечена значимость межгрупповых различий ($p < 0,05$).

В структуре коморбидной патологии в обеих группах преобладали заболевания верхних дыхательных путей (аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит с полипами в носу), а также гипертоническая болезнь. Значимых различий между группами получено не было. Среди пациентов 1-й группы неконтролируемое течение сопутствующей патологии (патология верхних дыхательных путей, гипертоническая

болезнь I и II ст., сердечная недостаточность I, ПА, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)) регистрировалось в трети (33%) случаев. Среди них в 85% случаев наблюдалась патология верхних дыхательных путей (преимущественно аллергический ринит), у 8% больных ГЭРБ, у троих пациентов (12%) при дообследовании была диагностирована глистная инвазия (лямблиоз, описторхоз) (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Признаки		Трудная для лечения астма (n=79)	Тяжелая астма (n= 64)	Значимость различий
Пол Абс/%	Мужской	21/27%	13/20%	p=0,619
	Женский	58/73%	51/80%	p=0,847
Возраст, годы, Me[Q1;Q3]		60 [49;65]	58 [42;64]	p=0,813
Давность заболевания, годы, Me[Q1;Q3]		15 [9;25]	16 [8;23]	p=0,409
АСQ-5, балл, Me[Q1;Q3]		4[3,1;4,9]	3,7 [3;4,6]	p=0,619
ACT, балл, Me[Q1;Q3]		8[7;11]	8[7;12]	p=0,802
Прием системных глюкокортикостероидов (СГКС), Абс/%		4/5	4/6	p=0,940
Доза СГКС, мг Me[Q1;Q3]		15[12,5;20]	5[4,4;5,4]	p=0,032
Сопутствующая патология				
Аллергический ринит, Абс/%		43/54%	34/53%	p=0,955
Хронический полипозный риносинусит с полипами в носу, Абс/%		16/20%	18/28%	p=0,503
ГЭРБ, Абс/%		3/4%	2/3%	p=0,805
Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), Абс/%		12/15%	16/25%	p=0,320
Гипертоническая болезнь (1 и 2 ст.), Абс/%		51/65%	32/50%	p=0,442
Хроническая сердечная недостаточность (I, IIA), Абс/%		19/24%	13/20%	p=0,819

Примечание: здесь и далее p – значимость межгрупповых различий.

У всех пациентов, включенных в исследование, регистрировалось снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД): так, медиана $ОФВ_1$ составила 64% и 70% в 1-й и 2-й группе соответственно. Фиксированная обструкция дыхательных путей, определяемая как снижение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ менее 0,7 после

бронхолитической пробы, была зарегистрирована в половине случаев среди пациентов 2-й группы и в 62% среди пациентов 1-й группы. Значимых различий между пациентами по показателям ФВД получено не было (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-функциональные показатели пациентов, включенных в исследование

Признак	Трудная для лечения астма (n=79) Me[Q1;Q3]	Тяжелая астма (n= 64) Me[Q1;Q3]	Значимость различий
Число дневных приступов удушья в день	5 [3;7]	4 [3;6]	p=0,951
Число ночных приступов удушья в день	2 [1;3]	2 [1;2]	p=0,175
Потребность в КДБА в сутки	7 [5;10]	6,5 [4;9]	p=0,598
Количество обострений за 12 месяцев	2 [1;3]	2 [1;3]	p=0,319
Показатели функции внешнего дыхания			
$ОФВ_1$, % от должного	64[47;81]	70[53;91]	p=0,068
ФЖЕЛ, % от должного	90[72;104]	92[81;103]	p=0,125
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$ до пробы	61 [56;71]	64 [55;72]	p=0,858
$ОФВ_1/ФЖЕЛ$ постбронходилатационный	67[60;74]	70 [63;75]	p=0,703

Согласно результатам опросника Мориски-Грина большинство пациентов в 1-й группе (79%) забывали принимать препараты, а также пропускали следующий прием лекарства при хорошем самочувствии. Важно отметить, что о долгосрочных преимуществах лечения

были информированы своим лечащим врачом только 42% пациентов (табл. 3). Таким образом, в структуре неприверженности в равной степени регистрировалось снижение по модулю как мотивации, так и осведомленности.

Таблица 3

Результаты оценки приверженности к базисной терапии согласно опроснику Мориски – Грина у больных трудной для лечения астмы

Вопрос	Количество положительных ответов (Абс/%)
забывали принять препараты	57/72%
невнимательны к часу приема лекарств	33/42%
пропускают при хорошем самочувствии	49/62%
пропускают следующий прием, если чувствуют себя хорошо	67/85%
информированы о долгосрочных преимуществах лечения	33/42%
забывают приобретать лекарства по рецептам	73/92%

Правильная техника ингаляции благоприятно влияет на прогноз заболевания и качество жизни пациентов независимо от типа устройства доставки, что подчеркивает важность индивидуального подхода к выбору ингаляционного устройства. Наличие хотя бы одной критической ошибки при использовании устройства доставки лекарственного препарата повышает риск развития тяжелого обострения и госпитализации [12]. Неправильная техника ингаляции среди пациентов 1-й группы регистрировалась в 32% случаев. Таким образом, отсутствие приверженности (79% случаев), неконтролируемое течение сопутствующей патологии (33%) и неправильная техника ингаляции (32% случаев) являются основными факторами, препятствующими достижению контроля в группе трудной для лечения бронхиальной астмы.

Нами проведен расчет факторов риска трудной для лечения бронхиальной астмы. Выявлены следующие факторы: низкая мотивация увеличивает риск трудной для лечения астмы в 2,21 раза (ДИ 1,12-4,33; $p < 0,05$) и низкая осведомленность в 1,99 раз (ДИ 1,02-3,9; $p < 0,05$). Учитывая низкую мотивацию и осведомленность пациентов, проведение мероприятий, направленных на повышение приверженности к лечению, является основной стратегией по достижению контроля над заболеванием в группе трудной для лечения бронхиальной астмы.

На базе отделения аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» ведется регистр пациентов, имеющих тяжелое течение БА, что создает возможности для осуществления телемониторинга заболевания. Так, 1 раз в 3-6 месяцев, проводится обзвон пациентов, состоящих в регистре. В процессе беседы пациентам задаются вопросы в рамках опросников АСТ, АСQ-5 и, при необходимости, пациенты активно приглашаются на прием. В настоящее время накапли-

вается всё больше данных, свидетельствующих о возможности телемедицинских технологий повышать приверженность к лечению, улучшать контроль над заболеванием, а также влиять на качество жизни, причем наибольший интерес представляют интерактивные технологии, где возможна обратная связь с медицинским работником [13, 14].

Упрощение режима приема лекарственных препаратов также может способствовать повышению приверженности среди пациентов. Пациентам, имеющим высокую потребность в КДБА, был рекомендован прием препаратов в режиме MART-терапии (10 человек (13%)). На однократное использование препарата были переведены 10 пациентов (13%).

Известно, что техника ингаляции и приверженность являются тесно переплетенными понятиями: так, например, отсутствие ошибок при использовании ингаляционного устройства сводит к минимуму риск побочных эффектов и, следовательно, повышает приверженность [15]. Для всех пациентов, поступивших в отделение, проводилась коррекция техники ингаляции, а также, при необходимости, замена устройства доставки (среди пациентов с трудной для лечения бронхиальной астмы у 11 человек (14% случаев)). Все пациенты получали объем базисной терапии, соответствующей 4 и 5 ступени в соответствии с GINA 2022 (табл. 4). Необходимость постоянного приема СГКС в качестве поддерживающей терапии отмечалась в 5% случаев в 1-й группе и в 6% случаев во 2-й группе пациентов. Тройная комбинация ингаляционные глюкокортикостероиды / длительнодействующие β_2 -агонисты / длительнодействующие антихолинергетики (ИГКС+ДДБА+ДДАХ) назначалась в 25% случаев в 1-й группе и в 27% во 2-й группе респондентов. Таким образом, у более половины пациентов на момент включения в исследования не был использован весь терапевтический потенциал. Повы-

шение дозы было у 7 человек (9%), а смена действующего вещества у 22 человек (28%). В качестве усиления базисной терапии назначались

антилейкотриеновые препараты (АЛТП) (для 1-й группы – 11 человек (14%)) или тиотропия бромид (29 человек (37% случаев) в 1-й группе).

Таблица 4

Объем терапии у пациентов с бронхиальной астмой, включенных в исследование

	Схема терапии	Количество человек, получающий терапию абс./%
Трудная для лечения БА (n=79)	ИГКС(ср)+ДДБА	35/44%
	ИГКС(выс)+ДДБА	23/29%
	ИГКС(ср)+ДДБА+ДДАХ	10/13%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ	5/6%
	ИГКС(ср)+ДДБА+АЛТП	1/1%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ+АЛТП	1/1%
	ИГКС(ср)+ДДБА+ДДАХ+СГКС	1/1%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ+СГКС	3/4%
Тяжелая БА (n= 64)	ИГКС(ср)+ДДБА	41/64%
	ИГКС(выс)+ДДБА	4/6%
	ИГКС(ср)+ДДБА+ДДАХ	9/14%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ	1/2%
	ИГКС(ср)+ДДБА+АЛТП	3/5%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ+АЛТП	2/3%
	ИГКС(ср)+ДДБА+ДДАХ+СГКС	2/3%
	ИГКС(выс)+ДДБА+ДДАХ+СГКС	2/3%

Таблица 5

Возможности оптимизации патогенетической терапии в группе тяжелой БА

	Предикторы положительного ответа	ГИБП
Тяжелая астма: пациенты, имеющие хотя бы 1 маркер Т2-воспаления и соответствующие критериям для начала терапии ГИБП (n= 33)	1) Аллергическая БА 2) Сопутствующие атопические заболевания 3) Уровень общего IgE 30-1500 кЕ/л 4) FeNO \geq 20ppb	Омализумаб (n=6)
	1) Сочетание БА и атопического дерматита 2) Высокая потребность в СГКС 3) Хронический полипозный риносинусит 4) FeNO \geq 25ppb	Дупилумаб (n=10)
	1) Эозинофилы крови \geq 150кл/мкл 2) Неаллергическая эозинофильная астма 3) Дебют во взрослом возрасте 4) ХРПС	Меполизумаб (n=4)
	1) Эозинофилы крови \geq 300кл/мкл 2) Неаллергическая эозинофильная астма 3) Дебют во взрослом возрасте 4) ХРПС	Бенрализумаб (n=13)

Среди вариантов интенсификации терапии во 2-й группе также можно выделить добавление АЛТП (14 человек/22%) или третьего контролирующего препарата (20 человек/31%). Эффективность тройной комбинации продемонстрирована в ряде исследований: так, в обзоре Lisa H.Y. Kim et al. продемонстрировано, что использование тройной комбинации ассоциировано со снижением риска тяжелых обострений и улучшением контроля над заболеванием в сравнении с двойной терапией [16]. Однако важно понимать, что высокий объем терапии ассоциирован с возникновением нежелательных эффектов: так существуют данные, свидетельствующие, что системная абсорбция высоких доз ИГКС эквивалента системным эффектам низких доз СГКС [17].

В группе тяжелой БА определение патогенетических и молекулярных особенностей заболевания находит свое отражение в выделении фенотипов и эндотипов и является основой для обоснования необходимости усиления терапии генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В нашем исследовании 94% пациентов в группе тяжелой БА имели хотя бы один маркер Т2-воспаления из перечня: эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл, FeNO ≥ 20 ppb, аллергическая астма [18]. Назначение ГИБП производилось в соответствии с наличием предикторов положительного ответа [6], данные представлены в таблице 5.

Заключение

Среди пациентов, имеющих неконтролируемое течение БА, истинно тяжелая бронхиальная астма подтвердилась в 45% случаев, трудная для лечения бронхиальная астма – в 55% случаев. Для пациентов обеих групп характерно неконтролируемое течение заболевания, высокая потребность в КДБА, частые обострения

за предшествующие 12 месяцев. Пациенты с трудной для лечения БА значимо чаще нуждались в госпитализации. Отсутствие приверженности (79% случаев), неконтролируемое течение сопутствующей патологии (33%) и неправильная техника ингаляции (32% случаев) являются основными факторами, препятствующими достижению контроля в группе трудной для лечения БА. Для пациентов с трудной для лечения БА необходимо проведение мероприятий, направленных, прежде всего, на повышение приверженности к лечению. В этом безусловно важна роль первичной медико-санитарной помощи: участковых терапевтов, семейных врачей, которые наблюдают пациентов. В настоящее время в ведении пациентов с хроническими заболеваниями всё большее значение приобретают телемедицинские технологии, что создает потенциальные возможности дистанционного консультирования, как врачей, так и пациентов с целью улучшения контроля над заболеванием. Решение вопросов о интенсификации терапии пациентов с тяжелой БА с использованием биологических препаратов должно проводиться в референсных центрах, своевременно и обоснованно с учетом клинико-функциональных и патогенетических особенностей заболевания.

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. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. (Update 2022). URL: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Медведева Н.Н., Вахтина А.Ю., Жуков Е.А., Ищенко О.П., Жегалов П.С. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме // Сибирское медицинское обозрение. 2014. №5. С. 47-52. EDN: SZSKHV.
3. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. 2018. Т.28, №3. С. 341–358. EDN: XWCRRZ. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>
4. von Bülow A., Backer V., Boddtger U., Søes-Petersen N.U., Vest S., I. Steffensen, Porsbjerg C. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma - Outcomes of a systematic assessment protocol // Respir. Med. 2018, Iss.145. P.41-47. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.10.020>
5. Новик Г.А., Авдеев С.Н., Соловкина Ю.В. Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба // Пульмонология. 2020. Т.30, №6. С. 822–830. EDN: KWDZJM. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-822-830>
6. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Демко И.В., Шульженко Л.В., Лещенко И.В., Фассахов Р.С., Черняк Б.А., Недашковская Н.Г., Бобрикова Е.Н., Демина Д.В. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа // Пульмонология. 2020. Т.30, №2. С.227–244. EDN: ZCONAB. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>

7. Caminati M., Vaia R., Furci F., Guarnieri G., Senna G. Uncontrolled asthma: unmet needs in the management of patients // *J. Asthma Allergy*. 2021. Vol.3, Iss.14. P.457-466. doi: 10.2147/JAA.S260604.
8. Cloutier M., Akinbami L., Salo P., Schatz M., Simoneau T., Wilkerson J.C., Diette G., Elward K.S., Fuhlbrigge A., Mazurek J.M., Feinstein L., Williams S., Zeldin D.C. Use of national asthma guidelines by allergists and pulmonologists: a national survey // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol.8, Iss.9. P.3011–3020.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.026>.
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненасьева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.393–447. EDN: HZEHSI. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
10. Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Санникова А.В. Роль приверженности в достижении контроля над бронхиальной астмой у подростков. Возможные стратегии и пути их совершенствования. Эффективная фармакотерапия. 2022. Т.18, №44. С.26–32. EDN: CFVUQL. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-44-26-32>
11. Спирометрия: методическое руководство. Российское респираторное общество. М., 2021. 62 с. URL: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1
12. Roche N., Aggarwal B., Boucot I., Mittal L., Martin A., Chrystyn H. The impact of inhaler technique on clinical outcomes in adolescents and adults with asthma: A systematic review // *Respir. Med.* 2022. Vol.202. Article number: 106949. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106949>
13. Snoswell C.L., Rahja M., Lalor A.F. A Systematic review and meta-analysis of change in health-related quality of life for interactive telehealth interventions for patients with asthma // *Value Health.* 2021. Vol.24, Iss.2. P.291–302. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.006>
14. Poowuttikul P., Seth D. New concepts and technological resources in patient education and asthma self-management // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020. Vol.59, Iss. 1. P.19-37. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08782-w>
15. Jahedi L., Downie S.R., Saini B., Chan H.K. Bosnic-Anticevich S. Inhaler Technique in Asthma: How Does It Relate to Patients' Preferences and Attitudes Toward Their Inhalers? // *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017. Vol.30, Iss.1. P.42–52. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1287>
16. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A., O'Byrne P.M., Chu D.K. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2021. Vol.325, Iss.24. P.2466–2479. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>
17. Patel R., Naqvi S.A., Griffiths C., Bloom C.I. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review // *BMJ Open Respir. Res.* 2020. Vol.7, Iss.1. Article number: e000756. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000756>
18. GINA 2023. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and management. A short GINA Guide for Health Professionals. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (Update 2022). Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Demko I.V., Sobko E.A., Chubarova S.V., Solov'eva I.A., Kraposhina A.Yu., Medvedeva N.N., Vakhtina A.Yu., Zhukov E.A., Ishchenko O.P., Zhegalov P.S. [Features of systemic inflammation, respiratory function and morphological structure of the bronchial mucosa in severe bronchial asthma]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian medical review* 2014; (5): 47–52 (in Russian).
3. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. [Prevalence, incidence, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2018; 28 (3): 341–358 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>
4. von Bülow A., Backer V., Boddter U., Søes-Petersen N.U., Vest S., I. Steffensen, Porsbjerg C. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma – Outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir. Med.* 2018; (145): 41–47. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>.
5. Novik G.A., Avdeev S.N., Solovkina Yu.V. [Bronchial asthma disease-modifying therapy: omalizumab site]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2020; 30(6): 822–830 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-6-822-830>
6. Nenasheva N.M., Kurbacheva O.M., Avdeev S.N., Fedosenko S.V., Emel'yanov A.V., Belevskiy A.S., Il'ina N.I., Knyazheskaya N.P., Zyryanov S.K., Ignatova G.L., Demko I.V., Shul'zhenko L.V., Leshchenko I.V., Fassakhov R.S., Chernyak B.A., Nedashkovskaya N.G., Bobrikova E.N., Demina D.V. [Practical recommendations for the selection of an immunobiological drug for the treatment of severe bronchial asthma T2-endotype]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonol-*

ogy 2020; 30(2): 227–244 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244>.

7. Caminati M., Vaia R., Furci F., Guarneri G., Senna G. Uncontrolled Asthma: Unmet Needs in the Management of Patients. *J. Asthma Allergy*. 2021; 3(14): 457–466. <https://doi.org/10.2147/JAA.S260604>

8. Cloutier M., Akinbami L., Salo P., Schatz M., Simoneau T., Wilkerson J.C., Diette G., Elward K.S., Fuhlbrigge A., Mazurek J.M., Feinstein L., Williams S., Zeldin D.C. Use of national asthma guidelines by allergists and pulmonologists: a national survey. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(9): 3011–3020.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.026>

9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbatcheva O.M., Astafeva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. [Bronchial asthma: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2022; 32(3): 393–447 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>

10. Fayzullina R.M., Gafurova R.R., Shangareeva Z.A., Sannikova A.V. [Role of adherence in achieving control of bronchial asthma in adolescents. Possible strategies and ways to improve them]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2022; 18(44): 26–32. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-44-26-32>

11. Spirometry: methodological guidance. Russian Respiratory Society. Moscow, 2021 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1

12. Roche N., Aggarwal B., Boucot I., Mittal L., Martin A., Chrystyn H. The impact of inhaler technique on clinical outcomes in adolescents and adults with asthma: A systematic review. *Respir. Med.* 2022; 202: 106949. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106949>.

13. Snoswell C.L., Rahja M., Lalor A.F. A systematic review and meta-analysis of change in health-related quality of life for interactive telehealth interventions for patients with asthma. *Value Health*. 2021; 24(2): 291–302. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.09.006>

14. Poowuttikul P., Seth D. New concepts and technological resources in patient education and asthma self-management. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59(1): 19–37. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08782-w>

15. Jahedi L., Downie S.R., Saini B., Chan H.K., Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique in asthma: how does it relate to patients' preferences and attitudes toward their inhalers? *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2017; 30(1): 42–52. <https://doi.org/10.1089/jamp.2016.1287>

16. Kim L.H.Y., Saleh C., Whalen-Browne A., O'Byrne P.M., Chu D.K. Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2021; 325(24): 2466–2479. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7872>

17. Patel R., Naqvi S.A., Griffiths C., Bloom C.I. Systemic adverse effects from inhaled corticosteroid use in asthma: a systematic review. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7(1): e000756. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000756>

18. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and management. A short GINA Guide for Health Professionals. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/09/GINA-Severe-Asthma-Guide-2023-WEB-WMS.pdf>

Информация об авторах:

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, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: angelinamaria@inbox.ru

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последиplomного 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

Author information:

Angelina Y. 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

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 Allergy Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: demko64@mail.ru

Елена Альбертовна Собко, д-р мед. наук, профессор 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, зав. отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: sobko29@mail.ru

Elena A. Sobko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University, Head of the Allergology Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: sobko29@mail.ru

Анна Борисовна Кацер, аспирант 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

Anna B. Katser, Postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: lesmotsfors@mail.ru

Ольга Витальевна Казмерчук, аспирант 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: olguna24@mail.ru

Olga V. Kazmerchuk, Postgraduate student, Department of Outpatient Therapy and General Practice with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: olguna24@mail.ru

Юрий Игоревич Абрамов, аспирант 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: yuriyab1997@gmail.com

Yuri I. Abramov, Postgraduate student, Department of Outpatient Therapy and General Practice with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: yuriyab1997@gmail.com

*Поступила 27.11.2023
Принята к печати 20.02.2024*

*Received November 27, 2023
Accepted February 20, 2024*

УДК: 576.38[616.24-008.811.6-036.12:616.13-004.6]«COVID-19»:616-073.178(.001.5)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-34-40

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДОКЛИНИЧЕСКОГО АРТЕРИОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

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

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

РЕЗЮМЕ. В статье представлены результаты открытого, сравнительного, проспективного исследования, целью которого было изучить состояние функции сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), перенесших COVID-19, и оценить возможность долгосрочного прогнозирования развития доклинического артериосклероза. **Материалы и методы.** В амбулаторно-поликлинических условиях обследовано 133 пациента с ХОБЛ: основная группа (n=90), имеющая в анамнезе перенесенный COVID-19, и группа сравнения (n=43). Респонденты обследованы дважды: В1 - первичный осмотр в периоде от 3-х недель до трех месяцев после перенесенной инфекции, В2 – повторный осмотр через 12 месяцев после первого визита. В зависимости от значений индекса CAVI в точке В2 основная группа разделена на 2 подгруппы. Состояние функции сосудистого эндотелия оценено методом объемной сфигмоманометрии и определением концентрации биохимических маркеров в крови. **Результаты.** В основной группе в точке В2 изучаемые параметры артериальной жесткости оказались достоверно выше, чем в группе сравнения (скорость распространения аортальной пульсовой волны, сердечно-лодыжечные сосудистые индексы (CAVI) справа и слева, индексы аугментации на плечевой и сонной артериях). В точке В1 в 1-й подгруппе (R-CAVI \geq 8,5 ед.) концентрация таких биомаркеров, как эндотелин-1, общий гомоцистеин, моноцитарный хемотаксический протеин, фактор роста эндотелия сосудов, С-реактивный белок, интерлейкины-6,10 была достоверно выше, чем в 2-й подгруппе (R-CAVI $<$ 8,5 ед.). **Заключение.** С учетом полученных результатов построена математическая модель прогнозирования доклинического артериосклероза у больных ХОБЛ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19, которая может быть применена у врачей-клиницистов в долгосрочной оценке сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, сфигмоманометрия, предикторы, прогнозирование, индекс CAVI.

BIOCHEMICAL PREDICTORS OF PRECLINICAL ARTERIOSCLEROSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AFTER COVID-19

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

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. This article presents the findings of an open, comparative, prospective study aimed to investigate the state of vascular endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who have recovered from COVID-19, and to assess the potential for long-term prediction of preclinical atherosclerosis development. **Materials and methods.** A total of 133 COPD patients were examined under outpatient conditions: the main group (n=90), with a

Контактная информация

Екатерина Геннадьевна Кулик, канд. мед. наук, доцент 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: agma.kulik@mail.ru

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Биохимические предикторы развития доклинического артериосклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.34–40. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-34-40

For citation:

Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Biochemical predictors of pre-clinical arteriosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (91):34–40 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-34-40

history of COVID-19, and a comparison group (n=43). Participants were examined twice: V1 - initial examination from 3 weeks to three months post-infection, V2 - a follow-up examination 12 months after the first visit. Based on the CAVI index values at point V2, the main group was divided into 2 subgroups. The state of vascular endothelial function was assessed using volume sphygmomanometry and by determining the concentration of biochemical markers in the blood. **Results.** In the main group at point V2, the studied parameters of arterial stiffness were significantly higher compared to the comparison group (aortic pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index (CAVI) on the right and left, augmentation indices on the brachial and carotid arteries). At point V1, in the 1st subgroup (R-CAVI \geq 8.5 units), the concentration of biomarkers such as endothelin-1, total homocysteine, monocyte chemoattractant protein, vascular endothelial growth factor, C-reactive protein, interleukin-6,10 was significantly higher than in the 2nd subgroup (R-CAVI<8.5 units). **Conclusion.** Taking into account the results obtained, a mathematical model for predicting preclinical atherosclerosis in COPD patients 12 months after COVID-19 was developed, which can be applied by clinicians in the long-term assessment of cardiovascular risk.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, sphygmomanometry, predictors, prognosis, CAVI index.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – широко распространенное заболевание во всем мире и по современному определению является гетерогенным состоянием с хроническими респираторными симптомами и обострениями и характеризуется прогрессирующим ограничением воздушного потока в дыхательных путях [1]. В Российской Федерации доля больных ХОБЛ составляет 14,1%, а в структуре смертности – 26% [2]. Неотъемлемой частью ХОБЛ являются коморбидные состояния, среди которых наибольшую опасность представляют сердечно-сосудистые заболевания. Общеизвестно, что ХОБЛ является самостоятельным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В свою очередь, частота встречаемости кардиоваскулярной патологии у пациентов с ХОБЛ составляет 26,6% [4]. Патологические механизмы данной взаимосвязи сложны, многогранны и не до конца изучены. Среди них в литературе часто упоминается системное воспаление, которое приводит к активации эндотелиальных клеток сосудистой стенки, увеличению артериальной жесткости (АЖ) и сосудистого возраста [5].

В последние годы пристальное внимание ученых обращено на появление сердечно-сосудистых осложнений у лиц, перенесших новый РНК-содержащий коронавирус (SARS-CoV-2), в отдаленном периоде вне зависимости от наличия коморбидной патологии. Так, по данным US Department of Veterans Affairs (США), у лиц, перенесших COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) приведший к госпитализации пациента, риск развития любых сердечно-сосудистых событий возрастал в 2,49 раза, а в случае тяжелого течения COVID-19 с проведением интенсивной терапии – в 4,45 раза [6]. Вероятнее всего, формирование кардиоваскулярных осложнений ассоциировано с прямым вирусным или иммуноопосредованным механизмом повреждения сосудистого эндотелия с длительно протекающей дисфункцией [7].

Распространённость клинически значимых сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ в остром периоде COVID-19 отражена в единичных исследованиях. В ретроспективном продольном исследовании М.М. Мирсалиева, В.К. Израиловой и др. показано, что

частота встречаемости острой сердечной недостаточности у больных COVID-19 возрастает при наличии ХОБЛ и составляет 20%, ишемии или инфаркта миокарда в 21% случаев [8]. Не смотря на то, что ХОБЛ является одним из фактором тяжелого течения COVID-19, госпитализации в стационар (ОШ=4,23; 95% ДИ [3,65; 4,90] и увеличения смертности (ОШ=2,47; 95%ДИ [2,18; 2,79]) [9], в доступной нам литературе не найдено сведений о сосудистом ремоделировании у пациентов с ХОБЛ, перенесших SARS-CoV-2. Также не встречаются данные, как в зарубежных, так и отечественных научных базах, о возможностях прогнозирования повышения параметров АЖ и сердечно-сосудистого риска в отдаленном поствирусном периоде.

Цель: изучить состояние функции сосудистого эндотелия у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, оценить возможность долгосрочного прогнозирования развития доклинического артериосклероза с учетом биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (ДЭ) и системного воспаления.

Материалы и методы исследования

В 2022-2023 гг. 133 пациента с ранее установленным диагнозом ХОБЛ стабильного течения были включены в открытое, сравнительное исследование, проводимое кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (научный проект поддержан Российским научным фондом, №22-25-00592). Из них 90 больных (основная группа) имели в анамнезе перенесенную инфекцию SARS-CoV-2. Диагноз ХОБЛ соответствовал положениям Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ (2021г.). Анамнез перенесенной инфекции SARS-CoV-2 был подтвержден сведениями, полученными из комплексной единой информационной системы инфекционного госпиталя ГАУЗ АО Благовещенской ГКБ г. Благовещенска. В группу сравнения (n=43) вошли пациенты с ХОБЛ, не имеющие в анамнезе COVID-19. В амбулаторно-поликлинических условиях пациенты были обследованы дважды: В1 – первичный осмотр пациентов в периоде от 3-х недель до трех месяцев после перенесенной инфекции, В2 – через 12 месяцев после первого визита.

Средний возраст обследуемых лиц составил $67 \pm 1,26$ лет, преобладали мужчины (76,9%). Длительность ХОБЛ в среднем составила $18,2 \pm 2,5$ лет. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [2] 73,3% больных отнесены к группе В (средняя степень тяжести бронхиальной обструкции и частые респираторные симптомы (по результатам модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета ≥ 2 баллов)). Степень тяжести инфекции SARS-CoV-2 у 62,8% респондентов была оценена, как средняя, в 37,2% случаев – тяжелая. К критериям невключения в исследование отнесены: эпизод обострения ХОБЛ на момент визита для обследования, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, другие хронические заболевания респираторного тракта, хронические заболевания сердечного и несердечного генеза (артериальная гипертензия 2 степени и более, ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, онкопатология и др.). Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие.

Комплексная оценка состояния функции сосудистого эндотелия проведена определением концентрации биохимических маркеров ДЭ в крови (в точке В1) и методом объемной сфигмоманометрии (в точке В2). Параметры АЖ регистрировались с помощью прибора «VaSera VS-1000» («Fukuda Denshi», Япония) в основном режиме плече-лодыжечным способом. В анализ включены следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны аорты (СРПВ_{аорта}, м/с), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (R/L-CAVI, ед.), индекс аугментации регистрируемый на общей сонной артерии (С-АИ, ед.) и плечах (R-АИ, ед.).

Опираясь на Согласованное мнение российских экспертов по оценке АЖ в клинической практике (2016 г.) [10], пограничным уровнем возрастной нормы индекса CAVI для обследуемой группы было принято 8,5 ед. В зависимости от значений индекса R-CAVI в контрольной точке В2 респонденты основной группы были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппа (n=39) – пациенты с ХОБЛ, имеющие патологические значения R-CAVI $\geq 8,5$ ед., 2-я подгруппа (n=51) – больные ХОБЛ со значениями индекса R-CAVI $< 8,5$ ед.

У пациентов при первичном осмотре был произведен забор венозной крови для определения методом иммуноферментного анализа исходной концентрации не только традиционных биомаркеров функциональной активности сосудистого эндотелия (фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, мЕ/мл), эндотелин-1 (ЭТ-1, фмоль/мл), общий гомоцистеин (Нсу, мкмоль/л), фактор Виллебранда (vWF, фмоль/л), но и молекул эндотелиальной адгезии, которые имеют особое значение у лиц, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 [11] – моноцитарный хемостатический белок (MCP-1, пг/мл), гли-

копротеиновый лиганд Р-селектина 1 (PSGL-1, пг/мл). Также определен уровень некоторых показателей системного воспаления (С-реактивный белок (СРБ, мг/мл), интерлейкины (ИЛ-6, 10, пг/мл)), которые приводят к активации сосудистого эндотелия и являются общим патогенетическим звеном между ХОБЛ и COVID-19 [12]. Известно, что изученные циркулирующие биомаркеры системного воспаления служат индикаторами субклинического атеросклероза и ДЭ [13].

Статистический анализ проведен с помощью русифицированной версии прикладного пакета Statistica 10.0 (Statsoft, США). Описательные статистики представлены в виде медианы и межквартильного диапазона Me [Q1; Q3]. Нормальность распределения признака определена проверкой критерия Шапиро-Уилка. Межгрупповой сравнительный анализ проведен с помощью методов параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни). Корреляционный анализ был проведен в зависимости от нормальности распределения признака методами (r) Пирсона или (R) Спирмена. Статистические различия принимались достоверными при $p < 0,05$. Математическая модель прогнозирования создана методом оценки нелинейной логит-регрессии с соблюдением правила независимости.

Результаты исследования и их обсуждение

Основываясь на анализе полученных сфигмоманогрмм, для ХОБЛ вне зависимости от наличия в анамнезе COVID-19 было характерно повышение АЖ, что подтверждалось высоким уровнем СРПВ_{аорта}, L/R-CAVI, R/C-АИ как в основной группе, так и в группе сравнения (табл. 1). Также было установлено, что в основной группе медиана СРПВ_{аорта} была выше, чем 10 м/с, что является фактором высокого сердечно-сосудистого риска и бессимптомного поражения органов мишеней при артериальной гипертензии [14]. Межгрупповой сравнительный анализ в точке В2 показал, что у лиц, имеющих ковидный анамнез, все изучаемые параметры АЖ ($p < 0,05$) были достоверно выше, чем в группе сравнения.

С целью определения вклада биохимических маркеров ДЭ и системного воспаления в развитие доклинического артериосклероза нами был проведен сравнительный анализ концентраций биомаркеров между 1-й и 2-й подгруппами, ранжированными по значению индекса CAVI. Несмотря на то, что этот показатель является базовым независимым от артериального давления параметром АЖ, отражающим риск развития сердечно-сосудистых событий [15], поиск новых маркеров сосудистой жесткости продолжается [16]. Учитывая, что достоверные различия между индексами R-CAVI и L-CAVI в основной группе не были найдены, в дальнейший межгрупповой статистический анализ включен только индекс R-CAVI. Оказалось, что большинство биомаркеров ЭД и системного воспаления в 1-й подгруппе были достоверно выше, чем во 2-й подгруппе (табл. 2).

Таблица 1

Межгрупповой сравнительный анализ показателей АЖ у больных ХОБЛ
в зависимости от наличия в анамнезе SARS-CoV-2 через 12 месяцев (Ме [Q₁; Q₃])

Параметры	Основная группа (n=90)	Группа сравнения (n=43)	p
СРПВаорта, м/с	10,2[7,46;10,96]	9,09[8,38;9,71]	<0,05
R-CAVI, ед.	9,87[8,13;10,08]	9,05[8,22;9,60]	<0,05
L-CAVI, ед.	9,76[8,16;9,90]	8,88[7,93;9,90]	<0,05
R-AI, ед.	1,49[1,32-1,57]	1,34[1,24;1,39]	<0,05
C-AI, ед.	1,47[1,45-1,56]	1,36[1,28;1,41]	<0,05

Примечание: p – уровень статистических различий между группами.

Таблица 2

Исходное содержание биохимических маркеров ДЭ и системного воспаления в крови у больных ХОБЛ,
перенесших SARS-CoV-2, в зависимости от значения индекса R-CAVI (Ме [Q₁; Q₃])

Показатели	1-я подгруппа (n=39)	2-я подгруппа (n=51)	p
ЭТ-1, фмоль/мл	2,16[1,31;3,09]	1,4[0,98;1,8]	0,001
Нсу, мкмоль/л	14,08[10,24;19,19]	12,15[8,76;14,94]	0,018
vWF, фмоль/л	1,66[1,59;1,74]	1,65[1,59;1,69]	0,557
MCP-1, пг/мл	160,8 [128,33;190,53]	130,46,2[121,73,0;149,37]	0,0001
PSGL-1, нг/мл	160,3[150,6;174,2]	158,4[142,56,4;164,20]	0,198
VEGF, мЕ/мл	369,28[189,9,84;553,57]	202,28[127,54;294,32]	0,006
СРБ, мг/л	57,51[41,74;78,25]	24,62[19,33;28,91]	0,0001
ИЛ-6, пг/мл	15,17[11,92;18,06]	19,5[14,96;12,20]	0,009
ИЛ-10, пг/мл	14,84 [12,00;18,06]	12,2[5,7;15,03]	0,017

Примечание: p – достоверность статистических различий между подгруппами.

Полученная закономерность была основанием для построения математической модели прогнозирования избыточной артериальной жесткости (R-CAVI>8,5 ед.) у больных ХОБЛ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 методом нелинейной логит-регрессии. Перед созданием математической модели, во избежание коллинеарности, был проведен корреляционный анализ между возможными предикторами. Установлены прямые положительные ассоциации между показателями ИЛ-6 и ИЛ-10 (R=0,72; p<0,01), ЭТ-1 и MCP-1 (R=0,44; p<0,05), ИЛ-6 и ЭТ-1 (R=0,26; p<0,05), СРБ и MCP-1 (R=0,56; p<0,01), СРБ и ИЛ-6 (R=0,48; p<0,05). В связи с этим показатели СРБ, ЭТ-1, ИЛ-6 были исключены из последующего анализа.

С учётом выявленных факторов было построено следующее математическое уравнение:

$$P = 1 / (1 + e^{45 - 0,96 * Нсу - 3,05 * ИЛ - 10 - 0,12 * VEGF + 3,09 * MCP - 1})$$

где P – вероятность развития доклинического атеросклероза у пациента с ХОБЛ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 (индекс R-CAVI > 8,5ед.); Нсу в мг/л, ИЛ-10 в ммоль/л, VEGF в мкг/л,

MCP-1 в пг/мл; e – иррациональная константа равная 2,72.

Полученный результат необходимо сравнить со значением 0,5. Если P ≤ 0,05, то в 76,9 % случаев у больного ХОБЛ через 12 месяцев после перенесенной инфекции прогнозируется значение R-CAVI < 8,5 ед. Если P ≥ 0,5 – в 84,6% случаев прогнозируется значение R-CAVI > 8,5 ед.

Разработанная математическая модель может служить вспомогательным инструментом врачей-клиницистов для долгосрочной оценки сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ и своевременного назначения фармакологической кардиопротекции.

Выводы

1. По данным сфигмоманометрии инфекция SARS-CoV-2 усиливает артериальную жесткость у больных ХОБЛ в течение продолжительного времени (до 12 месяцев).

2. По данным нелинейного логистического регрессионного анализа биохимические маркеры Нсу, VEGF,

МСР-1 и ИЛ-10 могут быть использованы для прогнозирования развития доклинического артериосклероза с учетом индекса R-SAVI ($\geq 8,5$ ед.) у больных ХОБЛ через 12 месяцев после перенесенного 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 выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-00592, <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

Funding Sources

The study was supported by the Russian Science Foundation (grant №22-25-00592), <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

ЛИТЕРАТУРА

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2023 Report. URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. 2021. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf
3. Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G., Cricelli C., Romeo F., Matera M.G., Rogliani P. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study // *Respir. Med.* 2012. Vol.106, Iss.2. P.249–256. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.021>
4. Cazzola M., Bettoncelli G., Sessa E., Cricelli C., Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration.* 2010. Vol. 80. Iss.2. P.112–119. <https://doi.org/10.1159/000281880>
5. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018. Vol.12. Article number: 1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>
6. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nat. Med.* 2022. Vol.28, Iss.3. P.583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
7. 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)
8. Мирсалиев М. М., Исраилова В. К., Айткожин Г. К., Кожамбердиева Д. А. Риски сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с COVID-19 на фоне ХОБЛ // *Вестник Казахского национального медицинского университета.* 2022. № 1. С.75–83. EDN: ROWMSK
9. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C., Li X., Yang C.W.T., Tam A., Choi L.H., Bae A., Sin D.D. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *EClinicalMedicine.* 2021. Vol.33. Article number: 100789. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100789>
10. Васюк Ю.А. Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милягин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галявич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016. Т.15, №2. С.4–19. EDN: VUWMTP. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>
11. Осипова О.А., Шепель Р.Н., Каруцкая О.А., Комисов А.А., Демко В.В., Белоусова О.Н., Чупаха М.В. Роль циркулирующих биомаркеров у пациентов, перенесших COVID-19 // *Актуальные проблемы медицины.* 2023. Т.46, № 3. С.231–244. EDN: XSDXLH. <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244>
12. Павленко В.И., Кулик Е.Г., Нарышкина С.В. Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при COVID-19 // *Амурский медицинский журнал.* 2021. №1(31). С.11–17. EDN: NHRQCQ. <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-11-17>
13. Ridker P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection // *Circ. Res.* 2016. Vol.118. Iss.1. P.145–156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>
14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Рагова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* 2020. Т.25, №3. С.149–218. EDN: TCRBRB. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>

15. Заирова А. Р., Рогоза А. Н., Ощепкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Бойцов С.А. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т.20, №.5. С. 202–213. EDN: GQTPRL. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2967>

16. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Бахолдин И.Б. Сравнительный анализ значений индексов артериальной жесткости START и CAVI у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т.22, №3. С.6–14. EDN: RTDGMS. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3473>

REFERENCES

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>

2. [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines 2021] (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

3. Cazzola M., Calzetta L., Bettoncelli G., Cricelli C., Romeo F., Matera M.G., Rogliani P. Cardiovascular disease in asthma and COPD: a population-based retrospective cross-sectional study. *Respir. Med.* 2012; 106(2): 249–256. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.07.021>

4. Cazzola M., Bettoncelli G., Sessa E., Cricelli C., Biscione G. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010; 80(2): 112–119. <https://doi.org/10.1159/000281880>

5. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J. K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir.* 2018; 12: 1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>

6. Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022; 28(3): 583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>

7. 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)

8. Mirsaliev M.M., Israilova V.K., Aitkozhin G.K., Kozhamberdieva D.A. [Risks of cardiovascular complications in patients with COVID-19 on the background of COPD]. *Vestnik Kazanskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta = Vestnik KazNMU.* 2022; 1: 75–83 (in Russian).

9. Gerayeli F.V., Milne S., Cheung C., Li X., Yang C.W.T., Tam A., Choi L.H., Bae A., Sin D.D. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 33: 100789. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100789>

10. Vasyuk Yu.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Yu.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E., Orlova Ya.A., Sumin A.N., Baranov A.A., Boytsov S.A., Galyavich A.S., Kobalava Zh.D., Kozhevnikova O.V., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Novikova D.S., Oganov R.G., Rogoza A.N., Rotar O.P., Sergatskaya N.V., Skibitsky V.V. [Consensus of russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian).* 2016; 15(2): 4–19 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-2-4-19>

11. Osipova O.A., Shepel R.N., Karutskaya O.A., Komisov A.A., Demko V.V., Belousova O.N., Chupakha M.V. [The role of circulating biomarkers in post-COVID-19 patients]. *Aktual'nye problemy mediciny = Challenges in modern medicine* 2023; 46 (3): 231–244 (in Russian). <https://doi.org/10.52575/2687-0940-2023-46-3-231-244>

12. Pavlenko V.I., Kulik E.G., Naryshkina S.V. [Chronic obstructive pulmonary disease as a comorbid state in COVID-19]. *Amurskij medicinskij zhurnal.* 2021; 31(1): 11–17 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-11-17>

13. Ridker P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res.* 2016; 118(1): 145–156. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>

14. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Boitsov S.A., Vavilova T.V., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Grineva E.N., Grinstein Yu.I., Drapkina O.M., Zhernakova Yu.V., Zvartau N.E., Kislyak O.A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nebiridze D.V., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Oschepkova E.V., Ratova L.G., Skibitsky V.V., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A., Shalnova S.A., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Yanishevsky S.N. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian journal of cardiology* 2020; 25(3): 149–218 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>

15. Zairova A.R., Rogoza A. N., Oshchepkova E. V., Yarovaya E.B., Kutsenko V. A., Shalnova S. A., Trubacheva I. A., Kaveshnikov V.S., Serebryakova V. N., Boytsov S. A. [Contribution of cardioankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk)]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2021; 20(5): 202–213 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2967>

16. Sumin A.N., Shcheglova A.V., Bakholdin I.B. [Comparative analysis of START and CAVI arterial stiffness scores in hypertensive patients]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2023; 22(3): 6–14 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3473>

Информация об авторах:

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

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

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

Author information:

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

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

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

Поступила 07.11.2023
Принята к печати 28.11.2023

Received November 07, 2023
Accepted November 28, 2023

УДК 616.24-002:578.834.1]612.216.1/.2:616-08-039.71/.-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-41-49

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ СИЛЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ

А.Ф.Беляев^{1,2}, Б.И.Гельцер³, Т.С.Харьковская^{1,2}, О.Н.Фотина², А.А.Дей³

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

²Приморское краевое общественное учреждение «Институт вертеброневрологии и мануальной медицины», 690041, г. Владивосток, ул. Маковского 53а

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», 690091, Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить эффективность комплексной реабилитации у пациентов с нарушением силы дыхательных мышц после перенесенной коронавирусной пневмонии. **Материалы и методы.** В проспективное, рандомизированное исследование на условиях добровольного письменного информированного согласия было включено 55 человек (средний возраст $66,1 \pm 6,4$ лет; 21,8 % мужчин и 78,2 % женщин) перенесших COVID-19 инфекцию. В программу реабилитации входило 10 процедур дыхательной гимнастики, 10 процедур массажа грудной клетки и 3 процедуры остеопатической коррекции. Показатели функции внешнего дыхания и сила дыхательных мышц оценивались до начала реабилитации и по окончании курса. **Результаты.** Основные жалобы при поступлении: на быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке, головокружение, головные боли, боль в области грудной клетки при дыхании, нарушение сна. Все пациенты были разделены на две группы, 1-я группа - мужчины и 2-я группа - женщины. При измерении силы дыхательных мышц в обеих группах наблюдалось снижение силы экспираторных мышц в 1,2 раза, а инспираторных в 1,6 раз, по сравнению с нормативными значениями. При проведении спирометрии у всех пациентов отмечалось нарушение функции внешнего дыхания. После курса реабилитации у пациентов улучшилось общее состояние и снизилась выраженность предъявляемых жалоб. По шкале реабилитационной маршрутизации тяжесть состояния снизилась с 2-3 баллов до 1-2 баллов. Наблюдалось статистически значимое увеличение силы дыхательных мышц, увеличение сатурации, восстановление функции внешнего дыхания. **Заключение.** Предложенная нами программа комплексной реабилитации, включающая остеопатическую коррекцию, дыхательную гимнастику и массаж, позволяет изменить патологический паттерн дыхания на физиологический, укрепить дыхательные мышцы и восстановить функцию внешнего дыхания, тем самым увеличить толерантность к физической нагрузке, снизить уровень тревоги и депрессии и улучшить качество жизни у пациентов после перенесенной COVID-19 пневмонии.

Ключевые слова: реабилитация, сила дыхательных мышц, новая коронавирусная инфекция, пневмония, остеопатия, дыхательная гимнастика, массаж, соматические дисфункции, патологический паттерн дыхания, качество жизни, толерантность к физической нагрузке.

EFFECTIVENESS OF COMPREHENSIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH IMPAIRED RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH AFTER CORONAVIRUS PNEUMONIA

Контактная информация

Анатолий Федорович Беляев, д-р мед. наук, профессор, профессор Института клинической неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Тихоокеанский государственный институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Приморского краевого общественного учреждения «Институт вертеброневрологии и мануальной медицины», 690041, г. Владивосток, ул. Маковского 53а. e-mail: inmanmed.nauk@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Anatoly F. Belyaev, MD, PhD, Professor, prof. Dept. of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine the "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director of Primorsky Institute of vertebro-neurology and manual medicine, 53A Makovskogo str., Vladivostok, 690041, Russian Federation; e-mail: inmanmed.nauk@mail.ru

Для цитирования:

Беляев А.Ф., Гельцер Б.И., Харьковская Т.С., Фотина О.Н., Дей А.А. Эффективность комплексной реабилитации пациентов с нарушением силы дыхательных мышц после перенесенной коронавирусной пневмонии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.41-49. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-41-49

For citation:

Belyaev A.F., Geltser B.I., Kharkovskaya T.S., Fotina O.N., Dei A.A. Effectiveness of comprehensive rehabilitation of patients with impaired respiratory muscle strength after coronavirus pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):41-49 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-41-49

A.F.Belyaev^{1,2}, B.I.Geltser^{1,3}, T.S.Kharkovskaya^{1,2}, O.N.Fotina¹, A.A.Dei³

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

²Primorsky Institute of vertebro-neurology and manual medicine, 53A Makovskogo str., Vladivostok, 690041, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, School of Medicine, 10 Ajax Bay, FEFU Campus, Building 25, Russky Island, Vladivostok, 690920, Russian Federation

SUMMARY. Aim. The study aims to evaluate the effectiveness of a comprehensive rehabilitation program for patients experiencing reduced respiratory muscle strength following coronavirus pneumonia. **Materials and methods.** This prospective, randomized study enrolled 55 individuals (average age 66.1±6.4 years; 21.8% males and 78.2% females) who had recovered from COVID-19. The rehabilitation regimen included 10 sessions of respiratory exercises, 10 chest massage treatments, and 3 sessions of osteopathic adjustment. Assessments of respiratory function and respiratory muscle strength were conducted both before the initiation of rehabilitation and upon its completion. **Results.** Initial complaints included rapid fatigue, dyspnea under physical strain, vertigo, headaches, chest pain during respiration, and disrupted sleep patterns. Participants were categorized into two groups: males and females. Both groups demonstrated a decrease in expiratory muscle strength by a factor of 1.2 and inspiratory muscle strength by 1.6, compared to normative values. Spirometry indicated impaired lung function across all participants. Post-rehabilitation, a marked improvement in overall health and a reduction in complaint severity were observed. Rehabilitation routing scales showed a decrease in condition severity from 2-3 points to 1-2 points, alongside a statistically significant increase in respiratory muscle strength, enhanced oxygen saturation, and restored lung function. **Conclusion.** Our proposed comprehensive rehabilitation program, incorporating osteopathic manipulation, respiratory exercises, and massage, successfully shifts the pathological breathing pattern to a physiological one, strengthens respiratory muscles, and reinstates lung function. This leads to improved exercise, reduced anxiety and depression levels, and enhanced quality of life for post-COVID-19 pneumonia patients.

Key words: rehabilitation, respiratory muscle strength, COVID-19, pneumonia, osteopathy, respiratory exercises, massage, somatic dysfunction, pathological breathing pattern, quality of life, exercise tolerance.

Ко второму полугодью 2023 года эпидемическая ситуация по COVID-19 была оценена ВОЗ как благоприятная, что позволило снять режим международной чрезвычайной ситуации и 5 мая 2023 г. объявить о завершении пандемии. В настоящее время COVID-19 приобретает черты сезонной инфекции и теперь большое внимание уделяется последствиям перенесенной коронавирусной инфекции [1]. Двухлетнее наблюдение за пациентами, которые перенесли COVID-19 инфекцию, установило, что нарушения органов и систем не ограничиваются только острым периодом заболевания, симптомы сохраняются более 4 недель после перенесенного заболевания. Так появилось определение постковидный синдром (long COVID, post-COVID-19 syndrome и post-acute COVID-19 syndrome) [2].

По данным российских исследований [2] наиболее часто встречающимися симптомами (при обследовании 45 человек с постковидным синдромом), были одышка и мышечная слабость. В исследовании, описанном итальянскими коллегами, были оценены наиболее распространенные последствия COVID-19 у выписанных из стационара пациентов: усталость (53,1 %), одышка (43,4 %), артралгия (27,3 %) и боль в грудной клетке (21,7 %) [3].

Вентиляция легких определяется состоянием дыхательной мускулатуры – межреберных мышц и диафрагмы. Дыхательные мышцы (ДМ) играют важную роль в регуляции дыхания и, наряду с дыхательным центром и проводящими нервными путями, составляют важнейшее звено респираторного аппарата – «респираторную помпу», которая обеспечивает про-

цесс альвеолярной вентиляции [4]. В зависимости от функции ДМ делят на инспираторные (основные и вспомогательные) и экспираторные. Изменение их силы тесно связано с изменением объема легких, а нарушение их функции может приводить к нарушению паттерна дыхания, развитию диспноэ, ночной гиповентиляции, дыхательной недостаточности, и как следствие, к снижению переносимости физических нагрузок, а иногда к необходимости проведения респираторной поддержки [5].

Одним из наиболее доступных методов оценки силы ДМ является измерение параметров максимального респираторного давления на выдохе (MEP – Maximum Expiratory Pressure) и на вдохе (MIP – Maximum Inspiratory Pressure); MIP является индикатором силы инспираторных, а MEP – экспираторных мышц. Посредством измерения MIP в первую очередь оценивают силу диафрагмы, с помощью MEP – преимущественно межреберные мышцы и мышцы брюшной стенки [6].

Большинство научных работ по определению силы ДМ в основном проводятся у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лишь небольшое их количество – при других формах легочной патологии. Было проведено исследование силовых характеристик ДМ у 84 мужчин в возрасте от 18 до 26 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу нетяжелой внебольничной пневмонии (ВП). В ходе данного исследования было выявлено, что в разгар ВП развивается дисфункция инспираторных и экспираторных дыхательных мышц, а в период реконвалесценции сохранялась дисфункция только экспираторных ДМ [5].

Цель. Изучить эффективность комплексной реабилитации у пациентов с нарушением силы дыхательных мышц после перенесенной коронавирусной пневмонии.

Материалы и методы исследования

В проспективное рандомизированное исследование на условиях добровольного письменного информированного согласия было включено 55 человек, перенесших COVID-19 инфекцию и поступивших на амбулаторную реабилитацию (3-й этап реабилитации) в Институт вертеброневрологии и мануальной медицины.

Средний возраст пациентов в группе составил $66,1 \pm 6,4$ лет, из них было 21,8% мужчин (12 человек) и 78,2% женщин (43 человек). В острый период коронавирусной инфекции лечение в инфекционном госпитале получали 54,5% (30 человек), из которых 1 человек (3,3%) находился в отделении интенсивной терапии (получал неинвазивную вентиляцию легких) и амбулаторно на домашней самоизоляции были 45,5% пациентов (25 человек). Степень тяжести заболевания была выставлена по данным компьютерной томографии (КТ): IV степень тяжести (поражение легких более 75%) имели 3,6% пациентов (2 человека), III степень тяжести (50-75%) – 12,7% пациентов (7 человек), II степень тяжести (25-50%) – 38,2% пациентов (21 человек), I степень тяжести (поражение легких менее 25%) имели 38,2% (21 человек), у 7,3% пациентов (4 человека) новая коронавирусная инфекция не была осложнена пневмонией, степень тяжести по КТ – 0. По шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) пациенты оценивались на 2 (22 человека) или 3 (33 человека) балла.

Критерии включения: 1) мужчины и женщины в возрасте от 45 лет и старше после перенесенной коронавирусной пневмонии разной степени тяжести; 2) согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: 1) дыхательная недостаточность III степени; 2) хроническая сердечная недостаточность III степени; 3) злокачественное новообразование (первичный процесс); 4) сопутствующая хроническая бронхолегочная патология в анамнезе; 5) отказ (отзыв согласия) от участия в исследовании.

В программу реабилитации входило 10 процедур дыхательной гимнастики, 10 процедур массажа грудной клетки и 3 процедуры остеопатической коррекции (14 календарных дней), выполнявшиеся согласно запатентованным нами методикам [7, 8]. Медикаментозную терапию во время реабилитации пациенты не получали. Общая остеопатическая диагностика проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Соматические дисфункции», утвержденными Минздравом России [9]. Реабилитация проводилась согласно Временным методическим рекомендациям «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID 19)», версия 3 (01.11.2022), утвержденных

Минздравом России [1]. Показатели функции внешнего дыхания и сила дыхательных мышц оценивались до начала реабилитации и по окончании курса.

Сила ДМ оценивалась с помощью спирометра для оценки силы дыхательных мышц Micro RPM (серийный номер 064-08142), для оценки функции внешнего дыхания использовался аппарат для спирометрии «Спиро-Спектр» (серийный номер 2045SD), компании Нейротех и пульсоксиметр ChoiceMMed «OxyWatch». При измерении MIP и MEP выполняли 3 маневра для определения каждого параметра с минутным интервалом между маневрами, включали максимальное значение параметра.

Все исследования были выполнены с учетом отечественных и международных стандартов, в том числе в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [10]. Границы нормы и градация отклонения показателей внешнего дыхания оценивались по Л.Л. Шику, Н.Н. Канаеву и GLI-2012 [11]. MIP и MEP оценивали с позиции уровня нижней границы нормы (low level of normal, LLN), если данные параметры были ниже LLN, их считали ниже нормативных значений. LLN для MIP и MEP рассчитаны с помощью эталонных уравнений, предложенных J.A. Evans и W.A. Whitelaw [12].

У пациентов до и после реабилитации была проведена оценка степени выраженности одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Weakness Scale), переносимость физической нагрузки определялась по тесту 6-ти минутной ходьбы (шкала Борга), оценка интенсивности тревоги и депрессии – по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), оценка качества жизни – по результатам Европейского опросника качества жизни (EQ-5D), оценка выраженности боли – по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), также измерялся объем грудной клетки и оценивалась проба Штанге.

Для статистического анализа полученных данных использовался пакет прикладных программ STATISTICA-10. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Обработка материала проводилась с вычислением средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки среднего (m), при отсутствии нормального распределения данные представлены как медиана, 25-й и 75-й квартили – Me(Q25; Q75). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с помощью t-критерия для зависимых выборок, при отклонении от нормального – по критерию Вилкоксона. Для анализа корреляционных связей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении на реабилитацию основные жалобы у пациентов были на общую слабость и быструю утомляемость, одышку при физической нагрузке (разной интенсивности), ощущение нехватки кислорода, головокружение, периодические головные боли, боль в области грудной клетки при дыхании, нарушение сна, снижение работоспособности и ухудшение памяти.

На реабилитацию от 0,5 до 3 месяцев после острого периода перенесенной COVID-19 инфекции поступило 63,6 % пациентов (35 человек), от 3 до 6 месяцев – 27,3 % пациентов (15 человек), свыше 6 месяцев – 9,1 % пациентов (5 человек). У пациентов чаще встречался патологический паттерн дыхания (ПД) в виде синдрома гипервентиляции с глубокими вдохами и форсированными выдохами, также было характерно торакальное (апикальное) дыхание и грудобрюшная асинхрония. Оптимальный паттерн дыхания (совокупность временных и объёмных характеристик дыхательного цикла [12]) в нашем исследовании не встречался. При остеопатическом обследовании у 98,8 % пациентов было выявлено наличие локальных соматических дисфункций (дисфункции позвоночника, дисфункции ребер, дисфункции грудобрюшной диафрагмы, межреберных и грудных мышц, мышц брюшной стенки), приводивших к возникновению соматических дисфункций вдоха и соматических дисфункций выхода.

Все пациенты были разделены на две группы, 1-я группа - мужчины и 2-я группа – женщины. Сатурация (SpO_2) у всех пациентов была в пределах нижней границы нормальных значений (не менее 96 %). При измерении силы дыхательных мышц в 1-ой и 2-ой группах наблюдалось снижение силы экспираторных мышц (MEP) в 1,2 раза, а инспираторных (MIP) в 1,6 раз, по сравнению с нормативными значениями (должные показатели: MIP: м – 94,1 ± 2,1 см.вод.ст.; ж – 68,03 ± 4,8 см.вод.ст.; MEP: м – 120,8 ± 5,7 см.вод.ст.; ж – 73,8 ± 6,2 см.вод.ст., $p < 0,05$), показатели силы ДМ в 1 и 2 группах до реабилитации представлены в табл. 1. При проведении спирометрии у пациентов обеих групп были выявлены нарушения функции внешнего дыхания, так у пациентов 1-ой группы значительные нарушения (ЖЕЛ, ФЖЕЛ - 50-69 %, O_{FV_1} - 35-54%) были определены у 16,7 % пациентов, умеренные нарушения ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ - 70-84 %, O_{FV_1} - 55-74 %) - у 66,6 % пациентов и у 16,7 % была условно норма (ЖЕЛ, ФЖЕЛ - 85-90 %, O_{FV_1} - 75-85%). Во 2-ой группе у 9,3 % пациентов было значительное снижение ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ - 50-69 %, O_{FV_1} - 35-54%), у 37,3 % пациентов наблюдались умеренные нарушения (ЖЕЛ, ФЖЕЛ - 70-84 %, O_{FV_1} - 55-74 %) и у 53,4 % пациентов была условно норма (ЖЕЛ, ФЖЕЛ - 85-90 %, O_{FV_1} - 75-85%). Одышка по шкале mMRC была легкой и средней степени тяжести в обеих группах (от 1 до 3 баллов) (табл.1).

Таблица 1

Показатели дыхательной системы до и после реабилитации у пациентов после COVID-19 пневмонии

Показатели	1-я группа Мужчины (n=12)		2-я группа Женщины (n=43)		p
	до реабилитации	после реабилитации	до реабилитации	после реабилитации	
SpO_2 , %	96,7 ± 0,8	98,1 ± 0,8	97,3 ± 1,1	98,04 ± 0,9	м - p=0,005 ж - p=0,01
Проба Штанге, сек	41,2 ± 15,5	48,1 ± 11,9	27,03 ± 13,9	33,4 ± 13,9	м -p=0,07 ж - p=0,0004
ЖЕЛ, %	83,1 ± 8,04	88,3 ± 4,3	87,2 ± 10,1	95,7 ± 11,9	м - p=0,02 ж - p=0,0005
ФЖЕЛ, %	78,2 ± 10,4	86,6 ± 6,05	83,6 ± 12,1	93,09 ± 12,6	м - p=0,005 ж - p=0,0006
O_{FV_1} , %	82,7 ± 10,5	90,6 ± 6,0	79,8 ± 15,1	88,6 ± 15,9	м - p=0,02 ж - p=0,005
O_{FV_1} /ФЖЕЛ, %	103,9 ± 8,3	101,7 ± 9,1	96,1 ± 11,6	95,9 ± 10,4	м - p=0,07 ж - p=0,8
ОГК, см	103,0 (98; 107)	105,0 (100; 108)	98,5 (93;102,5)	101,0 (95,5; 104,5)	м – p=0,01 ж - p=0,0006
mMRC, балл	2,0 (1,0;2,0)	0,3 (0,0;1,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,2 (0,0;0,4)	м – p=0,005 ж - p=0,00001
MIP, см.вод.ст.	62,0 (47;69)	68,0 (59;89)	41,0 (29;56)	48,4 (33;64)	м - p=0,009 ж - p=0,007
MEP, см.вод.ст.	73,0 (61,5; 129)	100,0 (70;133,5)	67,1 (47;84)	80,1 (63;99)	м - p=0,03 ж- p=0,001

Примечание: м – мужчины, ж – женщины, p – значимость различий показателей до и после реабилитации.

Формированию патологического паттерна дыхания способствовало, установленное нами в обеих группах, преимущественное снижение силы инспираторных дыхательных мышц, что было связано с длительным пребыванием пациентов с коронавирусной инфекцией в горизонтальном положении во время острого периода заболевания. Такое вынужденное положение приводило к возникновению соматических дисфункций грудобрюшной диафрагмы, в результате чего снижалась амплитуда ее движений и формировался патологический паттерн дыхания, способствующий дальнейшему ослаблению дыхательных мышц. Наши наблюдения нашли подтверждение в когортном исследовании, описанном в статье E. Farr et al. - среди пациентов с постковидным синдромом имеющих одышку, у 76 % по данным УЗИ было не менее одного отклонения в структуре или функции мышц диафрагмы, что соответствовало снижению сократимости диафрагмальных мышц [13].

У всех пациентов наблюдалось снижение толерантности к физической нагрузке. Тест 6-ти минутной ходьбы был снижен в 1,4 раза и составил для мужчин 354,6±51,1, для женщин – 326,04±70,0 метров, при

норме для мужчин – 517,8±55,8 метров; для женщин – 450,8±42,6 метров; показатели шкалы Борга были увеличены более чем в 2 раза (2,7±0,6 баллов и 2,5±0,7 баллов в 1-й и 2-й группах, соответственно); наблюдалось увеличение интенсивности тревоги и депрессии (HADS) более чем на 7 баллов (7,8±2,4 баллов и 7,0±4,1 баллов в 1-й и 2-й группах, соответственно); ухудшение качества жизни (EQ5-D) до 8,5 баллов (8,3±0,5 баллов и 8,4±0,5 баллов в 1-й и 2-й группах, соответственно); уровень болевого синдрома по ВАШ в 1-й группе был повышен до 3,6±0,7 баллов, во 2-й группе – до 4,3±0,9 баллов.

При проведении корреляционного анализа были установлены средние по силе обратные корреляционные связи между степенью тяжести одышки по шкале MRC и легочными объемами: ЖЕЛ, % ($p < 0,05$) и ОФВ₁, % ($p < 0,05$). Значимых корреляционных связей MIP и МЕР ($p \geq 0,05$) не наблюдалось, но это не свидетельствует об отсутствии причинно-следственной связи с исследуемыми показателями. Также средняя обратная связь была между ФЖЕЛ, % и оценкой интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии в баллах ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Корреляционные связи между показателями

	ЖЕЛ, %	ОФВ ₁ , %	ФЖЕЛ, %	ОФВ ₁ /ФЖЕЛ %
mMRC, балл	Rs = -0,42 p < 0,05	Rs = -0,38 p < 0,05	Rs = -0,32 p > 0,05	Rs = 0,001 p > 0,05
HADS, балл	Rs = 0,07 p > 0,05	Rs = 0,02 p > 0,05	Rs = -0,38 p < 0,05	Rs = -0,15 p > 0,05
МЕР, см.вод.ст.	Rs = -0,18 p > 0,05	Rs = -0,04 p > 0,05	Rs = 0,21 p > 0,05	Rs = -0,25 p > 0,05
MIP, см.вод.ст.	Rs = -0,31 p > 0,05	Rs = -0,10 p > 0,05	Rs = 0,25 p > 0,05	Rs = -0,21 p > 0,05

Наличие статистической взаимосвязи данных показателей в нашей выборке свидетельствует о том, что чем выше степень выраженности одышки у пациентов, тем сильнее нарушена функция внешнего дыхания, а снижение легочных объемов приводит к увеличению степени тревоги и депрессии. Полученные нами данные подтверждаются и в другом исследовании у детей с бронхолегочной патологией [14]. Исследований о связи психологических особенностей с паттерном дыхания у взрослых найдено не было.

После проведенного курса реабилитации у пациентов отмечалось улучшение общего состояния (купирование слабости и утомляемости), снижение выраженности одышки при физической нагрузке, отсутствие ощущения нехватки кислорода и головокружения, купирование головных болей и боли в области грудной клетки при дыхании, восстановление ритма сон-бодрствование, улучшение работоспособности и

памяти. Также наблюдалось статистически значимое увеличение силы дыхательных мышц (МЕР в 1-ой группе на 9,05 %, во 2-ой группе на 20,86 %; MIP в 1 группе на 22,72%, во 2 группе на 23,65 %), увеличение насыщения артериальной крови кислородом на 1% в обеих группах (SpO₂ 1-я гр. - 98,1 ± 0,8 %, 2-я гр. - 98,04 ± 0,9 %; $p < 0,05$), ОГК возросла более чем на 2 см (1-я гр. – 105,0 (100; 108) см, 2 -я гр. - 101,0 (95,5; 104,5) см; $p < 0,05$), снизилась степень тяжести одышки по шкале mMRC в обеих группах более чем на 1,5 балла (Δ mMRC 1-я гр. -0,3 (0,0;1,0) балла, 2-я гр. - 0,2 (0,0;0,4) балла; $p < 0,05$) (табл. 1).

По шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) пациенты после реабилитации оценивались на 1 (23 человека) или 2 (32 человека) балла. В исследуемых группах после реабилитации отмечали снижение интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии на 7 баллов (1-я гр. -0,1 ±

0,3 и 2-я гр. $-1,4 \pm 2,2$ балла; $m - p=0,007$; $ж - p=0,0001$), уменьшение болевого синдрома по ВАШ (более чем на 3,5 балла (1-я гр. $-0,2 \pm 0,6$ и 2-я гр. $-0,5 \pm 0,9$ баллов; $m - p=0,007$; $ж - p=0,0001$)), увеличение толерантности к физической нагрузке (Шкала Борга снизилась до 1,5 баллов (1-я гр. $-1,5 \pm 0,9$; 2-я гр. $-1,5 \pm 0,8$ баллов; $m - p=0,002$; $ж - p=0,000005$); тест 6-ти минутной ходьбы увеличился у мужчин на 8,7% и у женщин на 11,6% (1-я гр. $-385,3 \pm 51,5$ и 2-я гр. $-364,04 \pm 70,6$ метров; $m - p=0,007$; $ж - p=0,000005$)) и улучшение качества жизни пациентов (EQ-5D снизилось до 6 баллов (1-я гр. $-6,0 \pm 0,1$ и 2-я гр. $-6,05 \pm 0,2$ баллов; $p < 0,05$)).

Представленный нами комплекс реабилитации положительно влияет на функцию внешнего дыхания, что доказывает прямая средняя корреляционная связь после реабилитации между ЖЕЛ после реабилитации и тестом 6-ти минутной ходьбы ($R_s = 0,42$, $p < 0,05$); между МПР и тестом 6-ти минутной ходьбы ($R_s = 0,42$, $p < 0,05$); МЕР и пробой Штанге ($R_s = 0,37$, $p < 0,05$), а также обратная средняя корреляционная связь между МПР и шкалой Борга ($R_s = -0,42$, $p < 0,05$).

Патогенез COVID-19 находится в процессе активного изучения. По всей видимости, он включает несколько механизмов, которые взаимодействуют между собой и могут приводить к развитию неврологических осложнений, нарушению паттерна дыхания, дыхательной недостаточности и гипоксии. Согласно Richter D. (1986) одним из них может быть *нарушение центрального ритмогенеза* – дисфункция дыхательных нейронов [15]. Проведенные исследования, описанные в литературных источниках, доказывают, что SARS-CoV-2 может воздействовать на нервную систему разными способами. Один из вариантов заключается в прямой инвазии вируса через гематоэнцефалический барьер, в этом случае вирус может проникнуть в мозг и вызвать неврологические нарушения. Кроме того, повреждение нервных окончаний может быть вызвано ответом иммунной системы организма на инфекцию, а также гипоксией, которая возникает из-за пневмонии. Исследования показывают, что поверхностный спайковый гликопротеин SARS-CoV-2 может взаимодействовать с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2). Это может привести к нарушению работы эндотелия и поражению микроциркуляции, что в свою очередь может вызывать неврологические симптомы и боль. Одно из исследований, проведенное L. Steardo и его коллегами [16], показало, что коронавирусы способны прямо повреждать нейроны ствола головного мозга, которые отвечают за регуляцию работы сердца и дыхания. Это может привести к развитию дыхательной недостаточности и гипоксии.

Другими факторами, согласно R. Schmidt и G. Thews (1989) (нередко решающими), формирующими патологический паттерн дыхания, может явиться влияние механических факторов на дыхание – *изменение дыхательного ритма* (зарождающегося в структурах ЦНС) под влиянием периферических стимулов [15],

инверсия рефлекса Геринга-Брейера (при расширении легких и грудной клетки вдох рефлекторно тормозится и начинается форсированный выдох, и наоборот), *изменение т.н. проприоцептивного рефлекса с межреберных мышц* (спинальные рефлексы), когда рецепторы растяжения (мышечные веретена) при затрудненном выдохе либо вдохе возбуждаются и сокращение их усиливается.

Сосудистые и центральные хеморецепторные зоны играют важную роль в регуляции дыхания, воспринимающие изменения в кислородно-углекислотном балансе организма. Когда в организме наблюдается избыток углекислоты или недостаток кислорода, эти зоны реагируют, отправляя сигналы к дыхательному центру. Это стимулирует увеличение активности нейронов, ответственных за вдох, и снижение активности нейронов, контролирующих выдох [16, 17].

Важную роль в нарушении паттерна дыхания играют, по всей видимости, *биомеханические нарушения*: соматические дисфункции ребер, грудины, позвоночных двигательных сегментов, дыхательных мышц, вызванные иммобилизацией, гиподинамией, местной тканевой гипоксией (застой крови в легких при длительном лежачем положении) с быстрым развитием дистрофического процесса и мышечно-фасциальных контрактур.

Ранее проведенное нами исследование [18, 19] доказало эффективность методов остеопатии в реабилитации у пациентов, перенесших новую коронавирусную пневмонию, но ее влияние на силу ДМ изучено не было.

Использование в реабилитации мультидисциплинарного подхода помогает в более короткий срок улучшить качество жизни пациентов и вернуть к привычному образу жизни. Метод остеопатической коррекции значительно облегчает состояние у пациентов, перенесших ковид-инфекцию [20]. За счет коррекции соматических дисфункций восстанавливается подвижность грудной клетки, сила дыхательных мышц, улучшается кровоснабжение, повышаются защитные силы организма. Массаж области грудной клетки способствует улучшению отделения мокроты и ее продвижения в более крупные бронхи. Лечебная физкультура, в частности дыхательная гимнастика, помогает не только в восстановлении функции внешнего дыхания, но и воздействуя на крупные группы мышц способствует улучшению кровотока и повышению толерантности к физической нагрузке [1].

Заключение

Любой патологический процесс в организме, особенно заболевания бронхолегочной системы, накладывает свой отпечаток на процессы регуляции дыхания и, как следствие, на паттерн и ритм дыхания.

Результаты нашего исследования показали, что после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов длительное время сохраня-

лись жалобы на одышку, слабость и быструю утомляемость, чувство тревоги, нарушение сна и снижение качества жизни. Кроме того, выявлялись нарушения функции внешнего дыхания и снижалась сила преимущественно инспираторных дыхательных мышц не зависимо от тяжести перенесенного заболевания.

Предложенная нами программа комплексной реабилитации, включающая остеопатическую коррекцию, дыхательную гимнастику и массаж, позволяет изменить патологический паттерн дыхания на физиологический, укрепить дыхательные мышцы и восстановить функцию внешнего дыхания, тем самым увеличить толерантность к физической нагрузке, снизить уровень тревоги и депрессии и улучшить качество жизни у пациентов после перенесенной COVID-19 пневмонии.

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 с поддержкой Фонда президентских грантов (№ 21-2-006912 «Свободное дыхание»)

Funding Sources

The study was supported by the Presidential Grants Fund (№ 21-2-006912 «Free Breath»)

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 3 (1.11.2022). 264 с. URL: <https://clck.ru/38mb6b>
2. Михайлова А.С., Белевский А.С. Постковидный синдром: патогенетические механизмы развития одышки и пути их коррекции // Практическая пульмонология. 2021. №3. С.3-10. EDN: OTHZSZ. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2021-12415>
3. Carfi A., Bernabei R., Landi F., Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA. 2020. Vol.324, №6. P.603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
4. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Крюков Е.В., Астанин П.А., Асеева Н.А., Малашенко М.М., Фесенко О.В. Центральная инспираторная активность и сила дыхательных мышц после перенесенного COVID-19 // Пульмонология. 2023. Т.33, №1. С.27-35. EDN: ZIZDSW. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-27-35>
5. Дей А.А., Гельцер Б.И., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Калинина Е.П., Титоренко И.Н. Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией // Пульмонология. 2021. Т.31, №3. С.311-319. EDN: GOUZXN. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-3-311-319>
6. Баздырев Е.Д., Терентьева Н.А., Галимова Н.А., Кривошапова К.Е., Барбараш О.Л. Сила дыхательных мышц у пациентов с ишемической болезнью сердца и различными вариантами нарушения костно-мышечной функции // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022. Т.18, №4. С.393-401. EDN: GIGZXD. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-04>
7. Способ реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию COVID-19: пат. 2793418 RU / авторы и заявители А.Ф. Беляев, О.Н. Фотина, Т.С. Харьковская, А.А. Юрченко; патентообладатель Приморская автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Институт вертеброневрологии и мануальной медицины»; заявл. 19.07.2021; опубл. 03.04.2023. EDN: TAWPTB
8. Способ восстановления функции внешнего дыхания на фоне соматических дисфункций у пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию COVID-19: пат. 2790469 RU / авторы и заявители А.Ф. Беляев, О.Н. Фотина, Т.С. Харьковская, А.А. Юрченко; патентообладатель Приморская автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Институт вертеброневрологии и мануальной медицины»; заявл. 10.06.2021; опубл. 21.02.2023. EDN: NINFFE
9. Мохов Д.Е., Белаш В.О., Аптекарь И.А., Ненашкина Э.Н., Потехина Ю.П., Трегубова Е.С., Беляев А.Ф. Соматическая дисфункция. Клинические рекомендации 2023 // Российский остеопатический журнал. 2023. №2. С.8-90. EDN: CSBEFP. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2023-2-8-90>
10. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю., Кирюхина Л.Д., Лукина О.Ф., Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Перельман Ю.М., Савушкина О.И., Стручков П.В., Черняк А.В., Чушкина М.И., Шергина Е.А. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020 // Практическая пульмонология. 2020. №1. С.104-107. EDN: ZKPPOZ.
11. Стручков П.В., Кирюхина Л.Д., Дроздов Д.В., Щелькалина С.П., Маничев И.А. Должные величины при исследовании функции внешнего дыхания. Разные должные — разные заключения? // Медицинский алфавит. 2021. №15. С.22-26. EDN: LCHOSH. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-15-22-26>
12. Evans J.A., Whitelaw W.A. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults // Respir. Care. 2009. Vol.54, Iss.10. P. 1348–1359.
13. Farr E., Wolfe A.R., Deshmukh S., Rydberg L., Soriano R., Walter J.M., Boon A.J., Wolfe L.F., Franz C.K. Dia-

phragm dysfunction in severe COVID-19 as determined by neuromuscular ultrasound // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021. Vol.8. P. 1745–1749. <https://doi.org/10.1002/acn3.51416>

14. Гришин О.В., Парамошкина Е.В., Зинченко М.И., Гришин В.Г., Устюжанинова Н.В. Психологический статус и дыхание у детей с психосоматической патологией // *Сибирский научный медицинский журнал.* 2009. Т.29, №6. С. 67–72. EDN: KYWHXN.

15. Физиология человека. В 3-х томах. Т. 2. Пер. с англ. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир, 1996. 313 с.

16. Курушина О.В., Барулин А.Е. Поражение центральной нервной системы при COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021. Т.121, №1. С.92-97. EDN: OWNIVQ. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112101192>

17. Гуцол Л.О., Непомнящих С.Ф., Кoryтов Л.И., Губина М.И., Цыбиков Н.Н., Витковский Ю.А. Физиологические и патофизиологические аспекты внешнего дыхания. Иркутск: ИГМУ, 2014. 116 с.

18. Беляев А.Ф., Фотина О.Н., Харьковская Т.С., Юрченко А.А. Эффективность реабилитации пациентов после перенесенной ковид-пневмонии методами остеопатии // *Российский остеопатический журнал.* 2022. №1(56). С.14-22. EDN: WHUWFY. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2022-1-14-22>

19. Беляев А.Ф., Харьковская Т.С., Фотина О.Н., Юрченко А.А. Влияние остеопатической коррекции на функцию внешнего дыхания у пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию COVID-19 // *Российский остеопатический журнал.* 2021. №4(55). С.8-17. EDN: HAPNDW. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2021-4-8-17>

REFERENCES

1. [Medical Rehabilitation of the novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation, version 3 (1/11/2022)] (in Russian). Available at: <https://clck.ru/38mb6b>

2. Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V. [Diagnostics of disturbances in the functional state of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19]. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology* 2023; (89): 44–50 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-44-50>

3. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324(6): 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

4. Savushkina O.I., Zaicev A.A., Kryukov E.V., Astanin P.A., Aseeva N.A., Malashenko M.M., Fesenko O.V. [The inspiratory activity of respiratory center and respiratory muscles strength after COVID-19]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(1): 27–35 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-1-27-35>

5. Dei A.A., Geltser B.I., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kalinina E.P., Titorencо I.N. [Assessing the relationship of respiratory muscle strength and cytokine status in patients with community-acquired pneumonia]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2021; 31(3): 311–319 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-3-311-319>

6. Bazdyrev E.D., Terentyeva N.A., Galimova N.A., Krivoshapova K.E., Barbarash O.L. [Respiratory muscle strength in patients with ischemic heart disease and various variants of musculoskeletal dysfunction]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022; 18(4): 393–401 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-08-04>

7. Belyaev A.F., Fotina O.N., Kharkovskaya T.S., Yurchenko A.A. Patent 2793418 RU. [Method of rehabilitation of patients who have undergone coronavirus pneumonia COVID-19]; published 03.04.2023 (in Russian).

8. Belyaev A.F., Fotina O.N., Kharkovskaya T.S., Yurchenko A.A. Patent 2790469 RU. [Method of restoration of external respiration function against the background of somatic dysfunction in patients who have undergone coronavirus pneumonia COVID-19]; published 21.02.2023 (in Russian).

9. Mokhov D.E., Belash V.O., Aptekar I.A., Nenashkina E.N., Potekhina Y.P., Tregubova E.S., Belyaev A.F. [Somatic dysfunction. Clinical guidelines 2023]. *Rossiyskiy osteopaticheskiy zhurnal = Russian Osteopathic Journal* 2023; (2): 8–90 (in Russian). <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2023-2-8-90>

10. Aysanov Z.R., Kalmanova E.N., Kameneva M.Y., Kiryukhina L.D., Lukina O.F., Naumenko J.K., Neklyudova G.V., Perelman J.M., Savushkina O.I., Struchkov P.V., Chernyak A.M., Chushkina M.I., Shergina E.A. [Recommendations of the Russian Respiratory Society for functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1 from 19.05.2020]. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology* 2020; (1): 104–106 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43863895>

11. Struchkov P.V., Kiryukhina L.D., Drozdov D.V., Shchelykalina S.P., Manichev I.A. [Predicted values in the lung function testing. Different predicted values – different conclusions?] *Meditssinskiy alfavit* 2021; (15): 22–26 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-15-22-26>

12. Evans J.A., Whitelaw W.A. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir. Care* 2009; 54(10): 1348–1359.

13. Farr E., Wolfe A.R., Deshmukh S., Rydberg L., Soriano R., Walter J.M., Boon A.J., Wolfe L.F., Franz C.K. Diaphragm dysfunction in severe COVID-19 as determined by neuromuscular ultrasound. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021; 8: 1745–1749. <https://doi.org/10.1002/acn3.51416>

14. Grishin O.V., Paramoshkina E.V., Zinchenko M.I., Grishin V.G., Ustyuzhaninova N.V. [Psychological status and breathing in children with psychosomatic pathology]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2009; 6: 67–72 (in Russian).
15. Shmidt R., Tevs G., editors. [Human Physiology. Vol. 2]. Moscow: Mir; 1996 (in Russian).
16. Kurushina OV, Barulin AE. [Effects of COVID-19 on the central nervous system]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2021; 121(1): 92–97 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112101192>
17. Gutsol L.O., Nepomnyashchikh S.F., Korytov L.I., Gubina M.I., Tsybikov N.N., Vitkovskiy Yu.A. [Physiologic and pathophysiologic aspects of external respiration]. Irkutsk, IGMU; 2014 (in Russian).
18. Belyaev A.F., Fotina O.N., Kharkovskaya T.S., Yurchenko A.A. [The effectiveness of rehabilitation of patients after covid pneumonia with osteopathic methods]. *Rossiyskiy osteopaticheskiy zhurnal = Russian Osteopathic Journal* 2022; (1): 14–22 (in Russian). <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2022-1-14-22>
19. Belyaev A.F., Kharkovskaya T.S., Fotina O.N., Yurchenko A.A. [The effect of osteopathic correction on the function of external respiration in patients after COVID -19 coronavirus pneumonia]. *Rossiyskiy osteopaticheskiy zhurnal = Russian Osteopathic Journal* 2021; (4): 8–17 (in Russian). <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2021-4-8-17>

Информация об авторах:

Анатолий Федорович Беляев, д-р мед. наук, профессор, профессор Института клинической неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Тихоокеанский государственный институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Приморского краевого общественного учреждения «Институт вертеброневрологии и мануальной медицины»; ORCID: 0000-0003-0696-9966; e-mail: inmanmed@mail.ru

Борис Израилевич Гельцер, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, 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

Татьяна Сергеевна Харьковская, аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. научно-диагностической лабораторией, врач-ревматолог Приморского краевого общественного учреждения «Институт вертеброневрологии и мануальной медицины». ORCID: 0000-0001-9013-5125; e-mail: inman_med.diagnost@mail.ru

Ольга Николаевна Фотина, канд. мед. наук, зам. директора по научной работе, врач физической и реабилитационной медицины Приморского краевого общественного учреждения «Институт вертеброневрологии и мануальной медицины»; ORCID: 0000-0001-5692-0429; e-mail: inmanmed.nauk@mail.ru

Александра Анатольевна Дей, канд. биол. наук, доцент департамента клинической медицины Школы медицины и наук о жизни Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; e-mail: phdmd@yandex.ru

Author information:

Anatoly F. Belyaev, MD, PhD, Professor, prof. Dept. of Institute of Clinical Neurology and Rehabilitation Medicine the «Pacific State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director of Primorsky Institute of vertebro neurology and manual medicine; ORCID: 0000-0003-0696-9966; e-mail: inmanmed@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

Tatyana S. Kharkovskaya, Postgraduate student of the Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Scientific diagnostic Laboratory, rheumatologist of the Primorsky Institute of Vertebro neurology and Manual Medicine; ORCID: 0000-0001-9013-5125; e-mail: inman_med.diagnost@mail.ru

Olga N. Fotina, PhD (Med.), Deputy Scientific Director, doctor of physical and rehabilitation medicine of Primorsky Institute of neurology and manual medicine; ORCID: 0000-0001-5692-0429; e-mail: inmanmed.nauk@mail.ru

Alexandra A. Dey, PhD (Biol.), assistant professor Department of Clinical Medicine School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; e-mail: phdmd@yandex.ru

Поступила 29.12.2023
Принята к печати 22.02.2024

Received December 29, 2023
Accepted February 22, 2024

УДК 616.248:616.233-002(612.112.3+612.014.467)612.216:616-001.18

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-50-58

ИНТЕРЛЕЙКИН 8 И ФАГОЦИТЫ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ АСТМОЙ С РАЗЛИЧНОЙ РЕАКЦИЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ХОЛОДОВОЙ СТИМУЛ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Малоизвестна роль фагоцитов, находящихся под регулирующим влиянием интерлейкина 8 (IL-8), в формировании реакции бронхов на стимулы окружающей среды у больных бронхиальной астмой (БА). **Цель.** Изучить функциональную активность IL-8 и пула фагоцитарных клеток в воспалительном паттерне бронхов у больных неаллергической БА при ингаляционном воздействии холодного воздуха. **Материалы и методы.** У 129 больных легкой и среднетяжелой БА анализировали содержание IL-8 и клеточный состав мокроты до и после проведения бронхопровокационной пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). **Результаты.** По результатам инструментальной пробы ИГХВ с оценкой изменений ОФВ₁ ($\Delta, \%$) у 54 больных (1 группа) верифицирована холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП), группа сравнения представлена пациентами БА (2 группа, $n=75$), не реагировавшими на триггер ($\Delta\text{ОФВ}_1 = -18,9 \pm 1,2$ и $-3,3 \pm 0,4\%$; $p < 0,0001$, соответственно). Содержание нейтрофилов в мокроте составляло в группах перед провокацией $41,1 \pm 2,2$ и $34,5 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$), макрофагов – $36,2 \pm 2,7$ и $43,1 \pm 2,5\%$ ($p > 0,05$), соответственно. В ответ на пробу ИГХВ в 1 группе количество нейтрофилов увеличивалось до $48,2 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$), макрофагов снижалось до $28,7 \pm 2,1\%$ ($p < 0,01$), уровень IL-8 возрастал с 12838 ± 2328 до 17412 ± 2980 пг/мл ($p < 0,05$). Во 2 группе концентрация IL-8 составила до пробы ИГХВ 14639 ± 2691 пг/мл, после пробы 10545 ± 1746 пг/мл ($p > 0,05$); число нейтрофилов после пробы $40,0 \pm 2,3\%$ ($p > 0,05$); макрофагов – $35,8 \pm 2,0\%$ ($p < 0,01$). **Заключение.** У больных БА с ХГДП в ответ на действие холодового триггера в воспалительном паттерне бронхов происходит усиление активности IL-8 и более выраженные изменения в содержании фагоцитов, мобилизованных при участии данного цитокина.

Ключевые слова: неаллергическая бронхиальная астма, интерлейкин 8, фагоцитарные клетки бронхов, смешанный паттерн бронхиального воспаления, Th1 иммунный ответ, холодовая гиперреактивность дыхательных путей.

INTERLEUKIN 8 AND BRONCHIAL PHAGOCYTES IN PATIENTS WITH NON-ALLERGIC ASTHMA AND DIVERSE RESPIRATORY RESPONSES TO COLD STIMULUS

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

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

SUMMARY. Introduction. The role of phagocytes, regulated by interleukin 8 (IL-8), in the formation of the bronchial response to environmental stimuli in patients with asthma is not well understood. **Aim.** To study the functional activity of IL-8 and the pool of phagocytic cells in the inflammatory pattern of the bronchi in patients with non-allergic asthma during inhalation exposure to cold air. **Materials and methods.** In 129 patients with mild to moderate asthma, the content of IL-

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Интерлейкин 8 и фагоциты бронхов у больных неаллергической астмой с различной реакцией дыхательных путей на холодовый стимул // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.50–58. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-50-58

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Interleukin 8 and bronchial phagocytes in patients with non-allergic asthma and diverse respiratory responses to cold stimulus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):50–58 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-50-58

8 and the cellular composition of sputum before and after the bronchoprovocation test with isocapnic hyperventilation with cold air (-20°C) (IHCA) were analyzed. **Results.** Based on the results of the IHCA by the assessment of changes in FEV_1 ($\Delta, \%$), 54 patients (1st group) were verified with cold airway hyperresponsiveness (CAHR), the comparison group consisted of asthma patients (2nd group, $n=75$) who did not respond to the trigger ($\Delta\text{FEV}_1 = -18.9 \pm 1.2$ and $-3.3 \pm 0.4\%$; $p < 0.0001$, respectively). The content of neutrophils in sputum before provocation was $41.1 \pm 2.2\%$ and $34.5 \pm 2.2\%$ ($p < 0.05$), macrophages – $36.2 \pm 2.7\%$ and $43.1 \pm 2.5\%$ ($p > 0.05$), respectively. In response to the IHCA in the 1st group, the number of neutrophils increased to $48.2 \pm 2.0\%$ ($p < 0.05$), macrophages decreased to $28.7 \pm 2.1\%$ ($p < 0.01$), and the level of IL-8 increased from 12838 ± 2328 to 17412 ± 2980 pg/mL ($p < 0.05$). In the 2nd group, the concentration of IL-8 before the IHCA was 14639 ± 2691 pg/mL, after the test 10545 ± 1746 pg/mL ($p > 0.05$); the number of neutrophils after the test $40.0 \pm 2.3\%$ ($p > 0.05$); macrophages – $35.8 \pm 2.0\%$ ($p < 0.01$). **Conclusion.** In asthma patients with CAHR, the inflammatory pattern of the bronchi in response to the cold trigger shows enhanced IL-8 activity and more pronounced changes in the content of phagocytes, mobilized with the involvement of this cytokine.

Key words: non-allergic bronchial asthma, interleukin 8, bronchial phagocytic cells, mixed pattern of bronchial inflammation, Th1 immune response, cold airway hyperresponsiveness.

Интерлейкин 8 (IL-8/CXCL8) представляет собой мощный провоспалительный цитокин, взаимодействующий с рецепторами IL-8 α (IL-8RA, CXCR1), IL-8 β (IL-8RB, CXCR2) и стимулирующий активацию, миграцию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов из периферической крови в очаг воспаления [1, 2]. Он играет решающую роль в инициации воспалительного ответа на патохимической стадии развития бронхиальной астмы (БА), ассоциируясь с патогенетическими элементами болезни [1] и полиморфизмами гена *IL-8RA*. Ранее было показано увеличение частоты встречаемости аллелей 31R, S276T и 335C гена *IL-8RA* у лиц с БА и ХОБЛ относительно здоровых [1, 3].

Перемещение нейтрофилов в дыхательные пути под контролем IL-8 с одновременной индукцией респираторного взрыва и синтезом свободных радикалов в мигрирующих клетках приводит к формированию нейтрофильного профиля бронхиального воспаления. Это сопровождается повышенной экспрессией мембранных клеточных рецепторов, связывающих IL-8 с развитием системного воспаления при тяжелом течении БА, частыми обострениями, невосприимчивостью к ингаляционным глюкокортикостероидам [4, 5].

Интеграция IL-8 с IL-1, гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), фактором некроза опухоли альфа (TNF α) и другими провоспалительными медиаторами составляет цитокиновый фон, активирующий функции нейтрофилов [4, 5], в результате чего синтезируются и продуцируются нейтрофилокины (GM-CSF, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8), участвующие в кооперативном взаимодействии фагоцитов и действующие паракринно на макрофаги, аутокринно – на нейтрофилы [6]. Поскольку ведущая роль продуцентов IL-8 в иммунной системе отводится макрофагам, доказано непосредственное участие IL-8 в аутокринной регуляции функциональной активности этих клеток [2].

В 2010 году Номенклатурным комитетом Международного союза иммунологических обществ среди мононуклеарных фагоцитов – моноцитов и макрофагов – было выделено три популяции: классические (CD14⁺CD16⁻), неклассические (CD14⁺⁺CD16⁺) и переходные (CD14⁺CD16⁺⁺), с объединением в некоторых

случаях неклассической и переходной в одну популяцию (CD14⁺CD16⁺) [2, 7]. Аутокринная стимуляция интерлейкином 8 воспалительной активности макрофагов (M), заключающаяся в поддержании классической CD14⁺CD16⁻ популяции макрофагальных предшественников и поляризации клеток в классический M1-фенотип [2], является одним из патогенетических звеньев неаллергической астмы. В иммунном ответе больных БА M1 макрофаги эффективно активируют клетки Т-хелперы первого типа (Th1), секретируя большой спектр цитокинов, а также NO и активные формы кислорода (reactive oxygen species (ROS)) [8–13].

Исходя из предпосылок об актуальной роли в развитии воспаления дыхательных путей при неаллергической астме Th1 иммунных реакций, детерминированных взаимодействием нейтрофилов и M1 макрофагов, определенный интерес представляет изучение морфофункционального статуса фагоцитов, находящихся под регулирующим влиянием IL-8, у астматиков, по разному реагирующих на триггеры внешней среды. Целью настоящей работы явилась оценка функциональной активности IL-8 и пула фагоцитарных клеток в воспалительном паттерне бронхов больных неаллергической БА с разными типами реакции дыхательных путей на холодовой стимул.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось среди 129 больных с диагнозом БА неаллергического фенотипа, легкой и средней тяжести формы (GINA, 2023) [14]. Критерии включения: подтвержденный диагноз БА, стандартная базисная терапия, объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) при спирометрии более 75% должной величины, отсутствие документально подтвержденной аллергической реакции на холод, информированное согласие пациента на проведение клинико-инструментальных исследований. Критерии исключения: тяжелое течение БА, ОФВ₁ < 75% должной величины, наличие холодовой аллергии при накожной пробе с кубиком льда (методика Дулгаса), прием системных глюкокортикостероидов, сопутствующие заболевания органов дыхания (пневмония,

фиброзные заболевания легких, обострение хронического бронхита, хроническая обструктивная болезнь легких, острые заболевания верхних дыхательных

путей и т.д.), клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, беременность. Дизайн работы представлен в таблице 1.

Таблица 1

Дизайн клинического исследования

Дни	Последовательность выполнения тестов
1 день	- объективизация клинических симптомов БА; - оценка контроля заболевания (баллы) по вопроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002); - спирометрия (Easy on-PC nnd Medizintechnik AG, Швейцария) с анализом параметров ОФВ ₁ , ЖЕЛ, ОФВ ₁ , СОС ₂₅₋₇₅ (% должн.); - бронходилатационная проба с β ₂ -агонистом короткого действия (сальбутамол, 400 мкг) с анализом изменения ОФВ ₁ (ΔОФВ _{1β} , %); - сбор индуцированной мокроты [15].
2 день	- исходная спирометрия (Easy on-PC nnd Medizintechnik AG, Швейцария); - бронхопровокационная проба изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C, 3 мин.) воздухом (ИГХВ) [16]; - спирометрия после пробы ИГХВ; - сбор спонтанно продуцируемой мокроты.

Бронхиальную реакцию после пробы ИГХВ регистрировали на 1 и 5 минутах с анализом изменения ОФВ₁ (ΔОФВ₁, %). Синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) считали верифицированным при снижении ОФВ₁ на 10% и более от исходной величины [16].

Сбор индуцированной мокроты проводили по стандартной методике под контролем ОФВ₁ непосредственно после ингаляции сальбутамола (400 мкг) индукцией 3%, 4% и 5% растворами хлорида натрия по 7 минут каждая. Ингаляцию солевого раствора прекращали после получения удовлетворительного образца мокроты либо падения ОФВ₁ на 10% от исходного значения. Сбор спонтанно продуцируемой мокроты осуществляли через 5 минут после пробы ИГХВ. Анализ образцов мокроты проводили не позднее 2 часов от сбора. Оценивали цитоз, регистрируя число клеток в 1 мкл мокроты. Мазки мокроты подготавливали стандартным способом, высушивали в термостате ТМ-2 (5-10 минут, 37°C), фиксировали в парах 40% раствора формалина (10 минут), окрашивали в 4-5% водном красителе Романовского-Гимза (рН 6,8). Для микроскопии использовали светооптический иммерсионный микроскоп, оценивали не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и периферических областях препарата, выражая в процентах от общего числа клеточных элементов [15]. Концентрацию цитокина IL-8 (пг/мл) в мокроте определяли методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариацион-

ной статистики. Для определения достоверности различий использовали парный и непарный критерий t (Стьюдента), в случаях негауссовых распределений - непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Количественные данные представлены в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего значения, а также медианы, нижнего, верхнего квартилей Me [Q1; Q3]. С целью определения степени связи между случайными величинами использовали классический корреляционный и регрессионный анализ. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Включенные в исследование больные удовлетворительно перенесли бронхопровокационную нагрузку холодным воздухом и солевыми растворами. По результатам инструментальной пробы ИГХВ у 54 больных (1 группа) верифицирована холодовая гиперреактивность дыхательных путей, группа сравнения была представлена пациентами с БА (2 группа, n=75), не реагирующими на триггер: ΔОФВ₁ = -18,9±1,2 и -3,3±0,4%, соответственно (p<0,0001). Больные обеих групп были сопоставимы по контрольным точкам – физиологическим параметрам, по тяжести и уровню контроля над заболеванием, исходным показателям функции внешнего дыхания (табл. 2), а также реакции бронхов (ΔОФВ_{1β}) на введение аэрозоля β₂-агониста короткого действия, выполненного перед сбором индуцированной мокроты (7[3;17] и 6[3;12]%, соответственно, p>0,05). Медианные значения для максимального изменения ОФВ₁ (Δ,%) после последовательной ингаляции 3, 4 и 5%-х растворов NaCl составили для больных с ХГДП -1,3[-5;2,3]%, для группы сравнения -0,6[-2,5;3,0]%, (p<0,05).

Таблица 2

Возраст, АСТ, функция внешнего дыхания у больных БА

	Возраст, лет	АСТ, баллы	ОФВ ₁ , % долж.	ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.
1 группа	37,0±1,5	16,6±0,6	92,8±1,7	73,7±0,9	69,8±3,0
2 группа	39,8±1,2	18,8±0,4	95,1±1,7	74,6±0,8	74,6±2,7
Значимость	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примечание: здесь и далее: p – значимость межгрупповых различий показателей.

То обстоятельство, что в цитограммах мокроты насчитывалось >2% эозинофилов и >40% нейтрофилов, служило свидетельством формирования у больных

смешанного воспалительного паттерна бронхов [17], который особенно наглядно проявлялся после ингаляционного воздействия холодного воздуха (табл. 3).

Таблица 3

Цитоз и клеточный состав мокроты у больных БА исходно и после пробы ИГХВ

	Цитоз, кл/1 мкл	Нейтрофилы,%	Макрофаги,%	Эозинофилы,%	Эпителиоциты,%
1 группа	2,1±0,19	41,1±2,2	36,2±2,7	14,7±1,6	4,36±0,57
	3,1±0,35 p* <u><</u> 0,01	48,2±2,0 p* <u><</u> 0,05	28,7±2,1 p* <u><</u> 0,01	14,6±1,8 p* <u>></u> 0,05	2,53±0,32 p* <u><</u> 0,01
2 группа	2,53±0,17	34,5±2,2	43,1±2,5	13,5±1,3	3,43±0,56
	2,77±0,18	40,0±2,3	35,8±2,0 p* <u><</u> 0,01	17,7±1,5 p* <u><</u> 0,01;	2,98±0,57
Значимость	p <u>></u> 0,05 p <u>></u> 0,05	p <u><</u> 0,05 p <u>></u> 0,05	p <u>></u> 0,05 p <u>></u> 0,05	p <u>></u> 0,05 p <u>></u> 0,05	p <u>></u> 0,05 p <u>></u> 0,05

Примечание: В числителе представлены исходные значения показателя, в знаменателе – после пробы ИГХВ; (p*) – здесь и в таблице 4: значимость различий между исходно зарегистрированным параметром и полученным после пробы ИГХВ (парный метод).

Анализ данных показал, что у больных 1 группы ответ на пробу ИГХВ на фоне усиления цитоза мокроты наблюдалось достоверное увеличение процентного содержания нейтрофилов и снижение макрофагов, а также уменьшение числа структурно целостных эпителиальных клеток как следствие воспалительного повреждения, деструкции и цитолиза паренхимы бронхов (табл. 3). Такое же снижение содержания макрофагов в мокроте после ИГХВ отмечалось и во 2 группе. Попутно следует отметить, что у последних после бронхопровокации также увеличивалось количество нейтрофилов, достигая 40% и более клеточного состава мокроты, что свидетельствовало о возможном переходе эозинофильного в смешанный паттерн воспаления (табл. 3). В обеих группах прослеживалась тесная связь между зарегистрированным в начале исследования содержанием нейтрофилов и макрофагов в мокроте ($r=-0,85$, $p<0,001$; $r=-0,76$, $p<0,001$, соответственно). Для того чтобы описать модель зависимости между реакцией бронхов на холодовой триггер у лиц с ХГДП и вкладом каждой из переменных – предикторов, характеризующих бронхиальное воспаление, был использован множественный регрессионный анализ. Построено уравнение следующего вида:

$$\Delta\text{ОФВ}_1 = -27 + 1,5 \times \text{цитоз} + 0,043 \times \text{нейтрофилы} + 0,12 \times \text{макрофаги},$$

регрессия значима с вероятностью 96%.

Нейтрофилия воспалительного паттерна бронхов, наблюдаемая в обеих группах, является патогномичным признаком неаллергического фенотипа БА и не-T2-эндотипа, или Th1- или Th1/Th17-эндотипа [18]. Этот фенотип в научной литературе рассматривают в сопряжении с персистенцией хронического воспаления дыхательных путей, обусловленного повреждением тканей вирусными либо бактериальными патогенами [19]. Напряженность противoinфекционного иммунитета, связанная с увеличением выживаемости нейтрофилов в бронхах, активацией нейтрофильного компонента воспаления при снижении активности его атопического компонента, более характерна для Th1- или Th1/Th17-эндотипов болезни. Указанные факторы служат причиной стероидорезистентности [18] и сочетаются со значительным повышением у больных неаллергической БА продукции IL-8 лейкоцитами периферической крови [19].

Снижение содержания макрофагов после холодовой бронхопровокации у лиц с ХГДП могло быть связано с активацией макрофагального респираторного

взрыва, который в процессе бронхоспазма сопровождается лабилизацией лизосом, интенсивной дегрануляцией, потерей лизосомных гранул при высвобождении во внеклеточную среду токсических метаболитов, ROS и других продуктов оксидативного стресса. В конечном итоге это вызывает деструкцию, фрагментацию и лизис цитоплазмы, а затем и ядра клеток, завершаясь

цитоллизом, приводя к уменьшению содержания макрофагов в воспалительном инфильтрате бронхов. Скорее всего, что у больных 1 группы IL-8 был причастен к активации респираторного взрыва в макрофагах, поскольку его концентрация в ответ на пробу ИГХВ значительно возрастала, в отличие от полученного значения у больных 2 группы (табл. 4).

Таблица 4

Концентрация IL-8 в мокроте больных БА исходно и после пробы ИГХВ

	IL-8 (пг/мл) исходно	IL-8 (пг/мл) после пробы ИГХВ	Значимость (парный метод)
1 группа	12838±2328	17412±2980	p* < 0,05
2 группа	14639±2691	10545±1746	p* > 0,05
Значимость	p > 0,05	p > 0,05	

Следует заметить, что процессы респираторного взрыва и фагоцитоза, продукция ROS, галогенов (НОС1) и азота (NO), секреция медиаторов воспаления и провоспалительных цитокинов принадлежат M1 макрофагам, поляризация которых контролируется IL-8. Следовательно, вполне вероятным представляется доминирование в дыхательных путях больных с ХГДП макрофагов M1 фенотипа, секреторная активность которых стимулировалась IL-8 с возможным ростом их числа после индукции бронхоспазма. Ранее была показана высокая подверженность макрофагов к дифференцировке в классически и альтернативно активированные формы (M1 и M2) благодаря цитокиновому/хемокиновому микроокружению. Способность генерироваться в M1 макрофаги происходит под воздействием Th1 цитокинов и микробных продуктов [2]. Помимо IL-8, мощными индукторами поляризации клеток в фенотип M1 выступают липополисахарид (LPS), интерферон гамма (IFN-γ), GM-CSF, IL-17, IL-32 [10,13].

Согласно данным, полученным *in vitro*, IL-8, заметно уменьшая содержание CD16⁺ (FcγRIII) клеток среди LPS-активированных макрофагов, увеличивает количество макрофагов, экспрессирующих рецептор к IFN-γ (CD119) и снижает количество клеток, несущих рецептор к IL-4 (CD124) [2]. IFN-γ, поляризуя иммунный ответ по Th1 типу и активацию M1 макрофагов [8–12], индуцируя NADPH-зависимую фагоцитарную оксидазу, праймирует респираторный взрыв в макрофагах, стимулирует синтез NO, снижает запасы триптофана и увеличивает продукцию ферментов лизосом [20]. Таким образом, опосредованно, через активацию IFN-γ, IL-8 тоже принимает участие в прайминге респираторного взрыва макрофагов, модулирует активность нейтрофильной NADPH-оксидазы, что влечёт за собой респираторный взрыв в нейтрофилах [21, 22].

С регуляторным влиянием IL-8, направленным на мобилизацию нейтрофильного пула и функциональную активацию нейтрофилов, связано увеличение количества нейтрофилов в ответ на пробу ИГХВ у лиц с

ХГДП при инертности пула эозинофилов, процентное содержание которых в гранулоцитарном сегменте смешанного паттерна бронхиального воспаления в результате бронхоспазма существенно не изменялось. Кроме того, IL-8 мог выступать в качестве объединяющей движущей силы эскалации воспаления дыхательных путей, лежащей в основе общности клинических и функциональных проявлений астмы в обеих группах больных. Изменение содержания интерстициальных макрофагов бронхов после пробы ИГХВ, вероятнее всего, было связано со стимулирующим влиянием IL-8 на макрофаги и нейтрофилы, с индукцией макрофагов к усиленному синтезу IL-6, IL-1β [2] и развитием поляризации иммунного ответа по Th1/Th17- типу.

Известно, что продукция IL-8 иммунокомпетентными клетками ассоциируется с активацией канонического транскрипционного ядерного фактора κβ (NF-κβ) [2], участвующего в развитии хронического воспаления дыхательных путей, в частности при БА. Контролируя экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточной пролиферации, NF-κβ регулирует экспрессию генов, участвующих в кодировании провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, GM-CSF, макрофагального белка воспаления 1α (macrophage inflammatory proteins (MIP) 1α), RANTES и эотоксина), белков острой фазы, молекул межклеточной адгезии, индуцибельных эффекторов ферментов (индуцибельной NO-синтазы (iNOS), циклооксигеназы 2 типа (COX-2)) [23]. В свою очередь известно, что сигнальные пути IL-1β и IL-6 играют ключевую роль в экспрессии IL-17 и регуляции Th1/Th17 иммунного ответа при неаллергической форме астмы.

Принято считать, что потребность в IL-6 для дифференцировки CD4+Th0 в субпопуляцию CD4+T-хелперов 17 (Th17) дополнительно усиливается IL-1β [24], или наоборот, ведущее значение в поляризации Th17 принадлежит IL-1β, а IL-6 выступает в качестве усилителя процесса [25]. С высоким содержанием Th17-клеток в периферической крови, IL-17A и IL-17F в

мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в бронхобиоптатах (в эпителиоцитах, субэпителиальном слое слизистой оболочки и лейомиоцитах), в сочетании с нейтрофилией легочного экссудата, нейтрофильной инфильтрацией бронхов и стероидной резистентностью связывают утяжеление клинического течения БА с переходом в среднетяжёлые и тяжёлые формы [24, 26–28]. При тяжёлом неконтролируемом течении неатопической астмы прогрессирует Th1/Th17 иммунный ответ с увеличением продукции провоспалительных цитокинов, модифицирующих структуру респираторного тракта, потенцирующих гиперреактивность дыхательных путей, обструкцию и ремоделирование бронхов [4, 5, 28, 29].

Причиной отсутствия хорошего контроля над болезнью у обследованных больных, скорее всего, послужила неполнота коррекции в рамках выбранного объёма получаемой противовоспалительной терапии Th1 иммунного ответа, индуцированного IL-8, и, возможно, ответа Th1/Th17, ассоциированного с экспрессируемыми IL-1 β и IL-6 воспалительными реакциями на фоне мобилизации моно- и полинуклеарных фагоцитов при изначально торпидном к действию ингаляционных глюкокортикостероидов клинкопатофизиологическом варианте БА. Неконтролируемое течение астмы с частыми обострениями, несомненно, связано с активностью IL-8, известного как маркера продолжительности приступного периода. Клиническими исследованиями показано, что длительные и тяжёлые обострения БА сопровождаются значительным ростом концентрации плазменного IL-8 [4, 5].

Заключение

Таким образом, при всей тождественности клинико-функциональных параметров, отличия в морфофункциональном профиле воспаления бронхов у больных БА, обусловленные активацией регулирующего влияния IL-8 в ответ на действие холодового стимула, а также увеличение цитолиза позволяют прийти к выводу о превалировании провоспалительных эффектов IL-8 и спектра Th1 цитокинов у больных с холодиндуцированным бронхоспазмом. Клиническая значимость фенотипа ХГДП у астматиков, проживающих в условиях резко-континентального климата Сибири и Дальнего Востока России, высока. Суровые погодные условия предполагают уязвимость органов дыхания к воздействию инфекционных агентов, персистенции очагов хронической инфекции, инициации и поддержанию оксидативного стресса в бронхах с активацией механизмов, формирующих неаллергический вариант 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. Stemmler S., Arinir U., Klein W., Rohde G., Hoffjan S., Wirkus N., Reinitz-Rademacher K., Bufe A., Schultze-Werninghaus G., Epplen J.T. Association of interleukin-8 receptor α polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma // *Genes Immun.* 2005. Vol.6, Iss.3. P.225–230. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364181>
2. Меняйло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашенко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека // *Гены и Клетки.* 2018. Т.13, №1. С.65–69. EDN: YNQDXN. <https://doi.org/10.23868/201805007>
3. Puthothu V., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // *Clin. Mol. Allergy.* 2006. Vol.4. Article number: 2. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2>
4. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers // *Cells.* 2022. Vol.11, Iss.17. Article number: 2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
5. Yamasaki A., Okazaki R., Harada T. Neutrophils and asthma // *Diagnostics (Basel).* 2022. Vol.12, Iss.5. Article number: 1175. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051175>
6. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // *Иммунология.* 2000. №5. С.11–17.
7. Williams H., Mack C., Baraz R., Marimuthu R., Naralashetty S., Li S., Medbury H. Monocyte differentiation and heterogeneity: Intersubset and interindividual differences // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol.24, Iss.10. Article number: 8757. <https://doi.org/10.3390/ijms24108757>
8. Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Калиш С.В., Малышева Е.В., Ларионов Н.П., Малышев И.Ю. Изменение фенотипа и фенотипической пластичности альвеолярных макрофагов при заболеваниях легких, имеющих воспалительный компонент // *Пульмонология.* 2012. №6. С.83–89. EDN: PYRHKB. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-83-89>
9. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами // *Гены и Клетки.* 2016. Т.11, №1. С.9–17. EDN: WCLIZL.

10. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma // *J. Asthma Allergy*. 2016. Vol.9. P.101–107. <https://doi.org/10.2147/JAA.S104508>
11. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких // *Медицинская иммунология*. 2017. Т.19, №6. С.657–672. EDN: ZTSXDL. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-657-672>
12. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc P., Ali Syed M. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases // *Immunobiology*. 2018. Vol.223, Iss.4-5. P.383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
13. Федоров А.А., Ермак Н.А., Геращенко Т.С., Топольницкий Е.Б., Шефер Н.А., Родионов Е.О., Стахеева М.Н. Поляризация макрофагов: механизмы, маркеры и факторы индукции // *Сибирский онкологический журнал* // 2022. Т.21, №4. С.124–136. EDN: LYBKUG. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136>
14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
15. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing // *Eur. Respir. J.* 2002. Iss.37. P.1s–2s. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102>
16. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука; 2011. 204 с. EDN: POBRZA. ISBN: 978-5-8044-1220-4
17. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol.125, Iss.5. P.1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>
18. Терехов Д.В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения // *Астма и аллергия*. 2019. №3. С.3–7. EDN: DJDDHE.
19. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Баранова Н.И., Типикин В.А. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. №4. С.179. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27799>.
20. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol.75, Iss.2. P.163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>
21. Gougerot-Pocidallo M.A., Benna J., Elbim C., Chollet-Martin S., Dang M.C. Regulation of human neutrophil oxidative burst by pro- and anti-inflammatory cytokines // *J. Soc. Biol.* 2002. Vol.196, Iss.1. P.37–46.
22. Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation // *J. Leukoc. Biol.* 2005. Vol.78, №5. P.1025–1042. <https://doi.org/10.1189/jlb.0804442>
23. Колпакова А.Ф., Шарипов Р.Н., Латышева Е.Н., Колпаков Ф.А. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях // *Сибирское медицинское обозрение*. 2009. №3(57). С.7–12. EDN: KOHDYL
24. Singh P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T.W., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol.13, Iss.12. P.1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>
25. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells // *Nat. Immunol.* 2007. Vol.8, Iss.9. P.942–949. <https://doi.org/10.1038/ni1496>
26. Al-Ramli W., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J. G., Olivenstein R., Lemie're C., Hamid Q. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Vol.123, Iss.5. P.1185–1187. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.024>
27. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol.44, Iss.5. P.1339–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>
28. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution // *Allergol. Int.* 2019. Vol.68, Iss.2. P.143–149. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>
29. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives // *J. Asthma Allergy*. 2018. Vol. 11. P.267–281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>

REFERENCES

1. Stemmler S., Arinir U., Klein W., Rohde G., Hoffjan S., Wirkus N., Reinitz-Rademacher K., Bufe A., Schultze-Werninghaus G., Epplen J.T. Association of interleukin-8 receptor α polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Genes Immun.* 2005; 6(3): 225–230. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364181>
2. Menyaylo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. [Interleukin-8 is able to support the pro-inflammatory activity of human monocytes (macro-

- phages]. *Geny i kletki = Genes & Cells* 2018; 13(1): 65–69 (in Russian). <https://doi.org/10.23868/201805007>
3. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin. Mol. Allergy* 2006; 4: 2. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2>
 4. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022; 11(17): 2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
 5. Yamasaki A., Okazaki R., Harada T. Neutrophils and asthma. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(5): 1175. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12051175>
 6. Vasilyeva G.I., Ivanova I.A., Tyukavkina S.Yu. [Cooperative interaction of mono- and polynuclear phagocytes, mediated by mono- and neutrophilokines]. *Immunology* 2000; (5): 11–17 (in Russian).
 7. Williams H., Mack C., Baraz R., Marimuthu R., Naralashetty S., Li S., Medbury H. Monocyte differentiation and heterogeneity: Intersubset and interindividual differences. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(10): 8757. <https://doi.org/10.3390/ijms24108757>
 8. Lyamina S.V., Shimshelashvili S.L., Kalish S.V., Malysheva E.V., Larionov N.P., Malyshev I.Yu. [Changes in phenotype and phenotypic flexibility of alveolar macrophages in inflammatory pulmonary diseases]. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology* 2012; 6: 83–89 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-83-89>
 9. Sarbaeva N.N., Ponomareva Yu.V., Milyakova M.N. [Macrophages. Diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials]. *Geny i kletki = Genes & Cells* 2016; 11(1): 9–17 (in Russian).
 10. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma. *J. Asthma Allergy* 2016; 9: 101–107. <https://doi.org/10.2147/JAA.S104508>
 11. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. [Characteristics and role of macrophages in pathogenesis of acute and chronic lung diseases]. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)* 2017; 19(6): 657–672 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-657-672>
 12. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc P., Ali Syed M. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology* 2018; 223(4-5): 383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
 13. Fedorov A.A., Ermak N.A., Gerashchenko T.S., Topolnitsky E.B., Shefer N.A., Rodionov E.O., Stakheeva M.N. [Macrophage polarization: mechanisms, markers and induction factors] *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2022; 21(4): 124–136 (in Russian). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136>
 14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
 15. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2002; 37: 1s–2s. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102>
 16. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1220-4
 17. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5): 1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>
 18. Terekhov D.V. [Severe non-allergic bronchial asthma: characteristics of the phenotype and treatment features]. *Astma i allergiya* 2019; 3: 3–7 (in Russian).
 19. Trushina E.Yu., Kostina E.M., Baranova N.I., Tipikin V.A. [The role of cytokines as molecular markers of inflammation in non-allergic bronchial asthma]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2018; 4: 179 (in Russian). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27799>
 20. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(2): 163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>
 21. Gougerot-Pocidallo M.A., Benna J., Elbim C., Chollet-Martin S., Dang M.C. Regulation of human neutrophil oxidative burst by pro- and anti-inflammatory cytokines. *Journal. Soc. Biol.* 2002; 196(1): 37–46.
 22. Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78(5): 1025–1042. <https://doi.org/10.1189/jlb.0804442>
 23. Kolpakova A.F., Sharipov R.N., Latysheva E.N., Kolpakov F.A. [The transcription factor NF-kB plays a key role in the regulation of genes involved in inflammatory and immune reactions] *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review* 2009; 3(57): 7–12 (in Russian).
 24. Singh P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T.W., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(12): 1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>
 25. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.* 2007; 8(9): 942–949. <https://doi.org/10.1038/ni1496>

26. Al-Ramli W., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemie're C., Hamid Q. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(5): 1185–1187. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.024>

27. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(5): 1339–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>

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

29. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J. Asthma Allergy* 2018; 11: 267–281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>

Информация об авторах:

Author information:

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

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

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

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

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

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

Поступила 26.12.2023
Принята к печати 20.02.2024

Received December 26, 2023
Accepted February 20, 2024

УДК 616.248-002:612.111[547.268.24:57.016.4:612.015.36](.001.5)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-59-67

ВЛИЯНИЕ N-ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОИЛЭТАНОЛАМИНА НА РЕГУЛЯЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТКАМИ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

И.С.Коваленко¹, Т.И.Виткина¹, Т.П.Новгородцева¹, Н.В.Бочарова¹, С.П.Касьянов², Р.М.Султанов²

¹Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, Русская, 73г

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук, 690041, г. Владивосток, Пальчевского, 17

РЕЗЮМЕ. Введение. Бронхиальная астма (БА) характеризуется гетерогенностью, множеством фенотипов и различными клиническими проявлениями. Важную роль в воспалительной реакции при бронхиальной астме играют цитокины. Количество, а также соотношение определенных цитокинов определяет механизм и тип воспалительного ответа при бронхиальной астме, от которого зависит эффективность лечения данного заболевания. Именно поэтому требуется разработка новых методов терапии больных с бронхиальной астмой, нацеленных на коррекцию цитокинового дисбаланса. Одним из перспективных и малоизученных веществ является N-эйкозапентаеноилэтанолламин (NAE EPA), который проявляет противовоспалительные свойства, оказывая воздействие на цитокины. **Цель.** В условиях *in vitro* изучить дозозависимый эффект NAE EPA на выработку цитокинов клетками периферической крови у лиц с бронхиальной астмой. **Материалы и методы.** Объектом исследования явилась цельная кровь, разбавленная в соотношении 1:5 культуральной средой 15 пациентов с БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения и 16 здоровых лиц. Эксперимент *in vitro* проводили в стимулированной липополисахаридом (LPS) разведенной крови (инкубация с LPS при 37°C в течение 30 минут). Затем вносили экспериментальное вещество NAE EPA в концентрациях 1,0; 5,0 и 10,0 мкмоль/л и инкубировали при 37°C ещё в течение 6 часов в режиме плавного перемешивания. Уровни цитокинов: интерлейкинов (IL) (2, 4, 6, 10, 17A), фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерферона (IFN)- γ исследовали методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** Анализ уровня цитокинов у больных БА показал, что повышение содержания в плазме крови IL-2, TNF α , IL-6, IL-17A сопровождалось снижением уровня регуляторного IL-10. При внесении NAE EPA в дозировке 1 мкмоль/л статистически значимых изменений не было выявлено. Воздействие экспериментального вещества в дозе 5 мкмоль/л способствовало снижению содержания IL-6 в клетках крови больных на 19% ($p < 0,05$). При воздействии NAE EPA в дозировке 10 мкмоль/л наблюдалось наибольшее количество статистически значимых изменений в уровнях цитокинов. Выявлялось снижение уровня IL-17A на 15% ($p < 0,05$), IL-2 – на 14% ($p < 0,05$), IL-6 – на 50% ($p < 0,01$), TNF- α – на 10% ($p < 0,05$) относительно значений до воздействия. **Заключение.** NAE EPA демонстрирует потенциал как регулятор синтеза про- и противовоспалительных цитокинов при бронхиальной астме с превалированием Th-17 типа иммунного ответа. Полученные результаты могут быть использованы в разработке новых стратегий лечения больных с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, этаноламины жирных кислот, цитокины.

Контактная информация

Иван Сергеевич Коваленко, аспирант, лаборатория биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г. E-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Ivan S. Kovalenko, Postgraduate student, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: dr.kovalenko.is@gmail.com

Для цитирования:

Коваленко И.С., Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В., Касьянов С.П., Султанов Р.М. Влияние N-эйкозапентаеноилэтанолламина на регуляцию синтеза цитокинов клетками крови больных бронхиальной астмой в условиях *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.59–67. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-59-67

For citation:

Kovalenko I.S., Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Kasyanov S.P., Sultanov R.M. The effect of N-eicosapentaenoyl ethanolamine on the regulation of cytokine synthesis by blood cells of patients with bronchial asthma *in vitro*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):59–67 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-59-67

THE EFFECT OF N-EICOSAPENTAENOYL ETHANOLAMINE ON THE REGULATION OF CYTOKINE BY BLOOD CELLS OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA *IN VITRO*

I.S.Kovalenko¹, T.I.Vitkina¹, T.P.Novgorodtseva¹, N.V.Bocharova¹, S.P.Kasyanov², R.M.Sultanov²

¹Vladivostok 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

²A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, 17 Palchevskoko Str., Vladivostok, 690041, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Bronchial asthma is characterized by heterogeneity, multiple phenotypes, and varying clinical manifestations. Cytokines play a crucial role in the inflammatory response in asthma. The quantity, as well as the ratio of certain cytokines, determines the mechanism and type of inflammatory response in asthma, upon which the effectiveness of treatment of this disease depends. That is why the development of new methods of treating patients with asthma, aimed at correcting cytokine imbalance, is required. One of the promising substances is N-eicosapentaenoyl-ethanolamine (NAE-EPA), which exhibits anti-inflammatory properties by affecting cytokines, but remains poorly studied. **Aim.** To study the dose-dependent effect of N-eicosapentaenoyl-ethanolamine on the production of cytokines by peripheral blood cells, *in vitro*, in subjects with asthma. **Materials and methods.** The object of the study was whole blood, diluted 1:5 with culture medium of 15 patients with mild to moderate controlled asthma and 16 healthy subjects. The *in vitro* experiment was carried out in lipopolysaccharide-stimulated (LPS) blood samples (incubation with LPS at 37°C for 30 minutes). Then, the experimental substance N-acylethanolamine eicosapentaenoic acid (NAE EPA) was added in concentrations of 1.0; 5.0, and 10.0 μM and incubated at 37°C for 6 hours with gentle mixing. Cytokine levels (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF-α, and INF-γ) were studied by enzyme-linked immunoassay. **Results.** Analysis of the level of cytokines in patients with asthma showed that an increase in the plasma levels of IL-2, TNF-α, IL-6, and IL-17A is accompanied by a decrease in the level of regulatory IL-10. When NAE EPA was added at a dosage of 1 μM, no statistically significant changes were detected. Exposure to the experimental substance at a dose of 5 μM contributed to a decrease in IL-6 in the blood cells of patients by 19% (p<0.05). Exposure to NAE EPA at 10 μM produced the greatest number of statistically significant changes in cytokine levels. There was a decrease in IL-17A by 15% (p<0.05), IL-2 by 14% (p<0.05), IL-6 by 50% (p<0.01), and TNF-α by 10% (p<0.05) relative to values before exposure. **Conclusion.** N-eicosapentaenoyl ethanolamine shows potential as a regulator of pro- and anti-inflammatory cytokine synthesis in bronchial asthma with a predominant Th-17 type of immune response. The results obtained may contribute to the development of new treatment strategies for patients with asthma.

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

Бронхиальная астма (БА) характеризуется гетерогенностью, множеством фенотипов и различными клиническими проявлениями [1]. Наиболее важную роль в воспалительной реакции при бронхиальной астме играют цитокины [2]. Количество, а также соотношение определенных цитокинов обуславливает механизм и тип воспалительного ответа при бронхиальной астме, от которого зависит эффективность лечения данного заболевания [3]. На сегодняшний день выделяют аллергическую (эозинофильную) и неаллергическую (нейтрофильную) бронхиальную астму. Эти виды БА делятся на различные типы, которые зависят от иммунного ответа и участия в воспалительном процессе определенных иммунокомпетентных клеток и медиаторов воспаления [4, 5]. Важную роль в формировании БА играет Т-хелперный (Th) путь иммунного ответа [6-9]. Выработка цитокинов определенного типа будет определять их дальнейший баланс за счет конкурентных взаимодействий, и определять риск прогрессирования патологии. Именно поэтому требуется разработка новых методов терапии больных с БА, которые нужно направить на регуляцию цитокинового статуса и синтеза локальных провоспалительных ци-

токинов. В последнее время в научном сообществе активно исследуются свойства N-ацилэтаноламинов жирных кислот (NAE от англ. N-acyl ethanolamine), которые модулируют различные физиологические процессы, такие как боль, стресс, тревога, аппетит, регуляция сердечно-сосудистой системы, а также воспаления. NAE являются участниками сложной липидной сигнальной системы, изучение их может способствовать формированию новых знаний о механизмах регуляции широкого спектра заболеваний воспалительного генеза [10-14]. Одним из перспективных веществ из группы NAE, способных регулировать воспалительную реакцию, является N-эйкозапентаеноилэтаноламин (NAE EPA). Согласно данным научной литературы он обладает противовоспалительными свойствами [15], но его влияние на воспалительный процесс при бронхиальной астме остаётся малоизученным

Цель исследования – в условиях *in vitro* изучить дозозависимый эффект N-эйкозапентаеноилэтанолamina на выработку цитокинов клетками периферической крови у лиц с БА.

Материалы и методы исследования

Для эксперимента *in vitro* использовали цельную кровь 15 больных с БА легкой и средней степени тяжести контролируемого течения, и 16 здоровых лиц. Всеми добровольцами было подписано информированное добровольное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Бронхиальная астма диагностировалась на основании данных анамнеза, объективного осмотра, физикальных, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Цельную кровь в соотношении 1:5 разбавляли культуральной средой RPMI 1640 (Thermo Fisher Scientific, США). Для стимуляции иммунного ответа в биоматериал добавляли липополисахарид (LPS) (серотип 0111:B4, Sigma-Aldrich, США) в концентрации 10 мкг/мл и инкубировали в термостате при 37°C в течение 30 минут в режиме плавного перемешивания. Затем в пробы вносили экспериментальное вещество NAE EPA в концентрациях 1,0, 5,0 и 10,0 мкмоль/л и инкубировали при 37°C ещё в течение 6 часов в режиме плавного перемешивания. NAE EPA предоставлен лабораторией фармакологии Национального научного центра морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН. Для контроля действия этаноламина образцы разбавленной крови инкубировались по такому же протоколу без нагрузки веществами. После инкубации биоматериал центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Супернатант отбирали и замораживали при -80°C для хранения и последующего использования. Контрольные пробы, характеризующие цитокиновый статус у лиц с БА, обрабатывали по аналогичной схеме.

В супернатанте методом иммуноферментного анализа (автоматический ИФА-анализатор Evolis Twin Plus, Bio-Rad, США) исследовали уровень цитокинов: интерлейкина (IL)-2, IL-10 (наборы Вектор-Бест, Россия), IL-4, IL-6, IL-17A, фактора некроза опухоли (TNF)- α и интерферона (IFN)- γ (наборы ООО «Цитокин», Россия). Для определения направленности иммунного ответа рассчитывали соотношения ключевых цитокинов, формирующих Т-хелперный тип: IL-17A/INF- γ ; IL-17A/TNF- α ; IL-17A/IL-4.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в программе Statistica, версия 6.1 (StatSoft, США). Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25 – Q75). Так как у большинства групп признаки имели распределение отличное от нормального, множественное сравнение между группами было проведено с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Для решения проблемы

множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Все различия считались значимыми при $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение исследования

Для установления особенностей цитокинового статуса у больных БА и определения типа астмы было проанализировано содержание цитокинов в супернатанте периферической крови в сравнении с группой здоровых лиц. Было выявлено, что у больных БА повышались уровни цитокина IL-17A на 117% ($p < 0,001$), IL-2 на 20% ($p < 0,05$), IL-6 на 93% ($p < 0,001$), TNF- α – на 23% ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей здоровых лиц (рис. 1). Отмечалось снижение уровня INF- γ на 26% ($p < 0,01$), IL-10 на 27% ($p < 0,001$) относительно группы здоровых лиц. Наблюдалась тенденция к возрастанию концентрации IL-4 в супернатанте крови у лиц с БА. Использовались коэффициенты для определения типа бронхиальной астмы. У здоровых лиц соотношение IL-17A/INF- γ составило 0,47; IL-17A/TNF- α – 0,06; IL-17A/IL-4 – 11,63. У больных БА данные коэффициенты были значительно увеличены: 1,39; 29,6 и 21,78, соответственно. Эти данные указывали на рост уровней провоспалительных цитокинов, и, следовательно, на наличие системного воспаления. Полученные результаты свидетельствуют о перераспределении у больных БА ключевых цитокинов, отвечающих за регуляторные Th пути (возрастание уровня IL-17A, снижение содержания INF- γ) что приводит к превалированию Th-17 типа иммунного ответа.

Для исследования влияния NAE EPA *in vitro* образцы крови больных БА стимулировали LPS, что вызвало увеличение уровней IL-17A на 59% ($p < 0,001$), TNF- α на 3289% ($p < 0,001$), IL-4 на 107% ($p < 0,01$), IL-6 на 21061% ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями крови не подвергавшейся LPS-стимуляции. Изменения остальных цитокинов были незначительны и не показали статистической значимости. Соотношение ключевых цитокинов значительно увеличилось по сравнению с пробой не подвергавшейся LPS-стимуляции: IL-17A/INF- γ достиг значения 2,32; IL-17A/TNF- α – 1,39; IL-17A/IL-4 – 16,80. По мнению авторов это произошло за счет активации Th-17 под действием LPS. Использование экзогенных NAE EPA на LPS-стимулированной крови больных БА показало следующие результаты (рис. 2). При внесении в экспериментальную пробу дозы 1 мкмоль/л статистически значимых изменений не было выявлено. Наблюдалась тенденция к снижению уровней IL-17A, IL-6, IL-2 и повышению значений TNF- α и IL-4. Под действием вещества было выявлено снижение коэффициентов IL-17A/INF- γ – 2,27; IL-17A/TNF- α – 1,24; IL-17A/IL-4 – 13,41. Использование NAE EPA в дозе 5 мкмоль/л способствовало снижению уровня IL-6 на 19% ($p < 0,05$) в сравнении с показателями в LPS-стимулированной крови. Была выявлена тенденция к снижению количе-

ства IL-17A и TNF- α . Внесение NAE EPA в дозе 5 мкмоль/л повлияло на дальнейшее снижение соотношений: IL-17A/INF- γ – 2,22; IL-17A/TNF α – 1,24; IL-17A/IL-4 – 12,40. Под воздействием NAE EPA в дозировке 10 мкмоль/л выявлялось наибольшее количество статистически значимых изменений в уровнях цитокинов. Наблюдалось снижение IL-17A на 15%

($p < 0,05$), IL-2 – на 14% ($p < 0,05$), IL-6 – на 50% ($p < 0,01$), TNF- α – на 10% ($p < 0,05$) относительно значений до воздействия NAE EPA. В данной дозировке наблюдалась также тенденция к снижению количества IL-4. Соответственно после использования максимальной дозы NAE EPA изменялись и соотношения: IL-17A/INF- γ – 2,00; IL-17A/TNF- α – 1,32; IL-17A/IL-4 – 15,92.

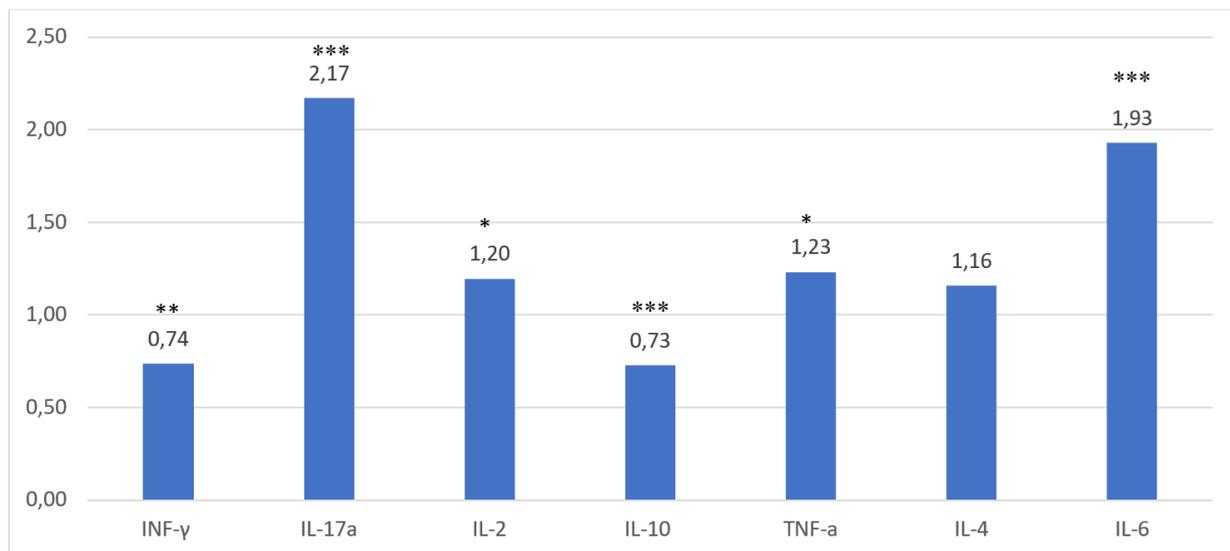


Рис. 1. Изменения уровней цитокинов в супернатанте крови у больных с бронхиальной астмой относительно здоровых лиц (уровни цитокинов здоровых лиц приняты за единицу). Статистическая значимость различий между группами: * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$); *** ($p < 0,001$).

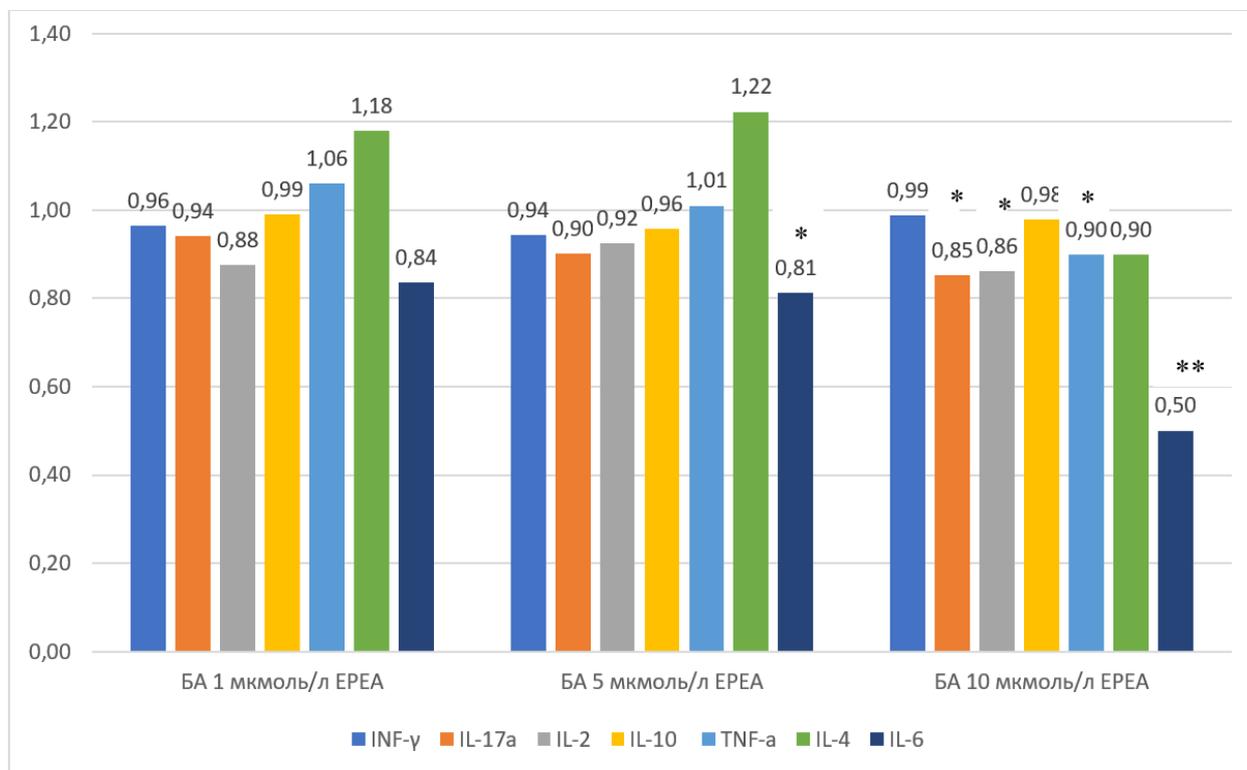


Рис. 2. Изменения уровней цитокинов под воздействием NAE EPA в образцах LPS-индуцированной крови от лиц с бронхиальной астмой. Значения цитокинов в LPS-стимулированной крови приняты за единицу. Статистическая значимость различий между группами: * ($p < 0,05$); ** ($p < 0,01$).

Таким образом, в эксперименте *in vitro* у лиц с БА Th-17 типа был выявлен противовоспалительный дозозависимый эффект NAE EPA, наиболее проявляющийся в максимальной дозировке 10 мкмоль/л. Наши результаты свидетельствуют, что данный NAE ингибирует воспалительный ответ при бронхиальной астме с превалированием Th-17 типа иммунного ответа.

Несмотря на продолжающиеся дебаты о терапевтическом потенциале, значительный пул публикаций свидетельствует о том, что *n-3* полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) играют важную физиологическую роль. Биохимические механизмы, способствующие этим полезным эффектам, еще полностью не выяснены. Все больше данных свидетельствует о том, что эти действия опосредованы как окислительными, так и неокислительными путями метаболизма, которые превращают $\omega-3$ жирные кислоты (ЖК) в биоактивные липидные метаболиты [13, 14, 16–18]. Один из неокислительных путей включает превращение *n-3* эйкозапентаеновой кислоты в N-эйкозапентаеноилэтаноламид. Недавние исследования показали, что N-ацилэтаноламиды, полученные из алиментарных *n-3* ПНЖК, могут дополнительно метаболизироваться ферментами цитохромом P-450, липооксигеназой и циклооксигеназой. Интересно, что NAE EPA обладает более высоким противовоспалительным и антипролиферативным потенциалом, чем его предшественник – эйкозапентаеновая кислота. Многочисленные исследования показывают, что NAE являются естественными активаторами рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR от англ. peroxisome proliferator-activated receptors). В частности, показано, что активация изоформ PPAR α и γ оказывает противовоспалительное действие в различных тканях, что, вероятно, связано с влиянием NAE на путь транскрипционного фактора «каппа би» (NF-kB от англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [19, 20]. Одним из механизмов действия NAE может являться образование последующих метаболитов, обладающих сигнальной функцией. В частности, образующиеся под действием цитохрома P-450, эпоксидные продукты этаноламинов обладают эйкозаноидной и эндоканнабиноидной активностью, влияя тем самым на несколько воспалительных сигнальных путей через каннабиноидные рецепторы 2 типа и PPAR γ . Перечисленная способность N-ацилэтаноламинов регулировать воспаление через разные сигнальные механизмы делает их более эффективными по сравнению с исходными липидными субстратами [21].

В мировой литературе исследования по изучению действия NAE на цитокиновый статус представлены в единичных работах и описание их механизмов взаимодействия крайне скудно. В эксперименте на микроглии показано, что NAE EPA ингибирует выработку провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 в культуре клеток. Изменение уровня экспрессии цитокинов

указывает на то, что эти метаболиты, вероятно, переключают состояние с провоспалительного фенотипа на репаративный противовоспалительный фенотип клеток. NAE EPA демонстрирует противовоспалительную активность в отношении перитонеальных макрофагов и адипоцитов, в значительной степени снижая уровни IL-6, оксида азота и моноцитарного хемотаксического протеина-1 [22, 23]. В исследовании Simard M. et al. показано, что NAE EPA эффективно уменьшал уровни маркеров воспаления в псориатической коже [18]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами, свидетельствующими о снижении уровня противовоспалительных цитокинов у больных БА при применении NAE EPA.

В нашем исследовании было выявлено, что введение NAE EPA снижает уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-17A, IL-2, TNF- α *in vitro*. Данный эффект максимально проявлялся при добавлении этаноламина в дозировке 10 мкмоль/л. Следует отметить, что воздействие экспериментального вещества перераспределяло вычисляемое нами соотношение цитокинов (вследствие уменьшения концентрации IL-17A). Эти результаты подчеркивают потенциал NAE EPA как регулятора воспалительной реакции при БА. Особое значение это может играть в коррекции Th-17-опосредованного воспаления, которое характеризуется устойчивостью к стандартному лечению кортикостероидами и тяжелым течением заболевания [24].

Заключение

Таким образом, N-эйкозапентаеноилэтаноламин в дозе 10 мкмоль/л демонстрирует потенциал как регулятор воспалительного ответа при бронхиальной астме с превалированием Th-17 типа иммунного ответа. Применение данного вещества позволит осуществить направленное воздействие на синтез ключевых цитокинов, способствующих утяжелению бронхиальной астмы. Полученные результаты дадут возможность разработать новые стратегии лечения для пациентов с астмой, которые плохо реагируют на традиционную терапию. Требуются дальнейшие исследования для определения клеточно-молекулярного механизма действия N-эйкозапентаеноилэтаноламида и детализованного подбора доз NAE EPA с целью коррекции цитокинового статуса у больных 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. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2018). URL: www.ginasthma.org
2. Boonpiyathad T., Sözener Z.C., Satitsuksanoa P., Akdis C.A. Immunologic mechanisms in asthma // *Semin. Immunol.* 2019. Vol. 46. Article number: 101333. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101333>
3. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022 Vol.149, Iss. 2. P. 467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>
4. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma // *Allergy.* 2020. Vol. 75, Iss. 2. P.311–325. <https://doi.org/10.1111/all.13985>
5. Murphy R.C., Pavord I.D., Alam R., Altman M.C. Management strategies to reduce exacerbations in non-T2 asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9, Iss. 7. P.2588–2597. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.033>
6. Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., Антонюк М.В. Иммунные механизмы формирования бронхиальной астмы контролируемого и частично контролируемого течения // *Медицинская иммунология.* 2019. Т. 21, № 3. С. 495–502. EDN:ACFPTR. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>
7. Hammad H., Lambrecht, B. N. The basic immunology of asthma // *Cell.* 2021. Vol. 184, Iss. 6. P. 1469–1485. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016>
8. Corren J., Castro M., O'Riordan T., Hanania N.A., Pavord I.D., Quirce S., Chipps B.E., Wenzel S.E., Thangavelu K., Rice M.S., Harel S., Jagerschmidt A., Khan A.H., Kamat S., Maroni J., Rowe P., Lu Y., Amin N., Pirozzi G., Ruddy M., Graham N.M.H., Teper A. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8, Iss. 2. P. 516–526. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.050>
9. Quintana F.J. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic Th17 cell differentiation // *Nat. Immunol.* 2016. Vol. 18, Iss. 1. P.8–10. <https://doi.org/10.1038/ni.3637>
10. Коваленко И.С., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В., Омагова У.М. Перспективы фармакологического применения N-ацилэтаноламинов полиненасыщенных жирных кислот в терапии заболеваний органов дыхания на примере бронхиальной астмы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.86. С.129–137. EDN: SWUMFK. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-129-137>
11. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Kovalenko I.S., Antonyuk M.V. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma // *Russian Open Medical Journal.* 2023. Vol. 12, Iss. 2. Article number: 201. EDN: GSXZLB. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
12. Кыткова О.Ю., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Бочарова Н.В., Коваленко И.С. Эпоксиды полиненасыщенных жирных кислот в регуляции воспаления // *Биомедицинская химия.* 2022. Т.68, №3. С. 177–189. EDN: LCNLOJ. <https://doi.org/10.18097/PBMC20226803177>
13. Balvers M.G.J., Verhoeckx K.C.M., Plastina P., Wortelboer H.M., Meijerink J., Witkamp R.F. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to N-acyl ethanolamines with anti-inflammatory properties // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol. 1801, Iss. 10, P. 1107–1114. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2010.06.006>
14. Nouredine N., Hartling I., Wawrzyniak P., Srikanthan P., Lou P.H., Lucchinetti E., Krämer S.D., Rogler G., Zaugg M., Hersberger M. Lipid emulsion rich in n-3 polyunsaturated fatty acids elicits a pro-resolution lipid mediator profile in mouse tissues and in human immune cells // *Am. J. Clin. Nutr.* 2022. Vol. 116, Iss. 3. P. 786–797. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac131>
15. Коваленко И.С., Бочарова Н.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. Дозозависимый эффект этаноламина эйкозапентаеновой кислоты на синтез оксипиринов клетками крови пациентов с бронхиальной астмой в условиях in vitro // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023. Вып.89. С.18–24. EDN: TOIGNK. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-18-24>
16. Meijerink J., Balvers M., Witkamp R. N. Acyl amines of docosahexaenoic acid and other n-3 polyunsaturated fatty acids - from fishy endocannabinoids to potential leads // *Br. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 169, Iss. 4, P. 772–783. <https://doi.org/10.1111/bph.12030>
17. Tyrtysnaia A., Konovalova S., Bondar A., Ermolenko E., Sultanov R., Manzhulo I. Anti-Inflammatory Activity of N-Docosahexaenoylethanolamine and N-Eicosapentaenoylethanolamine in a Mouse Model of Lipopolysaccharide-Induced Neuroinflammation // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. Article number: 10728. <https://doi.org/10.3390/ijms221910728>
18. Simard M., Tremblay A., Morin S., Rioux G., Flamand N., Pouliot R. N-eicosapentaenoyl-ethanolamine decreases the proliferation of psoriatic keratinocytes in a reconstructed psoriatic skin model // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13. Article number: 12113. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39185-4>
19. de Bus I., Witkamp R., Zuilhof H., Albada B., Balvers M. The role of N-3 PUFA-derived fatty acid derivatives and their oxygenated metabolites in the modulation of inflammation // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019. Vol. 144. Article number: 106351. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106351>
20. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Плейотропные свойства PPAR- α : от экспериментов к клинике // *Медицинская иммунология.* 2021. Т.23, №3. С. 439–454. EDN: AQCDFK. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PEO-2222>

21. Duan J., Song Y., Zhang X., Wang C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived bioactive lipids on metabolic disorders // *Front. Physiol.* 2021. Vol.12. Article number: 646491. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.646491>
22. McDougle D.R., Watson J.E., Abdeen A.A., Adili R., Caputo M.P., Krapf J.E., Johnson R.W., Kilian K.A., Holinstat M., Das A. Anti-inflammatory ω -3 endocannabinoid epoxides // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017. Vol. 114, Iss. 30. P. E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>
23. Ramakrishnan R.K., Al Heialy S., Hamid Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic // *Expert Rev. Respir. Med.* 2019. Vol. 13, Iss. 11. P. 1057–1068. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1666002>
24. Murakami Y., Ishii T., Nunokawa H., Kurata K., Narita T., Yamashita N. TLR9-IL-2 axis exacerbates allergic asthma by preventing IL-17A hyperproduction // *Sci. Rep.* 2020. Vol.10, Iss.1 Article number: 18110. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75153-y>

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2018). Available at: www.ginasthma.org
2. Boonpiyathad T., Sözener Z.C., Satitsuksanoa P., Akdis C.A. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin. Immunol.* 2019; 46:101333. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101333>
3. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022;149(2):467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>
4. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy* 2020;75(2):311–325. <https://doi.org/10.1111/all.13985>
5. Murphy R.C., Pavord I.D., Alam R., Altman M.C. Management strategies to reduce exacerbations in non-T2 asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9(7):2588–2597. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.033>
6. Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Kalinina E.P., Lobanova E.G., Antonyuk M.V. [Immune mechanisms of formation of bronchial asthma of controlled and partially controlled course]. *Medical Immunology (Russia)* 2019; 21(3): 495–502 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>
7. Hammad H., Lambrecht B. N. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021; 184(6):1469–1485. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.016>
8. Corren J., Castro M., O'Riordan T., Hanania N.A., Pavord I.D., Quirce S., Chipps B.E., Wenzel S.E., Thangavelu K., Rice M.S., Harel S., Jagerschmidt A., Khan A.H., Kamat S., Maroni J., Rowe P., Lu Y., Amin N., Pirozzi G., Ruddy M., Graham N.M.H., Teper A. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(2):516–526. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.050>
9. Quintana F.J. Old dog, new tricks: IL-6 cluster signaling promotes pathogenic TH17 cell differentiation. *Nat. Immunol.* 2016;18(1):8–10. <https://doi.org/10.1038/ni.3637>
10. Kovalenko I.S., Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Omatova U.M. Prospects for the pharmacological use of N-acyl ethanolamines of polyunsaturated fatty acids in the treatment of respiratory diseases using the example of bronchial asthma. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 86:129–137 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-129-137>
11. Kytikova O.Y., Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Kovalenko I.S., Antonyuk M.V. Polyunsaturated fatty acids and lipid mediators controlling chronic inflammation in asthma. *Russian Open Medical Journal.* 2023; 12:201. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0201>
12. Kytikova O.Y., Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Bocharova N.V., Kovalenko, I.S. [Fatty acid epoxides in the regulation of the inflammation]. *Biomed. Khim.* 2022; 68(3):177–189 (in Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20226803177>
13. Balvers M. G. J., Verhoeckx K. C. M., Plastina P., Wortelboer H. M., Meijerink J., Witkamp R. F. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to N-acyl ethanolamines with anti-inflammatory properties. *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1801(10):1107–1114. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.06.006>
14. Nouredine N., Hartling I., Wawrzyniak P., Srikanthan P., Lou P.H., Lucchinetti E., Krämer S.D., Rogler G., Zaugg M., Hersberger M. Lipid emulsion rich in n-3 polyunsaturated fatty acids reveals a pro-resolution lipid mediator profile in mouse tissues and in human immune cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 116(3):786–797. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac131>. PMID: 35849016
15. Kovalenko I.S., Bocharova N.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Y.K. Dose-dependent effect of eicosapentaenoic acid ethanolamine on the synthesis of oxylipins by blood cells of patients with bronchial asthma in vitro. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin of physiology and pathology of respiration* 2023; 89:18–24 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-18-24>
16. Meijerink J., Balvers M., Witkamp R. N. Acyl amines of docosahexaenoic acid and other n-3 polyunsaturated fatty acids - from fishy endocannabinoids to potential leads. *Br. J. Pharmacol.* 2013;169(4):772–783. <https://doi.org/10.1111/bph.12030>

17. Tyrtysynaia A., Konovalova S., Bondar A., Ermolenko E., Sultanov R., Manzhulo I. Anti-inflammatory activity of N-docosahexaenoylethanolamine and N-eicosapentaenoylethanolamine in a mouse model of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9): 10728. <https://doi.org/10.3390/ijms221910728>
18. Simard M., Tremblay A., Morin S., Rioux G., Flamand N., Pouliot R. N-eicosapentaenoyl-ethanolamine decreases the proliferation of psoriatic keratinocytes in a reconstructed psoriatic skin model. *Sci. Rep.* 2023; 13(1): 12113. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39185-4>
19. de Bus I., Witkamp R., Zuillhof H., Albada B., Balvers M. The role of n-3 PUFA-derived fatty acid derivatives and their oxygenated metabolites in the modulation of inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2019; 144:106351. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106351>
20. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. [Pleiotropic properties of PPAR- α : from experiments to the clinic]. *Medical Immunology (Russia)* 2021; 23(3):439–454 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PEO-2222>
21. Duan J., Song Y., Zhang X., Wang C. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids-derived bioactive lipids on metabolic disorders. *Front Physiol.* 2021; 12:646491. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.646491>
22. McDougale D.R., Watson J.E., Abdeen A.A., Adili R., Caputo M.P., Krapf J.E., Johnson R.W., Kilian K.A., Holinstat M., Das A. Anti-inflammatory ω -3 endocannabinoid epoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017; 114(30): E6034–E6043. <https://doi.org/10.1073/pnas.1610325114>
23. Ramakrishnan R.K., Al Heialy S., Hamid Q. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13(11):1057–1068. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1666002>
24. Murakami Y., Ishii T., Nunokawa H., Kurata K., Narita T., Yamashita N. TLR9-IL-2 axis exacerbates allergic asthma by preventing IL-17A hyperproduction. *Sci. Rep.* 2020; 10(1):18110. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75153-y>

Информация об авторах:

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

Татьяна Исааковна Виткина, д-р биол. наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов, ведущий 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: tash30@mail.ru

Татьяна Павловна Новгородцева, д-р биол. наук, профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>; e-mail: nauka@niivl.ru

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

Сергей Павлович Касьянов, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: serg724@yandex.ru

Author information:

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

Tatyana I. Vitkina, PhD, DSc (Biol.) Professor, Head of the Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: tash30@mail.ru

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

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

Sergey P. Kasyanov, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Pharmacology, A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: serg724@yandex.ru

Роман Миргасимович Султанов, младший научный сотрудник, лаборатория фармакологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: sultanovruslan90@ya.ru

Ruslan M. Sultanov, Junior Staff Scientist, Laboratory of Pharmacology, A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: sultanovruslan90@ya.ru

*Поступила 28.12.2023
Принята к печати 28.02.2024*

*Received December 28, 2023
Accepted February 28, 2024*

УДК 616.24:616-002:614.715

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-68-76

ЗАГРЯЗНЕНИЕ ПРИЗЕМНОГО СЛОЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА ТВЕРДЫМИ ВЗВЕШЕННЫМИ ЧАСТИЦАМИ ТЕРРИТОРИЙ С РАЗЛИЧНОЙ ТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКОЙ

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

*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. Загрязнение атмосферного воздуха по данным Всемирной Организации Здравоохранения наносит огромный ущерб здоровью населения по всему миру. Твердые взвешенные частицы атмосферного воздуха представляют собой гетерогенную смесь веществ с различными размерными, качественными и количественными характеристиками и являются ключевым индикатором загрязнения воздуха, способствуя формированию бронхолегочной патологии. На данный момент не существует единого рекомендованного ранжирования содержания твердых взвешенных частиц в атмосферном воздухе. **Цель.** Определение фракционного содержания твердых взвешенных частиц в приземном слое воздуха районов г. Владивостока с высокой и относительно невысокой техногенной нагрузкой. **Материалы и методы.** Пробы атмосферного воздуха отбирались «в зоне дыхания» при помощи электрического аспиратора. При гранулометрическом анализе твердых взвешенных частиц устанавливалось распределение частиц по размерам, выраженное в процентах, и массовая концентрация фракций (мкг/м³). Выделены диапазоны размерности частиц с учетом возможного происхождения и предполагаемых патофизиологических особенностей их воздействия на организм. **Результаты.** Для территории с высокой техногенной нагрузкой г. Владивостока характерно преобладание наиболее патогенных для организма частиц диаметром до 10 мкм. В районе с относительно невысокой техногенной нагрузкой преобладают частицы более крупных фракций (10-25, 1000-2000 мкм). **Заключение.** Изучение параметров твердых взвешенных частиц конкретных территорий и установление клеточных механизмов их влияния на организм могут помочь в разработке новых стратегий профилактики экологозависимых патологий.

Ключевые слова: твердые взвешенные частицы, приземный слой атмосферного воздуха, бронхолегочная патология.

ATMOSPHERIC GROUND LAYER POLLUTION BY SUSPENDED SOLID PARTICLES IN AREAS WITH DIFFERENT TECHNOGENIC LOADS

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

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration - Institute of Medical
Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

SUMMARY. Introduction. According to the World Health Organization ambient air pollution causes enormous harm to public health around the world. Atmospheric solid suspended particles are a heterogeneous mixture of substances with various dimensional, qualitative and quantitative parameters. They are a key indicator of air pollution, contributing to the bronchopulmonary pathology formation. At the moment, there is no general recommended ranking of the solid suspended

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., Виткина Т.И., Веремчук Л.В. Загрязнение приземного слоя атмосферного воздуха твердыми взвешенными частицами территорий с различной техногенной нагрузкой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.68–76. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-68-76

For citation:

Kondratyeva E.V., Vitkina T.I., Veremchuk L.V. Atmospheric ground layer pollution by suspended solid particles in areas with different technogenic loads. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):68–76 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-68-76

particles amount in the atmospheric air. **Aim.** Determination of the SSP fractional content in the air ground layer in high and relatively low technogenic load areas of Vladivostok. **Materials and methods.** Atmospheric air samples were taken «in the breathing zone» using an electric aspirator. In the granulometric analysis of SSP, the particle size distribution, expressed as a percentage, and the mass concentration of fractions ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) were determined. The ranges of dimensions have been identified, taking into account the solid suspended particles possible origin and the expected pathophysiological features of their effect on the organism. **Results.** An area with a high technogenic load is characterized by the prevalence of particles with a diameter of up to 10 microns, which have the most pathogenic effect on the organism. In an area with a relatively low technogenic load, particles of larger fractions (10-25, 1000-2000 microns) predominate. **Conclusion.** Studying the solid suspended particles parameters in specific areas and establishing their influence cellular mechanisms can help in the development of new strategies for the prevention of environmentally-related pathologies.

Key words: suspended solid particles, atmospheric surface layer, bronchopulmonary pathology.

Загрязнение атмосферного воздуха по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) наносит огромный ущерб здоровью населения по всему миру, ежегодно приводя к миллионам смертей и снижению продолжительности и качества жизни [1]. Твердые взвешенные частицы (ТВЧ) атмосферного воздуха являются ключевым индикатором загрязнения воздуха. Они попадают в атмосферу в результате различных природных и антропогенных процессов, могут в течение длительного времени находиться во взвешенном состоянии и перемещаться на большие расстояния. Твердые взвешенные частицы атмосферного воздуха представляют собой гетерогенную смесь веществ с различными размерными, качественными и количественными характеристиками. Многочисленные исследования доказывают, что влияние ТВЧ на здоровье человека зависит, главным образом, от размера частиц и их способности проникать через дыхательные пути [2, 3]. Значительную опасность для органов дыхания человека представляет скопление твердых взвешенных частиц в приземном слое атмосферы [4, 5].

В настоящее время выделяют 5 фракций ТВЧ: PM1 (0-1 мкм), PM2,5 (0-2,5 мкм), PM4 (0-4 мкм), PM10 (0-10 мкм), PM100 (0-100 мкм) [2, 6, 7]. Однако, эти диапазоны включают достаточно широкий спектр частиц, которые могут существенно отличаться как по генезу, так и по воздействию на организм. Наибольшее влияние на здоровье человека оказывают частицы диаметром менее 10 мкм. Частицы размером примерно от 4 до 10 мкм откладываются в трахеобронхиальном дереве, респираторные ТВЧ диаметром от 1 до 4 мкм – в бронхиолах и альвеолах. Частицы менее 1 мкм способны проникать глубоко в дыхательные пути и альвеолы, перемещаться дальше в клеточную ткань и систему кровообращения. Значимое негативное воздействие на здоровье также оказывают ультратонкие частицы диаметром менее 0,1 мкм: они могут приводить к нарушению функционирования и энергетического состояния клеток [2, 4, 5]. Невозможность быстрого выведения микроразмерных ТВЧ из организма приводит к их накоплению, оказывая в долгосрочной перспективе негативное влияние на формирование и прогрессирование бронхолегочных патологий [3, 8, 9].

На данный момент не существует единого рекомен-

дованного ранжирования содержания твердых взвешенных частиц в атмосферном воздухе. В числе прочих используется Индекс качества воздуха (AQI), который представляет собой всемирно признанный стандарт риска для здоровья. Однако пределы массовой концентрации в этом индексе используется только для оценки воздействия PM2,5, и, кроме того, существенно различаются в зависимости от регионов. Например, содержание PM2,5 с минимальным риском для здоровья в США считается от 0 до 12 мкг/м³, а на территории Китая от 0 до 35 мкг/м³ [10]. Однако ни один уровень загрязнения воздуха не может считаться безопасным для здоровья человека, в особенности для уязвимых групп населения, таких как лица с бронхолегочной патологией. Данный факт требует детализации структуры загрязнения на исследуемых территориях с учетом региональных особенностей качественного состава ТВЧ с выделением значимых диапазонов воздействия.

Целью исследования явилось определение фракционного содержания твердых взвешенных частиц в приземном слое воздуха районов г. Владивостока с высокой и относительно невысокой техногенной нагрузкой.

Материалы и методы исследования

В исследование включены континентальная (с высоким уровнем техногенного загрязнения воздуха) и островная (с относительно невысоким техногенным загрязнением) территории г. Владивостока. В качестве района с высокой техногенной нагрузкой выбрали район Вторая речка города Владивостока с высокой плотностью селитебной застройки. В этом районе загрязнение атмосферного воздуха связано с наличием асфальтированной дороги с высоким автомобильным трафиком (до 3000 авт./час) и плохим качеством асфальтового покрытия, мусоросжигательного завода, теплоцентрали «Северная». В качестве района с относительно невысоким техногенным загрязнением представлен остров Русский, для которого характерно отсутствие заводов и крупных предприятий, низкая плотность селитебной застройки, наличие обширной морской акватории и лесных массивов. Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха в данном районе являются грунтовые дороги с

незначительной интенсивностью автомобильного движения (до 60 авт./час), в отопительный сезон дополнительными источниками являются котельные и печные отопительные системы частного сектора.

Определение гранулометрического состава атмосферных взвесей проводили непосредственно в «зоне дыхания» ($h=1,5-2,5$ м) на основании авторской разработки [11].

Отбор проб ТВЧ в континентальной (356 проб) и островной части (340 проб) г. Владивостока проводили в часы интенсивного загрязнения воздуха (10-13 час) в период 2017-2022 гг. Пробы атмосферного воздуха отбирались с помощью электрического аспиратора ПУ-4Э (ЗАО «ХИМКО», Россия) в жидкую поглотительную среду (высокоочищенная вода) с использованием высокоскоростного поглотителя Рихтера со скоростью 10 л/мин [5]. Режим отбора каждой пробы атмосферного воздуха состоял из шести последовательных циклов по 30 мин (время одного цикла соответствует времени отбора для расчета максимальной разовой ПДК) с перерывом между циклами 5-10 мин. В начале каждого цикла фиксировались метеорологические показатели: скорость и направление ветра, температура воздуха, атмосферное давление, состояние погоды и подстилающей поверхности почвы.

При гранулометрическом анализе ТВЧ (лазерный анализатор Analysette 22 NanoTech (Fitsch, Германия)) устанавливалось распределение частиц по размерам, выраженное в массовых долях. Взвешивание фильтров проводилось с использованием электронных весов Shimadzu (Япония). Рассчитывалась общая массовая концентрация взвешенных веществ в единице объема атмосферного воздуха ($\text{мг}/\text{м}^3$), затем массовая концентрация фракций ($\text{мкг}/\text{м}^3$) в каждой пробе.

Твердые взвешенные частицы в соответствии с генезом и возможным действием на организм были дифференцированы на 11 диапазонов размерности (0-0,1; 0,1-1,0; 1,0-2,5; 2,5-4; 4-10; 10-25; 25-100; 100-500; 500-700; 700-1000; >1000 мкм). Определяли их процентное соотношение к общей массе пылевых фракций. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica 10» (StatSoft Inc., США). Результаты непараметрической описательной статистики представляли в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25; Q75). Так как у большинства групп признаки имели отличное от нормального распределение, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Гранулометрический состав атмосферных взвесей

в районах с различными уровнями техногенной нагрузки оценивали на основе отбора проб твердых взвешенных частиц в островной (о. Русский) и континентальной части (г. Владивосток) города Владивостока.

Определение относительного содержания ТВЧ различных диапазонов в приземном слое воздуха позволило выявить характерные особенности перераспределения процентного содержания фракций микротоксикантов. На острове Русском выявлено преобладание ТВЧ в диапазонах 10-25 мкм, в г. Владивостоке было отмечено максимальное содержание частиц величиной 2,5-4 мкм (табл. 1). Кроме того, высокие статистически значимые различия между островной и материковой частью выражались в содержании ТВЧ размером 1-2,5 мкм, 10-25 мкм, 100-500 мкм.

При сравнении загрязнения ТВЧ приземного слоя атмосферного воздуха районов с высокой и относительно невысокой техногенной нагрузкой выявлено, что в континентальной техногенно неблагоприятной зоне г. Владивостока процентное содержание частиц диапазонов фракций PM1, PM2,5, PM4 и PM10 выше, чем на территории относительно благоприятной зоны – о. Русский, в 4,3; 2,2; 3,1; 1,9 раз, соответственно, тогда как PM100 только в 1,1 раз.

Содержание ультратонких частиц (0-0,1 мкм) в районе с высокой техногенной нагрузкой было в 19,6 раза выше по сравнению с районом с относительно невысокой техногенной нагрузкой ($p=0,003$). В диапазоне 0,1-1 мкм содержание ТВЧ в континентальной части города Владивостока превышало их концентрацию на острове Русский в 3,1 раза ($p=0,015$). Для фракции 1-2,5 мкм выявлено различие в 1,9 раза ($p=0,041$). Процент частиц с аэродинамическим диаметром от 2,5 до 4 мкм в континентальной части города превысил в 4 раза их содержание на островной территории ($p=0,022$). Процентное содержание ТВЧ 4-10 мкм на 8% было больше на о. Русский ($p=0,048$).

В то же время содержание частиц PM>10 на островной территории было выше по сравнению с материковой частью в диапазонах 10-25, 100-500, и 1000-2000 мкм в 2,3 ($p=0,027$), 7,2 ($p=0,002$) и 1,6 ($p=0,026$) раз, соответственно. В наибольшей степени превалирование выражено в размерном ряду от 25 до 100 мкм. Процент частиц с диаметром 500-700 и 700-1000 в материковой части превосходил аналогичные показатели островной территории в 1,3 ($p=0,016$) и 1,1 ($p=0,023$) раза, соответственно.

Определение массовых концентраций ТВЧ (табл. 2) позволило установить уровень загрязнения приземного слоя атмосферного воздуха г. Владивостока в сравниваемых зонах.

Таблица 1

Содержание твердых взвешенных частиц (%) в приземном слое атмосферного воздуха континентальной и островной части города Владивостока

ТВЧ (%)	Островная часть города	Континентальная часть города
<0,1 мкм	0,050 (0; 0,11)	0,979 (0,23; 1,31) p=0,003
0,1-1 мкм	0,685 (0,42; 1,27)	2,155 (1,67; 2,81) p=0,015
1-2,5 мкм	5,754 (4,20; 6,88)	10,840 (8,52; 13,40) p=0,041
2,5-4 мкм	7,340 (5,36; 10,83)	29,571 (15,35; 36,22) p=0,022
4-10 мкм	16,693 (16,15; 18,92)	15,390 (12,48; 16,27) p=0,048
10-25 мкм	34,702 (26,88; 41,26)	14,821 (10,62; 18,78) p=0,027
25-100 мкм	0,440 (0,20; 0,72)	0,000 p=0,008
100-500 мкм	5,950 (4,19; 7,48)	0,823 (0,31; 1,15) p=0,002
500-700 мкм	5,023 (4,91; 6,06)	6,355 (5,72; 6,99) p=0,016
700-1000 мкм	8,940 (6,88; 10,02)	10,214 (10,17; 12,31) p=0,023
1000-2000 мкм	14,420 (10,29; 17,79)	8,850 (6,71; 9,95) p=0,026

Примечание. Здесь и в таблице 2: p – уровень статистической значимости различий содержания твердых взвешенных частиц в континентальной и островной части города Владивостока.

При сравнении загрязнения ТВЧ приземного слоя атмосферного воздуха районов с высокой и относительно невысокой техногенной нагрузкой выявлено, что в континентальной зоне г. Владивостока массовые концентрации частиц фракций PM1, PM2,5, PM4 и PM10 были выше, чем на территории относительно-благоприятной зоны – о. Русский, в 3,9; 2,4; 2,7 и 1,2 раза, соответственно. Содержание ТВЧ размером 0-0,1 мкм в континентальной части г. Владивостока составило 0,5 мкг/м³, на о. Русский ультратонких частиц не было обнаружено (p=0,01). В диапазоне 0,1-1 мкм массовая концентрация ТВЧ в континентальной части города превышала концентрацию, выявленную на острове в 3,6 раза (p=0,04), для фракции 1-2,5 мкм – в 2,1 раза (p=0,004), для частиц 2,5-4 мкм – в 4 раза (p=0,02). ТВЧ размером 4-10 мкм в районе со значительной техногенной нагрузкой были определены в концентрации 37,1 мкг/м³, что в 1,1 раза ниже уровня на островной территории, где их содержание составило 40,24 мкг/м³ (p=0,0005). Содержание частиц фракций 10-25 мкм было в 2,3 раза выше на о. Русский, где загрязнение фиксировалось на уровне 22,48 мкг/м³, тогда

как в континентальной части города эти частицы были определены в концентрации 9,6 мкг/м³ (p=0,005). Массовая концентрация ТВЧ диапазонов 25-100 мкм и 100-500 мкм не превышала 2,04 мкг/м³ (p<0,01) на обеих территориях. Установленные концентрации частиц с аэродинамическим диаметром 500-700 мкм и 700-1000 мкм в районах с высоким уровнем техногенного загрязнения воздуха превысили их содержание в благоприятных районах в 1,2 (p=0,00008) и 1,1 (p=0,0001) раза, соответственно. Тогда как количество ТВЧ размером 1000-2000 мкм в континентальной части г. Владивостока было ниже в 1,5 раза (p=0,0006).

Уровень техногенной нагрузки и качество воздуха для континентальной и островной частей города существенно отличались. Причинами этого, по нашему мнению, является ряд факторов. Загрязнение воздушной среды города Владивостока обусловлено, в основном, большим количеством автотранспорта (> 500 автомобилей на 1000 жителей) и высокой интенсивностью движения (2500-3000 авт./час) [5, 12–14]. Проезжая часть улиц сокращается вследствие парковки автомобилей на дорогах, что затрудняет движение, соз-

даёт «пробки» и способствует увеличению загазованности воздуха. Кроме того, значительный вклад в загрязнение воздуха вносит использование низкокачественного топлива на предприятиях, выбросы технически устаревших производственных объектов, условия муссонного климата с характерными сезонными направлениями ветра, расчлененным рельефом, высокой повторяемостью приземных, приподнятых инверсий и слабыми скоростями ветра [5, 12–14].

Для острова Русский характерно преобладание природных частиц, что обусловлено географическими и экономическими предпосылками, здесь в меньшей степени присутствуют ТВЧ техногенного происхождения. Наибольшее воздействие на качество воздушной среды оказывают грунтовые дороги со слабой транспортной нагрузкой (50-60 авт./час), которые повышают уровень запыленности в окрестностях места отбора проб [5, 15].

Таблица 2

Содержание твердых взвешенных частиц (мкг/м³) в приземном слое атмосферного воздуха континентальной и островной части города Владивостока

ТВЧ (мкг/м ³)	Островная часть города	Континентальная часть города
<0,1 мкм	0,00 (0; 0,100)	0,50 (0,20; 0,88) p=0,01
0,1-1 мкм	0,70 (0,34; 1,74)	2,21 (2,15; 3,05) p=0,04
1-2,5 мкм	4,12 (3,82; 4,55)	8,70 (6,88; 9,41) p=0,004
2,5-4 мкм	1,42 (0,94; 3,21)	5,70 (4,68; 7,30) p=0,02
4-10 мкм	40,24 (39,22; 43,58)	37,1 (34,98; 38,32) p=0,0005
10-25 мкм	22,48 (16,71; 25,15)	9,60 (7,32; 13,64) p=0,005
25-100 мкм	0,70 (0,60; 0,96)	0,00 (0; 0,20) p=0,0006
100-500 мкм	2,04 (0,98; 3,28)	0,30 (0,10; 0,55) p=0,01
500-700 мкм	4,27 (3,98; 4,44)	5,40 (5,31; 5,77) p=0,0008
700-1000 мкм	8,14 (6,93; 8,55)	9,30 (9,02; 9,68) p=0,0001
1000-2000 мкм	15,86 (12,93; 18,59)	10,50 (8,20; 11,15) p=0,0006

Оценка относительного процентного содержания ТВЧ в приземном слое атмосферного воздуха в районе с повышенной техногенной нагрузкой показала существенное преобладание ТВЧ диаметром менее 0,1 мкм, а также от 0,1 до 4 мкм. В г. Владивостоке суммарный показатель содержания частиц 0-4 мкм составил 43,5%, на острове Русском – 13,8%. Такие различия могут быть связаны с тем, что ТВЧ диаметром менее 4 мкм наиболее ассоциируются с результатами сжигания бензина и дизельного топлива, а также промышленными процессами, что характеризует район с высокой техногенной нагрузкой. Частицы обозначенного диапазона могут иметь и природное происхождение: эрозия почв, морские аэрозоли, грибы, бактерии, пыльца, а также сжигание древесины и угля в холодное время года, что

характерно для о. Русский [4, 5, 16, 17]. Это обуславливает содержание данных ТВЧ в приземном слое атмосферного воздуха островной части города. В то же время массовая концентрация микровзвесей до 4 мкм в г. Владивостоке в 2,7 раза выше, чем на о. Русский. В результате анализа ТВЧ диапазона 4-10 мкм установлено, что массовая концентрация частиц в материковой части города на 8% меньше, чем в островной части. Таким образом, наибольшая суммарная массовая концентрация частиц диаметром менее 10 мкм, которые являются наиболее опасными при формировании бронхолегочных заболеваний, наблюдается в г. Владивостоке (54,21 мкг/м³) по сравнению с о. Русский (46,48 мкг/м³). Загрязнение воздуха зависит от интенсивности выбросов автотранспорта и энергетических предприя-

тий, расстояния до водоемов, площади зеленых насаждений. Патогенное воздействие, наблюдаемое в континентальной части города с интенсивным загрязнением воздуха, в основном связано с техногенными мелкодисперсными частицами.

ТВЧ 10-25 мкм, как в относительной, так и в абсолютной концентрации, преобладают на о. Русский (16,7%; 22,48 мкг/м³) по сравнению с континентальной частью г. Владивостока (14,8%; 9,6 мкг/м³), что обусловлено наличием запыленных грунтовых дорог на острове [15]. Необходимо отметить невысокое содержание фракций 25-100 мкм и 100-500 мкм для обоих исследуемых районов. Для материковой части суммарная массовая концентрация этих фракций составила 0,3 мкг/м³, для островной – 2,74 мкг/м³. Для фракций 500-700, 700-1000, 1000-2000 суммарный показатель в г. Владивостоке – 25,2 мкг/м³, на острове Русском – 28,27 мкг/м³. ТВЧ такого диаметра имеют свойство быстро осаждаться. Согласно литературным данным частицы диаметром более 10 мкм часто представлены остатками насекомых, крупной пылью, песком, гравием и пылью деревьев. В условиях техногенной среды ТВЧ этих диапазонов преимущественно состоят из сажи, цементной пыли, частиц, образовавшихся в результате износа автомобильных шин и дорожного покрытия [4, 5, 16, 17].

Оценка влияния ТВЧ на здоровье человека и его адаптационный потенциал зависит от природы происхождения частиц и их способности в зависимости от аэродинамического диаметра проникать в организм и вызывать нарушение функционирования его систем. Показано, что наибольшим патогенным потенциалом обладают частицы PM_{2,5}, в то время как фракции PM_{>10} при попадании в дыхательные пути задерживаются в носовой полости и выводятся из организма. При этом доказано, что здоровое население в городской среде обладает лучшей компенсаторной реакцией, тогда как лица с бронхолегочной патологией не способны выработать адекватную защитную реакцию в ответ на воздействие ТВЧ [4, 5, 8, 18]. Ранее нами было установлено, что ТВЧ из выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания могут способствовать формированию воспалительного процесса, вызывать изменения в иммунной системе, способствовать развитию респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний [18, 19]. Эти данные подкрепляются установленными корреляциями между загрязнением территорий микроразмерными частицами и возрастом заболеваемости бронхолегочной патологией. По оценкам ВОЗ совокуп-

ное воздействие загрязнения окружающего воздуха и воздуха внутри жилых помещений является фактором преждевременной смерти 6,7 миллиона человек в год, 25% из которых – по причинам респираторного происхождения [1]. При мониторинге качества воздуха в странах с высоким уровнем дохода, воздух не соответствует рекомендациям ВОЗ по относительному содержанию PM_{2,5} или PM₁₀ в 17% случаев. В странах с низким или средним уровнем дохода качество воздуха соответствует рекомендуемым ВОЗ пороговым значениям менее чем в 1% городов [1]. Результаты эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах мира, подтверждают высокий риск развития и обострения бронхолегочных заболеваний, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, а также увеличение смертности от болезней органов дыхания [1, 8, 9, 18].

Заключение

В результате определения фракционного содержания твердых взвешенных частиц в приземном слое воздуха районов г. Владивостока с высокой и относительно невысокой техногенной нагрузкой выделены диапазоны размерности с учетом возможного происхождения ТВЧ, предполагаемыми патофизиологическими особенностями воздействия на организм и риском формирования респираторных патологий. Выявлено, что для территории с высокой техногенной нагрузкой характерно наибольшее присутствие в приземном слое атмосферного воздуха частиц антропогенного происхождения диаметром до 10 мкм, которые оказывают максимальное влияние на организм. В районе с относительно невысокой техногенной нагрузкой в воздух выделяется большее содержание частиц природного генеза более крупных фракций. Таким образом, изучение параметров ТВЧ конкретных территорий позволит в дальнейшем разработать прогностические критерии формирования экологообусловленных патологий органов дыхания.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization, 2021. 300 p.
2. Bralawska K., Rogula-Kozłowska W., Mucha D., Badyda A.J., Kostrzon M., Bralawski A., Biedugnis S. Properties of particulate matter in the air of the Wieliczka salt mine and related health benefits for tourists // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2022. Vol.19, Iss.2. Article number: 826. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020826>
3. Kim K.H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter // Environ. Int.

2015. №74. P.136–143. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.005>

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, №1. Article number: e0304. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0304>

5. 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>

6. Ibrir A., Kerchich, Y., Hadidi N., Merabet H, Hentabli M. Prediction of the concentrations of PM₁, PM_{2.5}, PM₄, and PM₁₀ by using the hybrid dragonfly-SVM algorithm // Air Qual. Atmos. Health. 2021. Vol.14. P.313–323. <https://doi.org/10.1007/s11869-020-00936-1>

7. Rumchev K., Soares M., Zhao Y., Reid C., Huxley R. The association between indoor air quality and adult blood pressure levels in a high-income setting // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2018. Vol.15, Iss.9. Article number: 2026. <https://doi.org/10.3390/ijerph15092026>

8. 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 Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2016. Vol.6, Iss.1. P.76–79. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.10.001>

9. Thangavel P., Park D., Lee Y.C. Recent insights into particulate matter (PM_{2.5})-mediated toxicity in humans: an overview // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2022. Vol.19, Iss.12. Article number: 7511. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127511>

10. IQAir. How to monitor outdoor air quality. 2021. URL: <https://www.iqair.com/bh/newsroom/how-to-monitor-outdoor-air-quality>

11. Янькова В.И., Гвозденко Т.А., Голохваст К.С., Чайка В.В., Городный В.А. Гранулометрический анализ атмосферных взвесей экологически благополучного и неблагополучного районов Владивостока // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. Т.56, № 2. С.62–66. EDN: SIELJT

12. Доклад об экологической ситуации в Приморском крае в 2022 году / Правительство Приморского края. Владивосток. 2023. 269 с.

13. Yang L., Zhang L., Chen L., Han C., Akutagawa T., Endo O., Yamauchi M., Neroda A., Toriba A., Tang N. Polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in five East Asian cities: Seasonal characteristics, health risks, and yearly variations // Environ. Pollut. 2021. Vol.287. Article number: 117360. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117360>

14. Wang Y., Zhang H., Zhang X., Bai P., Neroda A., Mishukov V.F., Zhang L., Hayakawa K., Nagao S., Tang N. PM-bound polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air of Vladivostok: Seasonal Variation, sources, health risk assessment and long-term variability // Int. J. Environ. Res. Public. Health. 2022. Vol.19, Iss.5. Article number: 2878. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052878>

15. Golokhvast K.S. Atmospheric suspensions in the cities of the Far East of Russia / Vladivostok: Far Eastern Federal University, 2013. 178 p.

16. Beier C.M., Caputo J., Lawrence G.B., Sullivan T.J. Loss of ecosystem services due to chronic pollution of forests and surface waters in the Adirondack region (USA) // Journal of Environmental Management. 2017. Vol.191. P.19–27. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.12.069>

17. Schiffer J.M., Mael L.E., Prather K.A., Amaro R.E., Grassian V.H. Sea spray aerosol: where marine biology meets atmospheric chemistry // ACS Cent. Sci. 2018. Vol.4, Iss.12. P.1617–1623. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.8b00674>

18. 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, №4. Article number: e0402. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2017.0402>

19. Chernyshev V.V., Zakharenko A.M., Ugay S.M., Hien T.T., Hai L.H., Kholodov A.S., Burykina T.I., Stratidakis A.K., Mezhev Y.O., Tsatsakis A.M., Golokhvast K.S. Morphologic and chemical composition of particulate matter in motorcycle engine exhaust // Toxicol. Rep. 2018. Vol.5. P.224–230. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.01.003>

REFERENCES

1. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021.

2. Bralewska K., Rogula-Kozłowska W., Mucha D., Badyda A.J., Kostrzon M., Bralewski A., Biedugnis S. Properties of particulate matter in the air of the Wieliczka salt mine and related health benefits for tourists. *Int. J. Environ. Res. Public. Health* 2022; 19(2):826. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020826>

3. Kim K.H., Kabir E., Kabir S. A review on the human health impact of airborne particulate matter. *Environ. Int.* 2015; 74:136–143. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.005>

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(1):e0304. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0304>
5. 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>.
6. Ibrir, A., Kerchich, Y., Hadidi, N., Merabet H, Hentabli M. Prediction of the concentrations of PM1, PM2.5, PM4, and PM10 by using the hybrid dragonfly-SVM algorithm. *Air Qual. Atmos. Health* 2021; 14:313–323. <https://doi.org/10.1007/s11869-020-00936-1>
7. Rumchev K., Soares M., Zhao Y., Reid C., Huxley R. The association between indoor air quality and adult blood pressure levels in a high-income setting. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2018; 15(9):2026. <https://doi.org/10.3390/ijerph15092026>
8. 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 Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2016; 6(1):76–79. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.10.001>
9. Thangavel P., Park D., Lee Y.C. Recent insights into particulate matter (PM2.5)-mediated toxicity in humans: an overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19(12): 7511. <https://doi.org/10.3390/ijerph19127511>
10. IQAir. How to monitor outdoor air quality. 2021. Available at: <https://www.iqair.com/bh/newsroom/how-to-monitor-outdoor-air-quality>
11. Yankova V.I., Gvozdenko T.A., Golokhvast K.S., Chaika V.V., Gorodnyi V.A. [Granulometric analysis of atmospheric particles from environmentally favorable and problematic areas of Vladivostok] *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka* 2014; 56(2):62–66 (in Russian).
12. [Report on the environmental situation in Primorsky Krai in 2022. Government of Primorsky Krai]. Vladivostok; 2023 (in Russian).
13. Yang L., Zhang L., Chen L., Han C., Akutagawa T., Endo O., Yamauchi M., Neroda A., Toriba A., Tang N. Polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in five East Asian cities: Seasonal characteristics, health risks, and yearly variations. *Environ. Pollut.* 2021; 287:117360. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117360>
14. Wang Y., Zhang H., Zhang X., Bai P., Neroda A., Mishukov V.F., Zhang L., Hayakawa K., Nagao S., Tang N. PM-bound polycyclic aromatic hydrocarbons and nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air of Vladivostok: Seasonal Variation, sources, health risk assessment and long-term variability. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19(5): 2878. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052878>
15. Golokhvast K.S. Atmospheric suspensions in the cities of the Far East of Russia. Vladivostok: Far Eastern Federal University; 2013.
16. Beier C.M., Caputo J., Lawrence G.B., Sullivan T.J. Loss of ecosystem services due to chronic pollution of forests and surface waters in the Adirondack region (USA). *Journal of Environmental Management* 2017; 191:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.12.069>
17. Schiffer J.M., Mael L.E., Prather K.A., Amaro R.E., Grassian V.H. Sea spray aerosol: Where marine biology meets atmospheric chemistry. *ACS Cent. Sci.* 2018; 4(12):1617–1623. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.8b00674>
18. 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>
19. Chernyshev V.V., Zakharenko A.M., Ugay S.M., Hien T.T., Hai L.H., Kholodov A.S., Burykina T.I., Stratidakis A.K., Mezhuiev Y.O., Tsatsakis A.M., Golokhvast K.S. Morphologic and chemical composition of particulate matter in motorcycle engine exhaust. *Toxicol. Rep.* 2018; 5:224–230. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.01.003>

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

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

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>

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>

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>

*Поступила 26.12.2023
Принята к печати 16.02.2024*

*Received December 26, 2023
Accepted February 16, 2024*

УДК:617.73(612.014.1+612.235+612.111.1):616-092]616.379-008.64

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-77-83

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ МОЛЕКУЛАМИ, ОТРАЖАЮЩИМИ НАРУШЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ДЫХАНИЯ, СТЕПЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, И ГЛИКИРОВАННЫМ ГЕМОГЛОБИНОМ ПРИ РЕТИНОПАТИИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Е.В.Фефелова, М.В.Максименя, О.А.Саклакова, Т.М.Караваева, Н.Н.Котюржинская, П.П.Терешков

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 А

РЕЗЮМЕ. Введение. Патогенетическая роль биохимических изменений в развитии диабетической ретинопатии (ДР) несомненна и обуславливает важность исследований, раскрывающих нарушения метаболизма как отдельных молекул, так и показывающих взаимосвязи между ними. Исходя из общности процессов тканевого дыхания, обмена моносахаридов, триптофана, активации перекисного окисления липидов, представляет интерес изучение взаимосвязи между метаболитами данных путей при ретинопатии. **Цель.** Сравнительный анализ и поиск корреляционных взаимосвязей между показателями метаболитов кинуренинового пути, промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и гликированным гемоглобином (HbA1c) в крови у пациентов с ретинопатией на фоне сахарного диабета (СД) 2 типа. **Материалы и методы.** Всего обследовано 126 пациентов, из них 21 здоровый человек, 21 пациент с «преддиабетом», 21 пациент с СД 2 типа и 63 пациента с СД 2 типа и ДР различной степени тяжести. У всех участников исследования в плазме крови определяли содержание кинуренинов (кинуренин (KYN), 3-гидроксикинуренин (3-НКYN), кинуреновая кислота (KYNA)) и малонового диальдегида (МДА) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Уровень HbA1c выявляли спектрофотометрически. **Результаты.** В группе лиц с «преддиабетом» значения всех изучаемых показателей в плазме крови повышались относительно контрольной группы. В группе пациентов с СД 2 типа уровни KYN, 3-НКYN и МДА достоверно превышали таковые в группе лиц с «преддиабетом». В группе лиц с ДР все показатели оставались высокими, значения 3-НКYN и KYNA демонстрировали статистическую разницу по сравнению с группой больных СД. При проведении корреляционного анализа выявлены связи между показателями HbA1 и KYN ($r=0,77$; $p<0,001$), 3-НКYN ($r=0,80$; $p<0,001$), KYNA ($r=0,72$; $p<0,001$) и МДА ($r=0,84$; $p<0,001$), а также НКYN и МДА ($r=0,50$; $p=0,002$). Корреляции были между показателями HbA1c и шкалой глазного дна ($r=0,82$; $p<0,001$). **Заключение.** Повышенный уровень гликозилированного гемоглобина и продуктов липопероксидации в крови при ретинопатии на фоне СД 2 типа, рост концентраций KYN, 3-НКYN, KYNA, наличие корреляционных связей между перечисленными показателями служат основой для доказательства взаимосвязи неконтролируемой гипергликемии с изменением клеточного дыхания и развитием окислительного стресса. Гипоксическое влияние и накопление промежуточных продуктов метаболизма кинуренинового пути способствует прогрессирующему нервно-сосудистому поражению сетчатки, активации процессов перекисного окисления липидов и воспалению.

Ключевые слова: клеточное дыхание, кинуренины, окислительный стресс, гликированный гемоглобин, сахарный диабет 2 типа, ретинопатия.

Контактная информация

Татьяна Михайловна Караваева, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39А, E-mail.: KaTany1@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Tatyana M. Karavaeva, MD, PhD (Med.), Associate professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation. E-mail: KaTany1@yandex.ru

Для цитирования:

Фефелова Е.В., Максименя М.В., Саклакова О.А., Караваева Т.М., Котюржинская Н.Н., Терешков П.П. Взаимосвязи между молекулами, отражающими нарушения клеточного дыхания, степень окислительного стресса, и гликированным гемоглобином при ретинопатии на фоне сахарного диабета 2 типа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып. 91. С.77–83. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-77-83

For citation:

Fefelova E.V., Maksimenya M.V., Saklakova O.A., Karavaeva T.M., Kotsyurzhinskaya N.N., Tereshkov P.P. Correlation between molecules, which reflect malfunctioning of cellular respiration, degree of oxidative stress, and glyated hemoglobin in retinopathies with type 2 diabetes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):77–83 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-77-83

CORRELATION BETWEEN MOLECULES, WHICH REFLECT MALFUNCTIONING OF CELLULAR RESPIRATION, DEGREE OF OXIDATIVE STRESS, AND GLYCATED HEMOGLOBIN IN RETINOPATHIES WITH TYPE 2 DIABETES

E.V.Fefelova, M.V.Maksimienya, O.A.Saklakova, T.M.Karavaeva, N.N.Kotsyurzhinskaya, P.P.Tereshkov

Chita State Medical Academy, 39A Gorky Str. Chita, 672000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The pathogenetic role of biochemical changes in the development of diabetic retinopathy (DR) is undoubted and determines the importance of studies that reveal metabolic disorders of both individual molecules and show the relationships between them. Because of some commonalities between tissue respiration, monosaccharide and tryptophan exchange, and activation of lipid peroxidation (LP), there is an interest in studying the relationship between metabolites of these pathways in retinopathy. **Aim.** The aim is to study the content of metabolites of the kynurenic pathway and intermediate product of lipid peroxidation in blood, and to reveal the correlation between them and glycated hemoglobin's (HbA1c) level in retinopathy with type 2 diabetes. **Materials and methods.** The 1st group (control group) included 21 healthy people; the 2nd group included 21 people with «prediabetes», the 3rd group - 21 patients with type 2 diabetes, the 4th group - 63 people with type 2 diabetes and diabetic retinopathy (DR) of varying severity levels. The content of kynurenines in the blood plasma (kynurenine (KYN), 3-hydroxykynurenine (3-HKYN), kynurenic acid (KYNA)) of all participants, as well as the concentration of malondialdehyde (MDA) was determined by high-performance liquid chromatography using a Shimadzu LC-20 chromatograph (Japan). The level of glycated hemoglobin (HbA1c) was determined using Beckman Coulter AU 480 (USA) biochemical analyzer. The results were calculated using Jamovi program version 2.3. **Results.** In the group of people with «prediabetes», the values of all studied parameters in the blood plasma were increased in comparison with the control group. In the group of patients with type 2 diabetes, the levels of KYN, 3-HKYN and MDA significantly exceeded those in the group of people with «prediabetes». In the group of people with DR, all indicators remained high, the values of 3-HKYN and KYNA showed a statistical difference compared to the group of patients with diabetes. When conducting a correlation analysis, correlations were identified between the level of HbA1c on the one hand and the values of KYN ($r=0.77$; $p<0.001$), concentrations of 3-HKYN ($r=0.80$; $p<0.001$), KYNA ($r=0.72$; $p<0.001$) and MDA ($r=0.84$; $p<0.001$) – on the other. There was a correlation between HbA1c level and fundus scale ($r=0.82$; $p<0.001$) and between concentrations (of 3-HKYN) and MDA ($r=0.50$; $p=0.002$). **Conclusion.** An increased level of glycosylated hemoglobin and lipid peroxidation products in the blood during retinopathy against the background of type 2 diabetes, an increase in the concentrations of KYN, 3-HKYN, KYNA, and the presence of correlations between these indicators serve as the basis for proving the relationship of uncontrolled hyperglycemia with changes in cellular respiration and the development of oxidative stress. Hypoxic effects and the accumulation of intermediate metabolic products of the kynurenine pathway contribute to progressive neurovascular damage to the retina, activation of lipid peroxidation processes and inflammation.

Key words: cellular respiration, kynurenines, oxidative stress, glycated hemoglobin, type 2 diabetes, retinopathy.

Окислительный стресс, как цитотоксический результат избыточной генерации свободных радикалов, активных форм кислорода (АФК) и подавления системы антирадикальной защиты, участвует в патогенезе множества заболеваний, в том числе, сахарного диабета (СД) и его сосудистых осложнений [1, 2]. Одним из микрососудистых осложнений диабета, является ретинопатия, ведущая к ухудшению или полной потере зрения пациентов трудоспособного возраста и пожилых лиц [1, 3].

При СД окислительный стресс с одной стороны может способствовать, а с другой – быть результатом метаболических нарушений в тканях глаза, вызванных гипергликемией в основном за счет увеличения скорости полиольного и гексозаминового путей превращения глюкозы, гиперактивации протеинкиназы С и накопления конечных продуктов гликирования. Угнетение трансляции ферментов антиоксидантной защиты посредством эпигенетической модификации, опосредованной гипергликемией, также усиливает дисбаланс в системе элиминации и производства АФК [2].

Чрезмерное накопление АФК вызывает окисление

и структурные изменения биополимеров в клетке, в том числе липопероксидацию, приводит к нарушению работы митохондрий, клеточному апоптозу, воспалению, а также к функциональным изменениям в сетчатке [4]. Однако, несмотря на проводимые научные исследования, многие молекулярные механизмы развития микроангиопатий остаются недостаточно изученными, в связи с чем возникает необходимость выявления дополнительных фактов об изменениях параметров, связанных с окислительным стрессом и лежащих в основе прогрессирования диабетической ретинопатии (ДР). Кроме того, метаболические нарушения, взаимосвязанные с активацией свободнорадикальных процессов, предоставляют собой множество потенциальных терапевтических целей для разработки эффективных методов профилактики и лечения диабетической ретинопатии [1].

Эндогенные АФК генерируются в основном либо в процессе работы клеточного дыхания и особенно нарушения скорости электронно-транспортной цепи, комплексы которой содержат никотинамидадениндинуклеотид (NAD) -зависимые белки, либо в результате

работы NADPH-оксидазы (Nox) [5]. Система Nox, как ключевой ферментативный источник окислительного стресса, также использует NADPH в качестве донора электронов. Ингибирование NADPH-оксидазы рассматривается как потенциальная терапевтическая стратегия лечения диабетической ретинопатии [1, 2]. Молекула NAD⁺, являющаяся коферментом не только названных энзимов, но и пероксидаз (участвующих в антирадикальной защите клетки), синтезируется в кинурениновом пути обмена триптофана [6].

Одной из характеристик окислительного стресса является накопление продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), поскольку они способны инициировать стадию продолжения радикальной цепи, ведущей к повреждению компонентов клетки. Показателем, который дает представление об уровне гликемии на протяжении длительного промежутка времени, считается гликированный гемоглобин.

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ и поиск корреляционных взаимосвязей между показателями метаболитов кинуренинового пути, промежуточных продуктов ПОЛ и гликированным гемоглобином в крови у пациентов с ретинопатией на фоне СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в 2022-2023 гг. на базе Диагностической поликлиники ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. Всего обследовано 126 человек, которые составили 4 группы лиц. В 1-ю группу (контрольная) вошли 21 здоровый человек в возрасте 48,0 (43,8; 52,5) года. Во 2-ю группу – 21 пациент с «преддиабетом» в возрасте 44,0 (42,0; 45,0) года, из них у 11 пациентов была выявлена гипергликемия натощак (от 6,1 и менее 6,9 моль/л) и у 10 пациентов – нарушение толерантности к глюкозе (уровень гликемии после теста на толерантность к глюкозе от 7,8 и менее 11,1 моль/л). В 3-ю группу были включены 21 пациент с СД 2 типа в возрасте 57,0 (53,3; 59,5) лет. Диагноз СД верифицировали с использованием клинико-anamnestических данных, результатов физикального, лабораторного и инструментального исследований в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (2019 г.). В 4-ю группу вошли 63 пациента с СД 2 типа и ДР (НЗ6.0) в возрасте 66,5 (59,5; 70,3) года. Среди них были пациенты с непролиферативной ДР (21 человек). Офтальмологические проявления на глазном дне характеризовались умеренным количеством или наличием множественных микроаневризм и микрогеморрагий (штрихообразные, округлые) в двух-трех квадрантах, умеренно выраженными интратинальными микрососудистыми аномалиями в одном квадранте, расширением вен, дилатацией, дубликацией, четкообразностью центральной вены сетчатки и ее ветвей. Пациенты с препролиферативной стадией ДР (21 человек). У них наблюдались множественные микро-

аневризмы и микрогеморрагии в двух-трех квадрантах; множественные ишемические зоны в одном, двух или трех квадрантах, в макулярной зоне – отек с твердыми экссудатами в виде мелкоточечных белых очагов в центре и латеральнее fovea centralis, более крупные белые очаги с четкими контурами с локализацией в центре или латеральнее. Пациенты с пролиферативной ДР (21 человек) с признаками неоваскуляризации сетчатки и резким ухудшением всех офтальмологических показателей. Диагностику ДР проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10. Класс VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата H00-H59). Для объективизации процесса в тканях глаза нами использовалась «Шкала оценки изменений глазного дна при офтальмоскопии на модели эксайтотоксического повреждения сетчатки (баллы)» [7].

Группы исследуемых пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и социальному статусу ($p < 0,05$). В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, с поправками 2013 г.) и надлежащей клинической (ГОСТ Р-52379-2005) и лабораторной (ГОСТ Р-53434-2009) практики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 127 от 25 апреля 2023 года). От всех участников исследования было получено добровольное информированное согласие на проводимое исследование.

Забор венозной крови проводился утром натощак. Методом центрифугирования получали плазму крови, в которой определяли содержание кинуренинов (кинуренин (KYN), 3-гидроксикинуренин (3-НКYN), кинуреновая кислота (KYNA)) и ТБК-активного продукта (малоновый диальдегид (МДА)) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуориметрической и спектрофотометрической детекцией. В работе был использован хроматограф Shimadzu LC-20 (Япония). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 480 (США).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Jamovi версия 2.3 (The jamovi project, Австралия). Проверка гипотезы на нормальность распределения признака осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая то, что распределение признаков отличалось от нормального, непрерывные переменные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25-го; 75-го перцентилей). Парное сравнение непрерывных переменных проводили с помощью критерия Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера (с поправкой Бонферрони). Для множественных сравнений (три и более группы) использовали критерий Краскела-Уоллиса (H). Оценку корреляций проводили с использованием теста Спирмена (ρ). Для всех критериев критический уро-

вень значимости (p) принимался $<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований выявили, что в группе пациентов с «преддиабетом» (2 группа) значения всех изучаемых нами показателей в плазме крови были выше, чем в контрольной группе: кинуренин (KYN) – на

71,1% ($p<0,001$), 3-гидроксикинуруенин (3-НКYN) – на 25,2% ($p<0,001$), кинуреновая кислота (KYNA) – на 49,4% ($p<0,001$) и малоновый диальдегид (МДА) – на 50,1% ($p<0,001$). Содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) также было выше, чем в контрольной группе на 32,6% ($p<0,001$) (табл.).

Таблица

Уровни кинуренинов, МДА и гликированного гемоглобина в крови у лиц с «преддиабетом», СД и диабетической ретинопатией (Ме (25-й; 75-й перцентиль))

Показатели	1 группа (контрольная) (n=21)	2 группа (Преддиабет) (n=21)	3 группа (СД 2 типа) (n=21)	4 группа (СД 2 типа+ДР) (n=63)	Тестовая статистика, Df=3
KYN, мкмоль/л	0,97 (0,89; 1,09)	1,66* (1,62; 1,75)	1,97* (1,84; 1,97) $p_1=0,025$	2,01* (1,82; 2,21) $p_2=0,004$	H=44,55 $p<0,001$
3-НКYN, мкмоль/л	11,50 (10,80; 11,81)	14,40* (14,10; 14,61)	15,60* (14,80; 16,00) $p_1=0,020$	19,70* (17,70; 21,50) $p_2<0,001$ $p_3=0,003$	H=52,52 $p<0,001$
KYNA, нмоль/л	39,90 (33,70; 54,60)	59,6* (59,20; 61,30)	60,60* (59,11; 68,00)	80,01* (67,80; 88,70) $p_2<0,001$ $p_3=0,015$	H=46,26 $p<0,001$
МДА, нг/мл	46,30 (31,12; 59,22)	69,51* (58,16; 81,44)	98,5 * (86,43; 103,50) $p_1=0,001$	94,16* (87,46; 102,54) $p_2<0,001$	H=53,76 $p<0,001$
HbA1c, %	4,60 (3,90; 5,03)	6,10* (5,90; 6,03)	(6,13; 7,80)	8,00* (7,90; 10,00) $p_2=0,001$ $p_3=0,005$	H=49,50 $p<0,001$

Примечание: * – отмечены статистически значимые различия при попарном сравнении с контрольной группой (значения различий указаны в тексте); p_1 – значимость различий между 2 и 3 группой; p_2 – значимость различий между 2 и 4 группой; p_3 – значимость различий между 3 и 4 группой. Попарное сравнение проведено с помощью критерия Двасса-Стила-Кричлоу-Флигнера.

В группе пациентов с СД 2 типа (3 группа) показатели KYN, 3-НКYN и МДА были выше не только относительно контрольной группы, но группы пациентов с «преддиабетом» (2 группа), составляя от последних 118,7% ($p=0,025$), 135,6% ($p=0,020$) и 141,7% ($p=0,001$), соответственно.

В группе лиц с ДР (4 группа) показатели KYN и МДА оставались высокими и превышали таковые у лиц с «преддиабетом» на 21,1% ($p=0,004$) и 35,5% ($p<0,001$) соответственно. Вместе с тем, отмечалось более выраженное увеличение концентраций 3-НКYN и KYNA и их значения были выше не только чем у лиц с «преддиабетом» но и выше, чем у группы пациентов с СД 2 типа (3 группа) на 36,8% ($p=0,003$) и 32,0% ($p=0,015$) соответственно. Уровень HbA1c значимо отличался от показателей во 2 группе («преддиабет»), составляя 131,1% ($p=0,001$), а также был выше чем у

пациентов в 3 группе (СД 2 типа), составляя от их значений 130,1% ($p=0,005$).

На наш взгляд, выявленные изменения в содержании кинуренинов при ДР являются неблагоприятными, так как 3-НКYN в ряде реакций превращается в кофермент NAD, играющий важную роль в окислительно-восстановительных процессах клеточного дыхания и антирадикальной защиты [8]. Вполне вероятно, что изменения соотношения метаболитов триптофана могут оказаться среди факторов, влияющих на прогрессирование заболевания.

При проведении корреляционного анализа были выявлены сильные положительные взаимосвязи между показателями HbA1c, с одной стороны, и KYN ($r=0,77$; $p<0,001$), 3-НКYN ($r=0,80$; $p<0,001$), KYNA ($r=0,72$; $p<0,001$) и МДА ($r=0,84$; $p<0,001$) с другой. Кроме того мы наблюдали сильную положительную корреляцию

между показателями HbA1c и шкалой глазного дна ($r=0,82$; $p<0,001$). Очевидно, что эти данные могут свидетельствовать о наличии связи между степенью декомпенсации углеводного обмена при микроангиопатиях на фоне СД2 типа и окислительным стрессом, а также нарушением кинуренинового пути обмена триптофана. Также была выявлена прямая корреляционная связь средней силы между показателями 3-НКYN и МДА ($r=0,50$; $p=0,002$).

Следует отметить, что увеличение содержания гликированного гемоглобина в крови, с повышенным сродством к кислороду, приводит к гипоксии тканей и нарушению работы клеточного дыхания, что, в свою очередь, вызывает усиленную генерацию АФК. Это вызвано тем, что дефицит кислорода и гипергликемия приводят к избытку восстановленной формы NAD ($NADH + H^+$), образующийся при катаболизме глюкозы в клетках, поскольку НАДН не может достаточно быстро окисляться в электронно-транспортной цепи [8]. При превышении порогового соотношения $NADH/NAD^+$ происходит значительное увеличение продукции супероксиданионрадикала, поскольку изменяется скорость переноса электронов на молекулярный кислород [8].

В условиях гипергликемии активируется полиоловый путь метаболизма глюкозы, который представляет собой двухэтапное превращение глюкозы во фруктозу через сорбитол [9]. На первом этапе этого процесса работает альдозоредуктаза — фермент, ответственный за восстановление глюкозы до сорбитола, который потребляет NADP. Было высказано предположение, что избыточное потребление NADPH альдозоредуктазой усугубляет окислительный стресс, поскольку NADP необходим для поддержания пула восстановленного глутатиона [8]. Активация ПОЛ способствует нарушению целостности клеточных мембран, в том числе митохондрий, за счет усиленного образования диффундирующих альдегидов, включая МДА. Продукты ПОЛ могут также способствовать утечке АФК из митохондрий [10].

Возможно, что гипергликемия и окислительный стресс, ведут к нарушению синтеза NADP *de novo* в кинурениновом пути обмена триптофана, что сопровождается накоплением промежуточных метаболитов — кинуренинов. Метаболиты кинуренинового пути, выполняя разнообразную, иногда противоположную роль во многих биологических процессах, оказывают важное влияние на окислительно-восстановительный го-

меостаз [6]. Их накопление может вызывать изменения в многочисленных клеточных сигнальных механизмах путем активации арилуглеводородного рецептора (AhR), функционирующего в качестве фактора транскрипции и регуляции ферментов метаболизма, иммунитета и процессов дифференцировки. Более того, некоторые производные КYN способны провоцировать окислительный стресс [6, 11], что подтверждается выявленной нами прямой корреляционной связью между 3-НКYN и МДА.

Заключение

При ДР, развивающейся на фоне СД 2 типа, в крови пациентов отмечается увеличение содержания промежуточных метаболитов кинуренинового пути обмена триптофана и продуктов ПОЛ, что подтверждает важность нарушения процессов клеточного дыхания в развитии окислительного стресса и формирования осложнений СД. Выявленные корреляционные связи между показателями HbA1c и КYN, 3-НКYN, КYNA и МДА в крови у пациентов свидетельствуют о том, что гипергликемия, неконтролируемая в течение длительного периода времени, вызывает нарушение регуляции некоторых метаболических путей в сетчатке глаза. Гипоксическое влияние и накопление промежуточных продуктов метаболизма кинуренинового пути способствует прогрессирующему нервно-сосудистому поражению сетчатки, активации окислительного стресса и воспалению.

Полученные нами результаты могут быть использованы для разработки лабораторных критериев ранней диагностики развития ДР, в которых можно учитывать изменения в кинурениновом пути обмена триптофана. Дальнейшие исследования этих изменений могут стать основой для новых способов профилактики возникновения микроангиопатий при СД.

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. Kang Q., Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications // Redox Biol. 2020. Vol.37. Article number: 101799. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>
2. Wang J., Li M., Geng Z., Khattak S., Ji X., Wu D., Dang Y. Role of oxidative stress in retinal disease and the early intervention strategies: a review // Oxid. Med. Cell Longev. 2022. Vol.2022. Article number: 7836828. <https://doi.org/10.1155/2022/7836828>
3. Yang Z., Tan T.E., Shao Y., Wong T.Y, Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. Vol.13. Article number: 1079217. <https://doi.org/10.3389/fendo>

4. Carpi-Santos R., de Melo Reis R.A., Gomes F.C.A., Calaza K.C. Contribution of müller cells in the diabetic retinopathy development: focus on oxidative stress and inflammation // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol.11, Iss.4. Article number: 617. <https://doi.org/10.3390/antiox11040617>
5. Vermot A., Petit-Härtlein I., Smith S.M.E., Fieschi F. NADPH oxidases (NOX): An overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology // *Antioxidants (Basel)*. 2021. Vol.10, Iss.6. Article number: 890. <https://doi.org/10.3390/antiox10060890>
6. Koziel K., Urbanska E.M. Kynurenine pathway in diabetes mellitus-novel pharmacological target? // *Cells*. 2023. Vol.12, Iss.3. Article number: 460. <https://doi.org/10.3390/cells12030460>
7. Соловьев Н.В. Возможность фармакологической коррекции, NMDA-индуцированной эксайтотоксичности сетчатки производными 3-гидроксипиридина // *Современные технологии в офтальмологии*. 2023. №2(48). С. 64–70. EDN: XYFKRQ. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2023-2-64-70>
8. Xie N., Zhang L., Gao W., Huang C., Huber P.E., Zhou X., Li C., Shen G., Zou B. NAD⁺ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol. 5, №1. Article number: 227. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00311-7>
9. Sano H., Nakamura A., Yamane M., Niwa H., Nishimura T., Araki K., Takemoto K., Ishiguro K.I., Aoki H., Kato Y., Kojima M. The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake // *PLoS Biol.* 2022. Vol. 20, №6. Article number: e3001678. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001678>
10. Shabalala S.C., Johnson R., Basson A.K., Ziqubu K., Hlengwa N., Mthembu S.X.H., Mabhida S.E., Mazibuko-Mbeje S.E., Hanser S., Cirilli I., Tiano L., Dlodla P.V. Detrimental effects of lipid peroxidation in type 2 diabetes: exploring the neutralizing influence of antioxidants // *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol.11, №10. Article number: 2071. <https://doi.org/10.3390/antiox11102071>
11. Фефелова Е.В., Саклакова О.А., Максименя М.В., Коцюржинская Н.Н., Караваяева Т.М., Терешков П.П. Метаболиты кинуренинового пути обмена триптофана в развитии ангиопатий при сахарном диабете // *Забайкальский медицинский вестник*. 2023. №2. С. 173-189. <https://doi.org/10.52485/1998617320232173>

REFERENCES

1. Kang Q., Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol.* 2020; 37:101799. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>.
2. Wang J., Li M., Geng Z., Khattak S., Ji X., Wu D., Dang Y. Role of oxidative stress in retinal disease and the early intervention strategies: a review. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2022; 2022: 7836828. <https://doi.org/10.1155/2022/7836828>
3. Yang Z., Tan T.E., Shao Y., Wong T.Y., Li X. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2022; 13:1079217. <https://doi.org/10.3389/fendo>
4. Carpi-Santos R., de Melo Reis R.A., Gomes F.C.A., Calaza K.C. Contribution of müller cells in the diabetic retinopathy development: focus on oxidative stress and inflammation. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(4):617. <https://doi.org/10.3390/antiox11040617>
5. Vermot A., Petit-Härtlein I., Smith S.M.E., Fieschi F. NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. *Antioxidants (Basel)* 2021;10(6): 890. <https://doi.org/10.3390/antiox10060890>
6. Koziel K., Urbanska E.M. Kynurenine Pathway in diabetes mellitus-novel pharmacological target? *Cells* 2023;12(3):460. <https://doi.org/10.3390/cells12030460>
7. Soloviev N.V. [Possibility of pharmacological correction of NMDA-induced retinal excitotoxicity with 3-hydroxypyridine derivatives]. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii* 2023; 2(48): 64–70 (in Russian). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2023-2-64-70>
8. Xie N., Zhang L., Gao W., Huang C., Huber P.E., Zhou X., Li C., Shen G., Zou B. NAD⁺ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1): 227. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00311-7>
9. Sano H., Nakamura A., Yamane M., Niwa H., Nishimura T., Araki K., Takemoto K., Ishiguro K.I., Aoki H., Kato Y., Kojima M. The polyol pathway is an evolutionarily conserved system for sensing glucose uptake. *PLoS Biol.* 2022; 20(6): e3001678. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001678>
10. Shabalala S.C., Johnson R., Basson A.K., Ziqubu K., Hlengwa N., Mthembu S.X.H., Mabhida S.E., Mazibuko-Mbeje S.E., Hanser S., Cirilli I., Tiano L., Dlodla P.V. Detrimental effects of lipid peroxidation in type 2 diabetes: exploring the neutralizing influence of antioxidants. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(10): 2071. <https://doi.org/10.3390/antiox11102071>
11. Фефелова Е.В., Саклакова О.А., Максименя М.В., Котсырzhинская Н.Н., Караваяева Т.М., Терешков П.П. [Kynurenine pathway metabolites of tryptophan metabolism in the development of angiopathies during diabetes mellitus]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikal Medical Bulletin* 2023; 2: 173–189 (in Russian). <https://doi.org/10.52485/1998617320232173>

Информация об авторах:

Елена Викторовна Фефелова, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: fefelova.elena@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Мария Владимировна Максимиеня, канд. биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mmv4510@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>

Ольга Алексеевна Саклакова, ассистент, кафедра офтальмологии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: saklakovaoa@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3163-4953>

Татьяна Михайловна Караваева, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: KaTany1@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0487-6275>

Наталья Николаевна Коцюржинская, канд. биол. наук, доцент, заведующая кафедрой, кафедра химии и биохимии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: nata_nik_k@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0061-8014>

Павел Петрович Терешков, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: tpp6915@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Author information:

Elena V. Fefelova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Pathophysiology of the Chita State Medical Academy; e-mail: fefelova.elena@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0724-0352>

Maria V. Maksimenya, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy; e-mail: mmv4510@mail.ru; ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-6308-3411>

Olga A. Saklakova, Assistant, Department of Ophthalmology, Chita State Medical Academy; e-mail: saklakovaoa@mail.ru; ORCID ID <https://orcid.org/0009-0007-3163-4953>

Tatyana M. Karavaeva, MD, PhD (Med.), Associate professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy; e-mail: KaTany1@yandex.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0487-6275>

Natalya N. Kotsyurzhinskaya, MD, PhD (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Chemistry and Biochemistry of Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation; e-mail: nata_nik_k@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0061-8014>

Pavel P. Tereshkov, PhD (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Clinical and Experimental Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Medicine, Chita State Medical Academy; E-mail: tpp6915@mail.ru; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Поступила 15.12.2023
Принята к печати 16.02.2024

Received December 15, 2023
Accepted February 16, 2024

УДК 618.3-06:577.125.33/.8:577.127] «COVID-19»:616-036.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-84-89

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У РОЖЕНИЦ ПРИ COVID-19

Н.А.Ишутина¹, И.А.Андриевская¹, Н.А.Кривошекова²

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в периферической крови рожениц с COVID-19 легкой и тяжелой степени тяжести. **Материалы и методы.** В данном исследовании по типу «случай-контроль» обследовано 95 рожениц с подтвержденным диагнозом COVID-19 в третьем триместре, которые были разделены на две группы в зависимости от тяжести течения заболевания. В группу 1а вошли роженицы с тяжелым течением COVID-19 (внебольничная пневмония, n=48), в группу 1б были включены пациентки с легким течением COVID-19 (ОРВИ, n=47). Контрольную группу составили 45 рожениц, не болевших COVID-19 ранее и на момент обследования. Возраст в группах исследования составил 23,9±0,50 и 24,4±0,60 года, соответственно. Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь. Спектрофотометрическим методом были изучены концентрации первичных (диеновые конъюгаты – ДК), конечных (активные продукты тиобарбитуровой кислоты – ТБК-АП) продуктов липопероксидации. Методом иммуноферментного анализа исследовали содержание 8-изопростана, фосфолипазы А2 и общую антиоксидантную способность компонентов плазмы. **Результаты.** У рожениц с тяжелым течением COVID-19 в периферической крови определялось увеличение содержания фосфолипазы А2 в 2,1 раза (p<0,001), маркеров окислительного стресса: концентрации ДК в 1,94 раза (p<0,001), ТБК-АП в 2,2 раза (p<0,001), 8-изопростана более чем в 2 раза (p<0,001) при одновременном снижении общей антиоксидантной способности компонентов плазмы крови в 1,7 раза (p<0,001) по сравнению с аналогичными параметрами контрольной группы. В группе рожениц с легким течением COVID-19 изучаемые показатели изменялись менее значимо. **Заключение.** В результате исследования установлена патогенетическая роль SARS-CoV-2 в нарушении функциональной системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и развитии окислительного стресса у рожениц, перенесших в третьем триместре COVID-19. Выявлена зависимость концентрации маркеров окислительного стресса в периферической крови от тяжести течения COVID-19. Показано, что COVID-19 в третьем триместре беременности сопряжен с высоким содержанием фосфолипазы А2, дисбалансом прооксидантно-оксидантной системы, характеризующимся снижением общей антиоксидантной способности и увеличением продуктов окислительной модификации биомолекул, выражаемых ростом уровня ДК, ТБК-АП, 8-изопростана с развитием окислительного стресса, коррелирующего с тяжестью легочного повреждения.

Ключевые слова: COVID-19, роженицы, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, окислительный стресс.

CHARACTERIZATION OF LIPID PEROXIDATION PROCESSES AND ANTIOXIDANT DEFENSE IN PARTURIENTS WITH COVID-19

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории 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: ishutina-na@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Для цитирования:

Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А. Характеристика процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у рожениц при COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.84–89. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-84-89

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Krivoshechkova N.A. Characterization of lipid peroxidation processes and antioxidant defense in parturients with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):84–89 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-84-89

N.A.Ishutina¹, I.A.Andrievskaya¹, N.A.Krivoschekova²

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

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

SUMMARY. Aim. The aim of the study was to investigate the functional state of the «lipid peroxidation - antioxidant defense» system in the peripheral blood of parturients with mild and severe COVID-19. **Materials and methods.** This case-control study examined 95 parturients with confirmed COVID-19 diagnosis in the third trimester, divided into two groups based on the severity of the disease. Group 1a included parturients with severe COVID-19 (community-acquired pneumonia, n=48), while group 1b consisted of patients with mild COVID-19 (acute respiratory viral infection, n=47). The control group was composed of 45 parturients without a prior or current diagnosis of COVID-19. The average age of women in the study groups was 23.9±0.50 years, and 24.4±0.60 years in the control group (p>0.05). Peripheral venous blood served as the material for the study. Spectrophotometric methods were used to examine the concentrations of primary (diene conjugates - DC) and final (active thiobarbituric acid products - TBARS) products of lipoperoxidation. The content of 8-isoprostane, total antioxidant capacity of plasma components, and phospholipase A2 were investigated using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results.** Study showed that parturients with severe COVID-19 had increased levels of phospholipase A2 by 2.1 times (p<0.001), oxidative stress markers: diene conjugate concentrations by 1.94 times (p<0.001), TBARS by 2.2 times (p<0.001), and 8-isoprostane by more than 2 times (p<0.001), along with a simultaneous decrease in the total antioxidant capacity of blood plasma components by 1.7 times (p<0.001) compared to the control group. In the group of parturients with mild COVID-19, the studied indicators changed less significantly. **Conclusion.** The study established the pathogenetic role of SARS-CoV-2 in disrupting the functional system of «lipid peroxidation - antioxidant defense» and the development of oxidative stress in parturients who had COVID-19 in the third trimester. A dependency of oxidative stress marker concentrations in peripheral blood on the severity of COVID-19 was identified. It was shown that COVID-19 in the third trimester of pregnancy is associated with high levels of phospholipase A2, an imbalance in the prooxidant-antioxidant system, characterized by a reduction in the level of total antioxidant capacity and an increase in oxidative modification products of biomolecules, expressed by the growth of DC, TBARS, and 8-isoprostane levels, leading to oxidative stress correlated with the severity of lung damage.

Key words: COVID-19, parturients, lipid peroxidation, antioxidant defense, oxidative stress.

Современные научные исследования показали, что SARS-CoV-2 стимулирует выработку активных форм кислорода (АФК) [1], способствуя активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), нарушает баланс между прооксидантами и оксидантами с развитием окислительного стресса, вызывая тяжелое заболевание и повреждение легких [2]. Кроме того, появляются доказательства того, что одним из наиболее важных факторов прогрессирования COVID-19 могут быть медиаторы окислительного стресса, влияющие на окислительно-восстановительный баланс клетки [3]. Данная связь между COVID-19 и окислительным стрессом имеет большое значение, особенно в ситуациях высокого окислительного риска, таких как беременность или роды [4, 5], когда выработка АФК и свободных радикалов увеличивается и может быть причиной неправильной имплантации эмбриона, преждевременных родов или пороков развития [6]. В доступной литературе недостаточно данных относительно особенностей процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты при COVID-19 в период гестации в зависимости от тяжести течения заболевания. Поэтому патофизиологические аспекты развития окислительного стресса у беременных женщин с COVID-19 требуют дальнейшего изучения.

Цель работы: Изучить функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в периферической крови рожениц с

COVID-19 легкой и тяжелой степени тяжести.

Материалы и методы исследования

В данном исследовании по типу «случай-контроль» обследовано 95 рожениц с подтвержденным диагнозом COVID-19 в третьем триместре, которые были разделены на две группы в зависимости от тяжести течения заболевания. Клиническую часть исследования, сбор образцов проводили в пульмонологическом отделении и инфекционном госпитале Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Биохимические исследования, формирование групп, клиническая верификация диагноза были выполнены в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД. В группу 1а вошли роженицы с тяжелым течением COVID-19 (внебольничная пневмония, n=48), в группу 1б были включены пациентки с легким течением COVID-19 (ОРВИ, n=47). Контрольную группу составили 45 рожениц, не болевших COVID-19 ранее и на момент обследования. Возраст и срок беременности в группах исследования составил, соответственно, 23,9±0,50 года и 34,39±2,67 недель, в контроле – 24,4±0,60 года и 33,70± 3,35 недель.

Перед началом исследования у всех участников оценивались критерии включения/исключения. Крите-

рии включения в исследуемые группы: информированное согласие об участии в исследовании, лабораторно подтвержденная COVID-19 инфекция, вызванная SARS-CoV-2, срок беременности с 28 по 40 недели. Критерии исключения из групп исследования: отказ от участия в исследовании, несоответствие критериям включения, отсутствие лабораторной верификации SARS-CoV-2, наличие инфекций, передающихся половым путем, обострение воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии.

Верификацию диагноза осуществляли согласно современным клинико-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики.

Материалом для лабораторного анализа служила периферическая венозная кровь. На полученном материале проведены одномоментные биохимические исследования. Спектрофотометрическим методом были изучены концентрации первичных (диеновые конъюгаты) [7], конечных (активные продукты тиобарбитуровой кислоты ТБК-АП) [8]) продуктов липопероксидации, образующихся на различных этапах свободнорадикальной цепной реакции на приборе «CLARIOstar» фирмы «BMG LABTECH» (Германия). Методом иммуноферментного анализа исследовали содержание фосфолипазы А2, 8-изопростана, общую антиоксидантную способность (АОС) компонентов плазмы с помощью наборов реагентов «Cayman Chem-

ical» (США).

Данное исследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативным документам «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ, а также одобрены этическим комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Статистическая обработка данных выполнена с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Данные представлены как среднее значение (M) ± средняя ошибка (m). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные результаты работы представлены в таблице, из которой видно, что у рожениц, перенесших в третьем триместре гестации COVID-19, существуют сдвиги в окислительно-восстановительном статусе, характерные для окислительного стресса, зависимые от тяжести течения заболевания.

Таблица

Показатели активности фосфолипазы А2 и маркеры окислительного стресса в периферической крови исследуемых групп (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=45)	Группа 1а (n=48)	Группа 1б (n=47)
Фосфолипаза А2, нг/мл	0,40±0,02	0,82±0,01***	0,54±0,02***
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	3,45 ±0,37	6,70±0,38***	5,20 ±0,53*
ТБК-АП, ммоль/л	10,20±0,50	22,10±0,20***	15,0±0,25***
8-изопростан, пг/мл	178,7±11,30	382,8±17,30***	253,4±15,80***
Общая антиоксидантная способность, ммоль/л	2,48±0,12	1,46±0,13***	2,17±0,14

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой: *– p <0,05, **– p <0,01, ***– p <0,001.

Высокий уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов у пациенток с COVID-19 способствовал активации фосфолипазы А2, лизирующей фосфолипиды клеточных мембран и запускал каскад преобразований арахидоновой кислоты [9]. На основании результатов исследования было установлено значимое повышение содержания фосфолипазы А2 в

периферической крови пациенток, перенесших вирусную пневмонию. У обследованных рожениц из группы 1а содержание данного фермента было выше аналогичного параметра в контрольной группе в 2,1 раза (p<0,001), в группе 1б – в 1,35 раза (p<0,001) (табл.).

Сравнительный анализ средних значений исследуемых маркеров окислительного стресса между рожени-

цами с COVID-19 и практически здоровыми роженицами показал, что показатели всех исследуемых маркеров имели однонаправленные статистически значимые различия (табл.). У женщин группы 1а содержание первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) в периферической крови в 1,94 раз ($p < 0,001$) превышало аналогичный показатель в контрольной группе, тогда как в группе 1б содержание ДК повышалось в 1,5 раза ($p < 0,05$) (табл.). Первичные продукты процесса ПОЛ, как правило, являются очень неустойчивыми веществами и легко подвергаются дальнейшим превращениям с образованием более стабильных компонентов окисления: альдегидов, кетонов, низкомолекулярных кислот, – вследствие чего отмечается широкий диапазон их изменений. В результате оценки уровня вторичных продуктов ПОЛ, установлено, что содержание ТБК-АП у пациенток группы 1а было достоверно выше аналогичного показателя в контрольной группе в 2,2 раза ($p < 0,001$), в группе 1б – в 1,47 раза ($p < 0,001$) (табл.). Возрастание уровня токсических продуктов ПОЛ, как правило, свидетельствует о быстром вовлечении процессов ПОЛ в патогенетические механизмы развивающихся структурно-функциональных нарушений в клетках бронхолегочной системы.

Помимо этого атака мембранных фосфолипидов и арахидоновой кислоты АФК и высокая активность липолитических ферментов фосфолипазы А2 и циклооксигеназы 2 приводит к образованию 8-изопростана, который считается наиболее стабильным и надежным биомаркером окислительного стресса (золотым стандартом) благодаря его чувствительности и специфичности [10]. Наши результаты показали, что концентрация 8-изопростана в плазме крови при тяжелом течении заболевания (группа 1а) увеличивалась более чем в 2 раза ($p < 0,001$), что может служить неблагоприятным признаком развития заболевания. Подобные изменения были зафиксированы и у пациентов группы 1б, однако концентрация исследуемых параметров изменялась менее значимо (табл.).

Стационарный уровень протекания ПОЛ регулируется антиоксидантной защитой, которая ограничивает образование перекисных радикалов. Динамику работы антиоксидантной защиты у пациенток с COVID-19 изучали на примере суммарной антиоксидантной способности (АОС) компонентов плазмы. Показано, что при тяжелом течении COVID-19 (группа 1а) наблюдалось уменьшение средних значений общей АОС компонентов плазмы крови в 1,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, что указывало на напряженность в функциональной системе ПОЛ-АОС, возникающей вследствие усиления прооксидантного воздействия и несостоятельности антиоксидантной защиты. При легком течении заболевания (группа 1б) уровень АОС значимо не изменялся (табл.).

Полученные данные можно объяснить тем, что в клеточных мембранах, в первую очередь, окислению подвергаются полиненасыщенные жирные кислоты

фосфолипидов, которые после их отщепления с участием фосфолипазы А2 (проявляющей наибольшую активность к окисленным жирным кислотам) служат источником повышенного образования маркеров окислительного стресса: ДК, малонового диальдегида, ТБК-АП, кетонов, спиртов. Малоновый альдегид реагирует с аминокетонами белков и изменяет структуру эластических волокон, что ускоряет свободнорадикальное повреждение клеток и тканей [11]. Следует сказать и о том, что при COVID-19 основной мишенью SARS-CoV-2 является рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, важнейший энзим ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствующий окислительному стрессу посредством стимуляции НАДФН-оксидазы, действие которой, главным образом, опосредовано ангиотензином II [12]. Вирус SARS-CoV-2 способствует накоплению ангиотензина II и АФК, вызывая окислительный стресс и повреждение клеток [13].

Полученные результаты позволяют выявить определенные закономерности в изменении интенсивности процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты при COVID-19 в зависимости от течения заболевания. Содержание первичных и конечных продуктов ПОЛ в периферической крови прогрессивно увеличивалось на фоне угнетения антиоксидантной защиты с возрастанием тяжести воспалительного процесса. Наибольшее их количество, свидетельствующее о развитии окислительного стресса, наблюдалось у пациенток с тяжелым течением COVID-19.

Заключение

Таким образом, анализ полученных данных показал, что COVID-19 в третьем триместре беременности, был сопряжен с высоким содержанием фосфолипазы А2, дисбалансом прооксидантно-оксидантной системы, характеризующимся снижением общей АОС и увеличением количества продуктов окислительной модификации биомолекул, выражаемых ростом уровней ДК, ТБК-АП, 8-изопростана с развитием окислительного стресса, коррелирующим с тяжестью легочного повреждения.

Данный факт, по-нашему мнению, дает основание полагать, что острое воспаление, вызванное SARS-CoV-2, высокая активность фосфолипазы А2, активация ПОЛ и развитие окислительного стресса могут быть важными параметрами агрессивной инфекции SARS-CoV-2 и системной реакции на нее. Выявленные изменения в функциональной системе ПОЛ-АОС в периферической крови рожениц при COVID-19 указывают на необходимость разработки методов их коррекции.

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. Miripour Z.S., Sarrami-Forooshani R., Sanati H., Makarem J., Taheri M.S., Shojaeian F., Eskafi A.H., Abbasvandi F., Namdar N., Ghafari H., Aghaee P., Zandi A., Faramarzpour M., Hoseinyazdi M., Tayebi M., Abdolahad M. Real-time diagnosis of reactive oxygen species (ROS) in fresh sputum by electrochemical tracing; correlation between COVID-19 and viral-induced ROS in lung/respiratory epithelium during this pandemic // *Biosens. Bioelectron.* 2020. Vol. 1, Iss.165. Article number: 112435. [https://doi: 10.1016/j.bios.2020.112435](https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112435)
2. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression // *Med. Hypotheses.* 2020. Vol.143. Article number: 110102. [https://doi: 10.1016/j.mehy.2020.110102](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102)
3. Aykac K., Ozsurekci Y., Yayla B.CC., Gurlevik S.L., Oygur P.D., Bolu N.B., Tasar M.A., Erdinc F.S., Ertem G.T., Neselioglu S., Erel O., Cengiz A.B., Ceyhan M. Oxidant and antioxidant balance in patients with COVID-19 // *Pediatr. Pulmonol.* 2021. Vol. 56, Iss.9. P. 2803–2810. [https://doi: 10.1002/ppul.25549](https://doi.org/10.1002/ppul.25549)
4. Diaz-Castro J., Pulido-Moran M., Moreno-Fernandez J., Kajarabille N., de Paco C., Garrido-Sanchez M., Prados S., Ochoa J.J. Gender specific differences in oxidative stress and inflammatory signaling in healthy term neonates and their mothers // *Pediatr. Res.* 2016. Vol. 80, Iss.4. P. 595–601. [https://doi: 10.1038/pr.2016.112](https://doi.org/10.1038/pr.2016.112)
5. Burton G.J., Yung H.W., Cindrova-Davies T., Charnock-Jones D.S. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia // *Placenta.* 2009. Vol.30, Suppl A(Suppl). P. S43–S48. [https://doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.003)
6. Tobała-Wróbel K., Pietryga M., Dydowicz P., Napierała M., Brzązert J., Florek E. Association of oxidative stress on pregnancy // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020. Vol. 15, Iss.2020. Article number: 6398520. [https://doi: 10.1155/2020/6398520](https://doi.org/10.1155/2020/6398520)
7. Орел Н.М. Биохимия мембран. Минск: БГУ, 2010. 28 с.
8. Гаврилов В.Г., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии.* 1987. № 1. С. 118–121.
9. Zarkovic N., Luczaj W., Jarocka-Karpowicz I., Orehovec B., Baršić B., Tarle M., Kmet M., Lukšić I., Biernacki M., Skrzydlewska E. Diversified effects of COVID-19 as a consequence of the differential metabolism of phospholipids and lipid peroxidation evaluated in the plasma of survivors and deceased patients upon admission to the hospital // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, Iss.19. Article number: 11810. [https://doi: 10.3390/ijms231911810](https://doi.org/10.3390/ijms231911810)
10. Wang Z., Ciabattini G., Créminon C., Lawson J., Fitzgerald G.A., Patrono C., Maclouff J. Immunological characterization of urinary 8-epi-prostaglandin F2 alpha excretion in man // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995. Vol. 275, Iss.1. P. 94–100.
11. Владимиров Ю.А. Биологические мембраны – первичные источники и мишени свободных радикалов // *Источники и мишени свободных радикалов в крови человека / под ред. Ю.А. Владимирова. М.: ООО «МАКС Пресс», 2017. С. 5–84. EDN YQXQXH*
12. de Las Heras N., Martín Giménez V.M., Ferder L., Manucha W., Lahera V. Implications of Oxidative Stress and Potential Role of Mitochondrial Dysfunction in COVID-19: Therapeutic Effects of Vitamin D // *Antioxidants (Basel).* 2020. Vol. 9, Iss.9. Article number: 897. [https://doi: 10.3390/antiox9090897](https://doi.org/10.3390/antiox9090897)
13. Zhu Z., Zheng Z., Liu J. Comparison of COVID-19 and lung cancer via reactive oxygen species signaling // *Front. Oncol.* 2021. Vol. 2, Iss.11. Article number: 708263. [https://doi: 10.3389/fonc.2021.708263](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.708263)

REFERENCES

1. Miripour Z.S., Sarrami-Forooshani R., Sanati H., Makarem J., Taheri M.S., Shojaeian F., Eskafi A.H., Abbasvandi F., Namdar N., Ghafari H., Aghaee P., Zandi A., Faramarzpour M., Hoseinyazdi M., Tayebi M., Abdolahad M. Real-time diagnosis of reactive oxygen species (ROS) in fresh sputum by electrochemical tracing; correlation between COVID-19 and viral-induced ROS in lung/respiratory epithelium during this pandemic. *Biosens. Bioelectron.* 2020; 1(165):112435. [https://doi: 10.1016/j.bios.2020.112435](https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112435)
2. Cecchini R., Cecchini A.L. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med. Hypotheses* 2020; 143: 110102. [https://doi: 10.1016/j.mehy.2020.110102](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110102)
3. Diaz-Castro J., Pulido-Moran M., Moreno-Fernandez J., Kajarabille N., de Paco C., Garrido-Sanchez M., Prados S., Ochoa J.J. Gender specific differences in oxidative stress and inflammatory signaling in healthy term neonates and their mothers. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(9): 2803–2810. [https://doi:10.1002/ppul.25549](https://doi.org/10.1002/ppul.25549)
4. Diaz-Castro J., Pulido-Moran M., Moreno-Fernandez J., Kajarabille N., de Paco C., Garrido-Sanchez M., Prados S., Ochoa J.J. Gender specific differences in oxidative stress and inflammatory signaling in healthy term neonates and

their mothers. *Pediatr. Res.* 2016; 80(4): 595–601. <https://doi.org/10.1038/pr.2016.112>

5. Burton G.J., Yung H.W., Cindrova-Davies T., Charnock-Jones D.S. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta* 2009; 30 Suppl A(Suppl): S43–S48. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.003>

6. Tobała-Wróbel K., Pietryga M., Dydowicz P., Napierała M., Brązert J., Florek E. Association of Oxidative Stress on Pregnancy. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 15(2020): 6398520. <https://doi.org/10.1155/2020/6398520>

7. Orel N.M. [Biochemistry of membranes: method allowance]: Minsk: BGU; 2010 (in Russian).

8. Gavrilov V.G., Gavrilova A.R., Mazhul L.M. [Analiz methods for determining lipid peroxidation products in the blood serum test with thiobarbituric acid]. *Voprosy medicinskoy khimii = Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry* 1987; 1: 118–121 (in Russian).

9. Zarkovic N., Luczaj W., Jarocka-Karpowicz I., Orehovec B., Baršić B., Tarle M., Kmet M., Lukšić I., Biernacki M., Skrzydlewska E. Diversified Effects of COVID-19 as a consequence of the differential metabolism of phospholipids and lipid peroxidation evaluated in the plasma of survivors and deceased patients upon admission to the hospital. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(19): 11810. <https://doi.org/10.3390/ijms231911810>

10. Wang Z., Ciabattini G., Créminon C., Lawson J., Fitzgerald G.A., Patrono C., Maclof J. Immunological characterization of urinary 8-epi-prostaglandin F2 alpha excretion in man. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995; 275(1): 94–100.

11. Vladimirov Yu.A. [Chapter 1. Biological membranes – primary sources and targets of free radicals. In: Vladimirov Yu.A., editor. Sources and targets of free radicals in human blood]. Moscow: Maks-Press; 2017: 5–84 (in Russian).

12. de Las Heras N., Martín Giménez V.M., Ferder L., Manucha W., Lahera V. Implications of oxidative stress and potential role of mitochondrial dysfunction in COVID-19: therapeutic effects of vitamin D. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(9): 897. <https://doi.org/10.3390/antiox9090897>

13. Zhu Z., Zheng Z., Liu J. Comparison of COVID-19 and lung cancer via reactive oxygen species signaling. *Front. Oncol.* 2021; 2(11): 708263. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.708263>

Информация об авторах:

Author information:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: ishutina-na@mail.ru

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ishutina-na@mail.ru

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

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irinaandrievskaja@rambler.ru

Наталья Анатольевна Кривошекова, врач акушер-гинеколог, аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ob-gim@bgkb.ru

Natalya A. Krivoshechkova, PhD Student, MD, Obstetrician-gynecologist, Amur State Medical Academy; e-mail: ob-gim@bgkb.ru

Поступила 15.01.2024
Принята к печати 19.02.2024

Received January 15, 2024
Accepted February 19, 2024

УДК 618.3-06:616-036.21«SARS-CoV-2»:«COVID-19»]616-053.1-008-06(001.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-90-97

РИСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ И НЕОНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С SARS-COV-2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТРИМЕСТРА ИНФИЦИРОВАНИЯ

И.В.Жуковец¹, И.А.Андриевская², Н.А.Кривошекова¹, К.С.Лязгиан², А.Н.Наркевич³

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

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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12

РЕЗЮМЕ. Введение. COVID-19 у беременных неблагоприятно влияет на течение заболевания, исходы беременности и заболеваемость новорожденных. Однако исследований о влиянии срока беременности, в котором произошло инфицирование SARS-CoV-2, на риск неонатальной заболеваемости нет. **Цель.** Оценить риски неблагоприятного исхода беременности и неонатальной заболеваемости у новорожденных в зависимости от срока беременности, в котором произошло инфицирование женщин SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** В исследование включены 215 женщин, инфицированных SARS-CoV-2 в первом, во втором и в третьем триместрах беременности и 50 неинфицированных беременных. Новорожденные составили соответствующие группы. Данные для анализа (общеклинические, анамнестические, исход родов, состояние новорожденных) получали из карт беременных, рожениц и родильниц. **Результы.** У 4,7% женщин, инфицированных в первом триместре, беременность сопровождалась самопроизвольным выкидышем и у 1,9% – развитием внематочной беременности. У 1,9% женщин, инфицированных во втором триместре, выявлена антенатальная гибель плода при доношенной беременности. Пациентки, инфицированные SARS-CoV-2, чаще родоразрешались путем операции кесарева сечения (31,7%). Медиана веса и роста у новорожденных от матерей, инфицированных SARS-CoV-2, были ниже, чем в контрольной группе. Оценка по шкале Апгар на первой минуте не имела различий, на пятой – была ниже, чем в контрольной группе. У новорожденных от матерей, инфицированных SARS-CoV-2, чаще диагностировалась церебральная ишемия (26,3%), синдром двигательных нарушений (20,7%) и стойкое фетальное кровообращение (27,8%). Только у новорожденных от матерей с SARS-CoV-2 были выявлены гипертензионный синдром (13,1%), постгипоксическая кардиомиопатия (13,1%) и внутрижелудочковые кровоизлияния (10,1%). Оценка по шкале Апгар на первой минуте у новорожденных от матерей, инфицированных SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности, была выше по сравнению с инфицированием во втором триместре. Неонатальная заболеваемость у данной когорты новорожденных характеризовалась высокой частотой церебральной ишемии, синдрома двигательных нарушений, гипертензивного синдрома и стойкого фетального кровообращения. Инфицирование в третьем триместре увеличивало риск неонатальной заболеваемости: церебральной ишемии – в 5,6 раз, синдрома двигательных нарушений – в 13,78 раза, гипертензивного синдрома – в 8,61 раз и стойкого фетального кровообращения – в 2,76 раза. **Заключение.** COVID-19, перенесенный во время беременности, увеличивает риски неблагоприятных исходов и развития

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Лязгиан К.С., Наркевич А.Н. Риски неблагоприятных исходов и неонатальной заболеваемости у беременных с SARS-COV-2 в зависимости от триместра инфицирования // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.90–97. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-90-97

For citation:

Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshechkova N.A., Lyazgiyan K.S., Narkevich A.N. Risks of adverse outcomes and neonatal morbidity in pregnant women with SARS-CoV-2 depending on the trimester of infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91): 90–97 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-90-97

неонатальной патологии у новорожденных. Частота их развития связана со сроком беременности, в котором произошло инфицирование женщин. Инфицирование женщин SARS-CoV-2 в первом и во втором триместрах беременности повышает риск самопроизвольного выкидыша и антенатальной гибели плода, в третьем триместре – развития внутрижелудочковых кровоизлияний и постгипоксической кардиомиопатии у новорожденных.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, исходы беременности, неонатальная заболеваемость.

RISKS OF ADVERSE OUTCOMES AND NEONATAL MORBIDITY IN PREGNANT WOMEN WITH SARS-CoV-2 DEPENDING ON THE TRIMESTER OF INFECTION

I.V.Zhukovets¹, I.A.Andrievskaya², N.A.Krivoshchekova¹, K.S.Lyazgiyan², A.N.Narkevich³

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

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

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 12 Lenin Str., Omsk, 644099, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. COVID-19 in pregnant women adversely affects the course of the disease, pregnancy outcomes, and morbidity in newborns. However, studies on the impact of the gestational age at which SARS-CoV-2 infection occurs on the risk of neonatal morbidity are lacking. **Aim.** To assess the risks of adverse pregnancy outcomes and neonatal morbidity in newborns depending on the gestational age at which women were infected with SARS-CoV-2. **Materials and methods.** The study included 215 women infected with SARS-CoV-2 in the first, second, and third trimesters of pregnancy and 50 uninfected pregnant women. Newborns formed corresponding groups. Data for analysis (general clinical, anamnestic, childbirth outcomes, and newborn condition) were obtained from the records of pregnant, laboring, and postpartum women. **Results.** In 4.7% of women infected in the first trimester, pregnancy was accompanied by spontaneous miscarriage and in 1.9% by ectopic pregnancy development. In 1.9% of women infected in the second trimester, antenatal fetal demise in a full-term pregnancy was detected. Patients infected with SARS-CoV-2 more often underwent cesarean section (31.7%). The median weight and height of newborns from mothers infected with SARS-CoV-2 were lower than in the control group. The Apgar score at the first minute showed no differences, but at the fifth minute, it was lower than in the control group. Newborns from mothers infected with SARS-CoV-2 were more frequently diagnosed with cerebral ischemia (26.3%), motor disorder syndrome (20.7%), and persistent fetal circulation (27.8%). Only in newborns from mothers with SARS-CoV-2 were hypertensive syndrome (13.1%), posthypoxic cardiomyopathy (13.1%), and intraventricular hemorrhages (10.1%) detected. The Apgar score at the first minute in newborns from mothers infected with SARS-CoV-2 in the third trimester of pregnancy was higher compared to infections in the second trimester. Neonatal morbidity in this cohort of newborns was characterized by a high frequency of cerebral ischemia, motor disorder syndrome, hypertensive syndrome, and persistent fetal circulation. Infection in the third trimester increased the risk of neonatal morbidity: cerebral ischemia by 5.6 times, motor disorder syndrome by 13.78 times, hypertensive syndrome by 8.61 times, and persistent fetal circulation by 2.76 times. **Conclusion.** COVID-19 during pregnancy increases the risks of adverse outcomes and the development of neonatal pathology in newborns. The frequency of their development is associated with the gestational age at which women were infected. Infection of women with SARS-CoV-2 in the first and second trimesters of pregnancy increases the risk of spontaneous miscarriage and antenatal fetal death, in the third trimester – the development of intraventricular hemorrhages and posthypoxic cardiomyopathy in newborns.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy outcomes, neonatal morbidity.

В настоящее время не оспаривается факт, что беременность является фактором риска тяжелого течения COVID-19 [1, 2, 3]. Многочисленные исследования заражения SARS-CoV-2 во время беременности свидетельствуют о развитии осложнений беременности – преэклампсии в 18,7% случаев, гестационного сахарного диабета в 16,4%, преждевременных родов в 15%, преждевременного разрыва околоплодных оболочек в 20,7% и неблагоприятных исходов вплоть до материнской смертности, которая достигала в период пандемии до 65,9 на 100 000 населения [2, 3, 4, 5]. Редкими являются случаи внутриутробного инфицирования плода с частотой встречаемости до 1,7% [1, 5]. В тоже время исходам для новорожденного уделяется мало внимания

и исследования ограничиваются оценкой массы тела при рождении и по шкале Апгар [6, 7].

По нашему мнению, анализ заболеваемости в ранний неонатальный период имеет важное значение и определяет здоровье новорожденного в будущем. Имеются многочисленные данные об особенностях клинического течения COVID-19 при инфицировании в третьем триместре [1, 4, 5]. Однако сведения об исходах беременности для плода и новорожденного, учитывающие триместр беременности, в котором произошло инфицирование SARS-CoV-2 у женщин, единичны. В связи с вышеизложенным целью исследования явилась оценка рисков неблагоприятного исхода беременности и неонатальной заболеваемости у

новорожденных в зависимости от срока беременности, в котором произошло инфицирование женщин SARS-CoV-2.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование по типу «случай-контроль» беременных, инфицированных SARS-CoV-2, и их новорожденных. Период проведения исследования с 1.05.2020 года по 1.03.2022 года. В исследование включены 215 инфицированных (основная группа) и 50 неинфицированных SARS-CoV-2 беременных (группа контроля) и их новорожденные. В основную группу вошли женщины, инфицированные SARS-CoV-2 в первом триместре ($n=16$, первая подгруппа), во втором ($n=51$, вторая подгруппа) и в третьем триместре беременности ($n=148$, третья подгруппа). Новорожденные составили соответствующие группы.

Данные получали при анализе обменных карт беременных, рожениц и родильниц (форма N 113/у-20), медицинских карт беременных, рожениц и родильниц, получавших медицинскую помощь в стационарных условиях (форма N 096/1у-20) в городском родильном доме и в инфекционном госпитале при ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница».

Общеклиническое исследование беременных включало: определение возраста, массы тела до беременности, исходы беременности. Устанавливался срок беременности, в котором произошло инфицирование SARS-CoV-2, и степень тяжести заболевания у женщин. У новорожденных оценивалась масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте, неонатальная заболеваемость.

Наличие РНК SARS-CoV-2 в материале из носоглотки и ротоглотки у беременных и их новорожденных устанавливалось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (наборы реагентов для выделения и амплификации ЗАО «ДНК-Технология», Россия). Интервал между заборами составлял 72 часа.

При статистическом анализе данных применяли программы IBM SPSS Statistics v.19 (США). Проверку результатов исследования на подчинение закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку большинство количественных переменных не соответствовало нормальному закону распределения, они представлены в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей (Q1; Q3). Качественные показатели – в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение количественных данных между группами осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни, качественных – с помощью критериев Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера в зависимости от значений частот, полученных в процессе расчетов. Статистически значимыми различия принимаемые во внимания были при уровне значимости $p<0,05$. Оценка факторов рисков проведена с использованием четырехпольных таб-

лиц сопряженности, воздействие конкретного фактора риска оценивали по величине относительного риска (ОР) и доверительного интервала (ДИ), если ДИ не включал 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических данных в исследуемых группах показал, что беременные основной группы (инфицированные SARS-CoV-2) и группы контроля (не инфицированные SARS-CoV-2) имели значимые различия по возрасту. Медиана возраста для основной группы составила 30,00 (26,00; 35,00) лет и группы контроля – 27,00 (23,75; 31,00) лет ($p=0,01$). По сроку инфицирования SARS-CoV-2 во время беременности распределение среди женщин основной группы было следующим: 16 (7,4%) женщин инфицированы в первом, 51 (23,7%) – во втором и 148 (68,8%) – в третьем триместре. Во время беременности 50 (23,3%) женщин имели легкую форму течения COVID-19, 143 (66,5%) – средней степени тяжести и 22 (10,2%) – тяжелое течение. Следовательно, у 165 (76,7%) беременных заболевание протекало с изменениями в легочной ткани. Наши результаты соотносятся с данными Di Toro F. et al. (2021), в которых показано, что распространённость пневмонии у беременных достигала 89% (95%ДИ: 70-100) [8]. Вероятность более тяжелого течения заболевания может быть связана с метаболическими и эндокринными изменениями, происходящими в организме беременных, а также физиологической иммуносупрессией, повышающей риск инфицирования SARS-CoV-2.

Вес женщин в исследуемых группах до беременности не имел значимых отличий и составил 64,00 (56,00; 77,00) кг – в основной и 61,00 (55,50; 71,50) кг – в группе контроля ($p=0,220$). Прибавка массы тела за беременность в группе контроля была значимо выше, но в пределах допустимой нормы и составила 12,00 (9,00; 15,25) кг, в основной группе – 10,00 (7,00; 14,00) кг ($p=0,021$). Рост женщин в исследуемых группах не имел значимых отличий и в основной группе составил 164,00 (160,00; 168,00) см и в группе контроля – 164,00 (157,00; 168,25) см ($p=0,342$).

Неблагоприятные исходы в первом триместре беременности были выявлены только в основной группе, из них самопроизвольный выкидыш (O03) у 10 (4,7%) и внематочная беременность (O00) у 4 (1,9%) женщин. По данным систематического обзора в период пандемии, опубликованным Chmielewska B. et al. (2021), число внематочных беременностей увеличивалось практически в пять раз по сравнению с допандемийным периодом (ОР=5,81 (95% ДИ: 2,16-15,6)) [9]. Однако причины развития патологии были плохо изучены. У женщин инфицированных во втором триместре беременности неблагоприятных исходов выявлено не было, у инфицированных в третьем

триместре антенатальная гибель плода диагностирована в четырех случаях. По данным международных исследований риск мертворождения у женщин, инфицированных SARS-CoV-2, был значимо выше, чем у неинфицированных (OR=1,28 (95% ДИ: 1,07-1,54)) [2, 3, 9]. Достаточно высокая частота антенатальной гибели плода может быть связана с высокой тератогенностью вируса, что требует проведения дальнейших исследований.

Анализ родов в исследуемых группах показал, что родоразрешение через естественные родовые пути было у 137 (68,15%) женщин в основной группе, что реже, чем в группе контроля – у 44 (88%) исследуемых ($p=0,005$). У 48 (23,8%) женщин основной группы роды были индуцированными, в контрольной – у 4 (8,0%) ($p=0,014$). Родоразрешены путем операции кесарево сечение 64 (31,7%) женщины основной группы, что чаще, чем в контрольной группе – 6 (12,0%) ($p=0,005$). Кесарево сечение в плановом порядке проводилось с одинаковой частотой в исследуемых группах у 28 (13,9%) и у 5 (10,0%) женщин соответственно ($p=0,469$). Показаниями для операции кесарево сечения в плановом порядке были рубец на матке после операции кесарева сечения и незрелые родовые пути у 19 (9,4%) женщин в основной группе и у 3 (6,0%) женщин в группе контроля ($p=0,582$). Тазовое предлежание плода с предполагаемой массой тела более 3600 грамм было у 5 (2,5%) женщин в основной группе и у 2 (4,0%) женщин в группе контроля ($p=0,628$). Два случая в основной группе женщин были показаниями для планового кесарева сечения: двойня, неправильное положение первого плода и предлежание петель пуповины. У 34 (16,8%) женщин в основной группе кесарево сечение проводилось в неотложном порядке, что чаще, чем в группе контроля – у 1 (2%) ($p=0,005$). Показаниями к неотложному кесареву сечению у женщин в основной группе были: ухудшения уровня оксигенации крови беременной у 13 (6,4%), преждевременный разрыв плодных оболочек и показание к плановому кесареву сечению у 7 (3,5%), отсутствие эффекта от преиндукции родов у 7 (3,5%), тяжелая преэклампсия у 2 (1,0%), дистресс плода у 3 (1,5%) и не корригируемые нарушения родовой деятельности у 2 (1,0%). В группе контроля показанием к неотложному кесареву сечению было не корригируемое нарушение родовой деятельности у женщин. Кесарево сечение в экстренном порядке выполнено только двум женщинам в основной группе. Показанием в обоих случаях была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Частота кесарева сечения в нашем исследовании сходна с данными мировой литературы [1, 2, 4, 5]. Начало пандемии было сопряжено с высокой частотой кесарева сечения в интересах перинатальных исходов [8] и достигала 85% (95%ДИ: 72-94).

В исследуемых группах с одинаковой частотой женщины были родоразрешены плодами мужского и женского пола: в основной группе – 98 (48,5%) и 104

(51,5%) младенца, соответственно, в группе контроля – 29 (58%) и 21 (42,0%) младенец ($p=0,270$). Медиана веса у новорожденных от матерей группы контроля была выше, чем от матерей основной группы и соответственно составила 3485,00 (3200,00; 3750,00) грамм и 3340,00 (2870,00; 3670,00) грамм ($p=0,022$). Также значимо различалась медиана роста новорожденных, которая в основной группе составила 52,00 (50,00; 53,00) см и в группе контроля – 53,00 (51,00; 54,00) см ($p=0,006$).

Исследования показывают, что инфицирование беременных SARS-CoV-2 связано с недоношенной беременностью и не имеет значимых рисков в развитии задержки внутриутробного роста [3, 6], что подтверждается нашими результатами. У женщин основной группы и группы контроля одинаково часто рождались дети более 4 килограмм и маловесные дети, которые соответственно составили 5 (10,0%) и 14 (6,9%) ($p=0,551$), 3 (6,0%) и 9 (4,5%) ($p=0,712$). Задержка роста плода по гипопластическому типу была диагностирована у 5 (2,5%) беременных в основной группе и у одной (2,0%) женщины в группе контроля ($p=0,463$). Задержка роста плода по гипотрофическому типу была только у 8 (4,0%) беременных в основной группе.

При оценке состояния новорожденных от матерей в основной группе и в группе контроля не было выявлено значимых различий в оценке по шкале Апгар на первой минуте ($p=0,170$). Медиана соответственно составила 8,00 (8,00; 9,00) и 8,00 (8,00; 9,00). На пятой минуте оценка по шкале Апгар у новорожденных от матерей основной группы составила 9,00 (8,00; 9,00), у новорожденных от матерей в группе контроля – 9,00 (9,00; 9,00) ($p=0,001$). Изменение данного показателя, как показывают исследования, свидетельствует о развитии перинатальной гипоксии и возможных ишемических поражениях органов, главным образом, центральной нервной системы, что приводит к снижению адаптационных возможностей у новорожденных [7, 10].

Подтверждением явилась диагностированная у 52 (26,3%) новорожденных от матерей основной группы церебральная ишемия (P91.0), тогда как в группе контроля – у одного (2,0%) ($p=0,001$). Синдром двигательных нарушений (P91.9) был выявлен у 41 (20,3%) новорожденного в основной группе против одного (2,0%) в группе контроля ($p=0,001$), стойкое фетальное кровообращение (P29.3) у 55 (27,23%) против 6 (12,0%) ($p=0,021$). Важно отметить, что ишемия мозга 1 степени выявлялась в исследуемых группах с одинаковой частотой у 14 (6,93%) и у 1 (2,4%) новорожденных соответственно ($p=0,317$), ишемия мозга 1-2 степени и 2 степени – у новорожденных от матерей основной группы – у 19 (9,4%) и у 19 (9,4%) соответственно степени тяжести. Дыхательная недостаточность (P28.5) определялась у 8 (3,96%) и у 1 (2,0%) ($p=0,428$), а неонатальная желтуха (P59) у 7 (3,5%) и у 4 (8,0%) новорожденных ($p=0,239$) с одина-

ковой частотой в исследуемых группах. При этом только у новорожденных от матерей основной группы были выявлены: гипертензионный синдром (P91.7) у 26 (12,87%), постгипоксическая кардиомиопатия (P29.8) у 26 (12,87%), внутрижелудочковые кровоизлияния (P52.8) у 20 (9,9%), вегетовисцеральный синдром (P92.1) у 11 (5,44%), анемия (P61.4) у 10 (4,95%), кровоизлияния в сосудистые сплетения (P52.8) у 8 (3,96%), синдром гипервозбудимости (P91.3) у 5 (2,47%), врожденный порок сердца (открытый артериальный проток) (P29.3) у 7 (3,46%), дефект межпредсердной перегородки (Q21.0) у 1 (0,5%), признаки внутриутробного инфицирования (P39.9) у 4 (1,98%) и конъюнктивит (P39.1) у 1 (0,5%).

Анализ массы тела новорожденных в подгруппах основной группы не выявил значимых различий ($p>0,05$). Медиана массы тела новорожденных в первой подгруппе составила 3345,0 (2975,0; 3705,0) грамм, во второй – 3390,0 (2900,0; 3700,0) грамм и в третьей – 3310,0 (2870,0; 3650,0) грамм. Медиана оценки новорожденных по шкале Апгар на первой минуте в первой

подгруппе составила 8,5 (8,0;9,0) баллов, во второй подгруппе – 8,0 (7,0;8,0) баллов и в третьей подгруппе – 8,0 (8,0;9,0) баллов. Согласно представленным данным оценка по шкале Апгар на первой минуте у новорожденных во второй подгруппе была достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями у новорожденных в третьей подгруппе ($p=0,005$). Оценка по шкале Апгар на пятой минуте в первой подгруппе основной группы составила 9,0 (9,0;9,5) баллов, во второй – 9,0 (8,0;9,0) и в третьей – 9,0 (8,0;9,0). Достоверных различий в показателях между подгруппами выявлено не было ($p>0,05$).

При сравнении частоты развития неонатальной заболеваемости у новорожденных в третьей подгруппе по сравнению со второй была выявлена церебральная ишемия, синдром двигательных нарушений, гипертензивный синдром и стойкое фетальное кровообращение. Внутрижелудочковые кровоизлияния и постгипоксическая кардиомиопатия были выявлены только у новорожденных в третьей подгруппе.

Таблица

Показатели неонатальной заболеваемости у новорожденных в зависимости от триместра инфицирования SARS-CoV-2 матерей

Неонатальная заболеваемость	Код МКБ-10	1 триместр (n=16)		2 триместр (n=51)		3 триместр (n=148)		Значимость различий (p)
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Кровоизлияния в сосудистые сплетения	P52.8	0	0	1	2,2	7	4,7	$p_{2-3}=0,683$
Внутрижелудочковые кровоизлияния	P52.8	0	0	0	0	20	13,5	-
Церебральная ишемия	P91.0	0	0	3	6,5	49	33,1	$p_{2-3}=0,001$
Синдром двигательных нарушений	P91.9	0	0	1	2,2	40	27,0	$p_{2-3}=0,001$
Гипертензионный синдром	P91.7	0	0	1	2,2	25	16,9	$p_{2-3}=0,011$
Стойкое фетальное кровообращение	P29.3	1	25	6	13	48	32,4	$p_{1-2}=0,464$ $p_{1-3}=0,998$ $p_{2-3}=0,014$
Дыхательная недостаточность	P28.5	0	0	2	4,3	6	4,1	$p_{2-3}=0,998$
Постгипоксическая кардиомиопатия	P29.8	0	0	0	0	26	17,6	-
Неонатальная желтуха	P59	0	0	3	6,5	4	2,7	$p_{2-3}=0,360$
Анемия	P61.4	1	25	2	4,3	4	4,7	$p_{1-2}=0,226$ $p_{1-3}=0,196$ $p_{2-3}=0,998$

Примечание: p_{1-2} – значимость различий между показателями у новорожденных от матерей инфицированных SARS-CoV-2 в первом и во втором триместрах; p_{2-3} – значимость различий между показателями у новорожденных от матерей инфицированных SARS-CoV-2 во втором и в третьем триместрах; p_{1-3} – значимость различий между показателями у новорожденных от матерей инфицированных SARS-CoV-2 в первом и в третьем триместрах.

Оценка рисков развития неонатальной заболеваемости у новорожденных основной группы показала, что у новорожденных третьей подгруппы имеется значимый риск развития церебральной ишемии (ОР=5,628; 95% ДИ: 1,83-17,28), синдрома двигательных нарушений (ОР=13,78; 95% ДИ: 1,94-97,72), гипертензивного синдрома (ОР=8,61; 95% ДИ: 1,19-61,98) и стойкого фетального кровообращения (ОР=2,76; 95% ДИ: 1,26-6,06).

Заключение

COVID-19, перенесенный во время беременности, увеличивает риски неблагоприятных исходов и развития осложнений неонатального периода у новорожденных. Частота их развития связана со сроком беременности, в котором произошло инфицирование женщин SARS-CoV-2. Инфицирование в первом и во втором триместрах беременности повышает риск неблагоприятных исходов (самопроизвольный выкидыш, антенатальная гибель плода). Для развития тяжелой неонатальной патологии (внутрижелудочковые кровоизлияния, постгипоксическая кардиомиопатия) значимым фактором выступает инфицирование жен-

щин SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности. Несмотря на полученные результаты, исследование в данном направлении требует продолжения в связи с отсутствием объема данных для принятия клинических решений в отношении тактики ведения таких пациентов. Также остается нерешенной проблема разработки патогенетических подходов к изучению механизмов развития перинатальной и неонатальной патологии у женщин с COVID-19 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 выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 23-25-00049 от 12.01.2023 г.)

Funding Sources

This study was supported by the Russian Science Foundation (grant № 23-25-00049 from 01/12/2023)

ЛИТЕРАТУРА

1. Rasmussen S.A., Jamieson D.J. COVID-19 and pregnancy // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2022. Vol.36, Iss.2. P.423–433. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.002>
2. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Никачало Д.А. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.84. С.77–85. EDN HGZCIJ. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>
3. Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020. Vol.144, Iss.7. P.799–805. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
4. Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы // *Акушерство и гинекология.* 2020. №5. С.6–12. EDN: IYHMQX. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.6-12>
5. Беженарь В.Ф., Романова М.Л., Нестеров И.М., Добровольская И.А. Анализ течения и исходов беременности у женщин с различной степенью тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Санкт-Петербурге: уроки пандемии // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022. Т.16, №4. С.365–380. EDN TJCSGA. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.314>
6. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *CMAJ.* 2021. Vol.193, Iss.16. P.540–548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
7. Smith E.R., Oakley E., Grandner G.W., Ferguson K., Farooq F., Afshar Y., Ahlberg M., Ahmadzia H., Akelo V., Aldrovandi G., Tippet Barr B.A., Bevilacqua E., Brandt J.S., Broutet N., Fernández Buhigas I., Carrillo J., Clifton R., Conry J., Cosmi E., Crispi F., Crovetto F., Delgado-López C., Divakar H., Driscoll A.J., Favre G., Flaherman V.J., Gale C., Gil M.M., Gottlieb S.L., Gratacós E., Hernandez O., Jones S., Kalafat E., Khagayi S., Knight M., Kotloff K., Lanzzone A., Le Doare K., Lees C., Litman E., Lokken E.M., Laurita Longo V., Madhi S.A., Magee L.A., Martinez-Portilla R.J., McClure E.M., Metz T.D., Miller E.S., Money D., Mounghmaithong S., Mullins E., Nachega J.B., Nunes M.C., Onyango D., Panchaud A., Poon L.C., Raiten D., Regan L., Rukundo G., Sahota D., Sakowicz A., Sanin-Blair J., Söderling J., Stephansson O., Temmerman M., Thorson A., Tolosa J.E., Townson J., Valencia-Prado M., Visentin S., von Dadelszen P., Adams Waldorf K., Whitehead C., Yassa M., Tielsch J.M., Perinatal COVID PMA Study Collaborators. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis // *BMJ Glob. Health.* 2023. Vol.8, Iss.1. Article number: e009495. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009495>
8. Di Toro F., Gjoka M., Di Lorenzo G., De Santo D., De Seta F., Maso G., Risso F.M., Romano F., Wiesenfeld U., Levi-D'Ancona R., Ronfani L., Ricci G. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol.27, Iss.1. P.36–46. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>

9. Chmielewska B., Barratt I., Townsend R., Kalafat E., van der Meulen J., Gurol-Urganci I., O'Brien P., Morris E., Draycott T., Thangaratinam S., Le Doare K., Ladhani S., von Dadelszen P., Magee L., Khalil A. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Glob. Health*. 2021. Vol.9, Iss.6. P.759–772. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6)
10. Junior L.C.M., Pinto C.N., Gerencer C.S., Pro E.C.G., de Carvalho H.B. Association of maternal, fetal and labor variables with a low Apgar score in the fifth minute in term pregnancy: a case-control study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023. Vol.308, Iss.5. P.1473–1483. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06832-6>

REFERENCES

1. Rasmussen S.A., Jamieson D.J. COVID-19 and pregnancy. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2022; 36(2):423–433. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.002>
2. Zhukovec I.V., Andrievskaja I.A., Krivoshehokova N.A., Smirnova N.A., Petrova K.K., Harchenko M.V., Nikachalo D.A. [Early effects of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health, and expected reproductive losses]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin of physiology and pathology of respiration* 2022; 84:77–85 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>
3. Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020; 144(7):799–805. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
4. Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Ljubasovskaja L.A., Shabanova N.E. [Novel SARS-COV-2 coronavirus and pregnancy: a review of the literature]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2020; 5:6–12 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.6-12>
5. Bezhenar' V.F., Romanova M.L., Nesterov I.M., Dobrovol'skaja I.A. [Analysis of the course and outcomes of pregnancy in women with different degrees of severity of new COVID-19 coronavirus infection in St. Petersburg: lessons from the pandemic]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2022; 16(4):365–380 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.314>
6. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021; 193(16):540-548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
7. Smith E.R., Oakley E., Grandner G.W., Ferguson K., Farooq F., Afshar Y., Ahlberg M., Ahmadzia H., Akelo V., Aldrovandi G., Tippet Barr B.A., Bevilacqua E., Brandt J.S., Broutet N., Fernández Buhigas I., Carrillo J., Clifton R., Conry J., Cosmi E., Crispi F., Crovetto F., Delgado-López C., Divakar H., Driscoll A.J., Favre G., Flaherman V.J., Gale C., Gil M.M., Gottlieb S.L., Gratacós E., Hernandez O., Jones S., Kalafat E., Khagayi S., Knight M., Kotloff K., Lanzone A., Le Doare K., Lees C., Litman E., Lokken E.M., Laurita Longo V., Madhi S.A., Magee L.A., Martinez-Portilla R.J., McClure E.M., Metz T.D., Miller E.S., Money D., Mounmaithong S., Mullins E., Nachega J.B., Nunes M.C., Onyango D., Panchaud A., Poon L.C., Raiten D., Regan L., Rukundo G., Sahota D., Sakowicz A., Sanin-Blair J., Söderling J., Stephansson O., Temmerman M., Thorson A., Tolosa J.E., Townson J., Valencia-Prado M., Visentin S., von Dadelszen P., Adams Waldorf K., Whitehead C., Yassa M., Tielsch J.M., Perinatal COVID PMA Study Collaborators. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis. *BMJ Glob. Health* 2023; 8(1):e009495. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009495>
8. Di Toro F., Gjoka M., Di Lorenzo G., De Santo D., De Seta F., Maso G., Risso F.M., Romano F., Wiesenfeld U., Levi-D'Ancona R., Ronfani L., Ricci G. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(1):36–46. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>
9. Chmielewska B., Barratt I., Townsend R., Kalafat E., van der Meulen J., Gurol-Urganci I., O'Brien P., Morris E., Draycott T., Thangaratinam S., Le Doare K., Ladhani S., von Dadelszen P., Magee L., Khalil A. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health* 2021; 9(6):759–772. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6)
10. Junior L.C.M., Pinto C.N., Gerencer C.S., Pro E.C.G., de Carvalho H.B. Association of maternal, fetal and labor variables with a low Apgar score in the fifth minute in term pregnancy: a case-control study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023; 308(5):1473–1483. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06832-6>

Информация об авторах:

Ирина Валентиновна Жуковец, д-р мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета последиplomного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zhukovec040875@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

Author information:

Irina V. Zhukovets, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy; e-mail: zhukovec040875@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0555-848X>

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Irina A. Andrievskaya, PhD, DSc (Biol.), Professor of RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: irinaandrievskaja@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

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

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

Карен Саргисович Лязгиан, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

Karen S. Lyazgiyan, Research Laboratory Assistant, 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: lyazgiyankaren@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8329-3237>

Артем Николаевич Наркевич, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: narkevichart@gmail.com

Artem N. Narkevich, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Public Health and Healthcare of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; email: narkevichart@gmail.com

Поступила 22.01.2024
Принята к печати 01.03.2024

Received January 22, 2024
Accepted March 01, 2024

УДК 616.155.302-08:615.28578/579]612.616.2:576.31

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-98-105

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СПЕРМАТОЗОИДОВ

Э.Э.Абрамкин, Н.В.Меньщикова, И.Ю.Макаров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 103

РЕЗЮМЕ. Введение. Актуальность исследования обусловлена высокой частотой возникновения осложнений после использования лекарств для лечения злокачественных опухолей, что связано с цитотоксическим действием химиопрепаратов, оказываемым как на участки малигнизации, так и на здоровые ткани, в том числе на клетки мужских половых желез. **Цель.** В условиях эксперимента изучить влияние препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов на общее количество сперматозоидов, их подвижность и наличие патологических форм. **Материалы и методы.** Проведено исследование по типу «случай-контроль» на 18 самцах крыс в возрасте 90 суток. Группу контроля составили крысы-самцы не получавшие препараты для лечения гемобластозов, второй группе внутрибрюшинно вводили циклофосфамид, гидроксидаунорубин, онковинкристин, преднизолон (далее – СНОР). Зрелые сперматозоиды получали из отпрепарированных придатков семенников, путем их вскрытия на термостол. Содержимое семенных извитых канальцев крыс в количестве 0,02 мл разводили в 0,4 мл 0,9% раствора натрия хлорида, подогретого предварительно до температуры 37°C. Подсчитывали общее, абсолютное и относительное количество сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии с учетом характера их подвижности по общепринятой системе. При этом активно подвижные и слабо подвижные относили к фертильной фракции, а «дёргающиеся» и неподвижные – к нефертильной фракции эпидидимальных сперматозоидов. Далее вычисляли индекс фертильности, который представляет собой отношение числа фертильных форм к нефертильным. Для определения жизнеспособности сперматозоидов их подсчёт с учётом подвижности проводился в течение первого часа через каждые 15 минут, а в дальнейшем через каждые 30 мин до полной остановки всех сперматозоидов. Для оценки патологических форм сперматозоидов подсчитывали абсолютное и процентное содержание сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии с дефектами головки, шейки, средней части и хвостиков при световой микроскопии. **Результаты.** Экспериментальное воздействие препаратов схемы СНОР имело следующие эффекты: у самцов крыс экспериментальной группы было выявлено снижение на 37% суммарного количества сперматозоидов, сопровождаемое увеличением количества их патологических форм на 26% по сравнению с группой контроля. **Заключение.** Повышение риска бесплодия, вызванного токсическим действием препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов, связано со снижением суммарного количества сперматозоидов, а также с повышением патологических форм, приводящих к снижению числа подвижных клеток.

Ключевые слова: гемобластозы, химиотерапия, СНОР, сперматогенез.

THE EFFECT OF DRUGS USED IN THE TREATMENT OF HEMOBLASTOSIS ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF SPERMATOZOA

E.E.Abramkin, N.V.Menshikova, I.Y.Makarov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 103 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Контактная информация

Эдуард Эдуардович Абрамкин, аспирант, кафедра патологической анатомии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 103. E-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Eduard E. Abramkin, Postgraduate Student, Department of Pathology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Для цитирования:

Абрамкин Э.Э., Меньщикова Н.В., Макаров И.Ю. Влияние препаратов, применяющихся при лечении гемобластозов на морфофункциональное состояние сперматозоидов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.98–105. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-98-105

For citation:

Abramkin E.E., Menshikova N.V., Makarov I.Yu. The effect of drugs used in the treatment of hemoblastosis on the morphofunctional state of spermatozoa. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):98–105 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-98-105

SUMMARY. Introduction. The relevance of the study is due to the high frequency of complications after the use of drugs for treating malignant tumors, which is associated with the cytotoxic effect of chemotherapy drugs both on malignancy sites and on healthy tissues, including the cells of male gonads. **Aim.** To study the impact of drugs intended for the treatment of hemoblastoses on the total sperm count, their mobility, and the presence of pathological forms under experimental conditions. **Materials and methods.** A case-control study was conducted on 18 male rats aged 90 days. The control group consisted of male rats that did not receive hemoblastosis treatment drugs, and the second group was intraperitoneally injected with cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, prednisolone (hereinafter referred to as CHOP). Mature spermatozoa were obtained from the dissected appendages of the testes, by opening them on a thermal stage. The contents of the rat's seminiferous tubules, in a volume of 0.02 ml, were diluted in 0.4 ml of 0.9% sodium chloride solution, preheated to 37°C. The total, absolute, and relative number of spermatozoa in a unit volume (0.4 ml) of epididymal suspension was counted, taking into account their mobility according to the generally accepted system. Actively mobile and weakly mobile were attributed to the fertile fraction, and "twitching" and immobile - to the infertile fraction of epididymal spermatozoa. Then, the fertility index was calculated, which represents the ratio of the number of fertile forms to infertile ones. To determine the viability of spermatozoa, their count with regard to mobility was conducted within the first hour every 15 minutes, and subsequently every 30 minutes until the complete cessation of all spermatozoa. To assess the pathological forms of spermatozoa, the absolute and percentage content of spermatozoa in a unit volume (0.4 ml) of epididymal suspension with defects in the head, neck, midpiece, and tail was counted under light microscopy. **Results.** The experimental exposure to CHOP group drugs had the following effects: a decrease in the total number of spermatozoa by 37% was observed in the male rats of the experimental group, accompanied by an increase in the number of their pathological forms by 26% compared to the control group. **Conclusion.** The increased risk of infertility, caused by the toxic effect of drugs intended for the treatment of hemoblastoses, is associated with a decrease in the total number of spermatozoa and an increase in pathological forms, leading to a reduction in the number of mobile cells.

Key words: hemoblastoses, chemotherapy, CHOP, spermatogenesis.

За последние годы отмечается увеличение частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями, как среди взрослого населения, так и среди детей. По данным ФГБУ НМИЦ Радиологии, в 2022 году было выявлено 624 835 первичных случаев злокачественных новообразований, что на 7,6% выше количества, выявленных в 2021 году [1]. Прирост пациентов со злокачественными новообразованиями по Дальневосточному Федеральному округу за последние 10 лет составил 22,21%, а именно 326,45 – в 2011 году и 387,28 случаев на 100 тысяч населения в 2021 году. В структуре заболеваемости возрастной группы 0-30 лет лидирующую позицию занимают гемобластозы – 32,8%. Удельный вес гемобластозов в структуре заболеваемости лиц молодого возраста 0-30 лет у мужчин выше, чем у женщин и составляет 40,2% и 26,9%, соответственно [1].

Улучшение качества диагностики и раннее начало лечения злокачественных новообразований привело к уменьшению смертности от злокачественных новообразований. Так в 2011 году показатель смертности населения от злокачественных новообразований был на отметке 202,53 случая на 100 тысяч населения, в 2021 году он снизился на 3,09% и составил 191,27 случаев на 100 тысяч населения [1,2]. Тем не менее, несмотря на положительные сдвиги, ведение пациентов после перенесенной химиотерапии остается актуальной проблемой. Одним из серьезных осложнений химиотерапии может быть бесплодие [3]. Возможным вариантом профилактики бесплодия является криоконсервация семенной жидкости, однако данный метод не подходит для пациентов, перенесших гемобластозы в детском возрасте. На данный момент установлено не-

гативное влияние схемы, предназначенной для лечения гемобластозов, состоящей из циклофосфамида [4], гидроксидоанурубицина [5], винкристина [6] и преднизолона [7] (далее - CHOP) на здоровые ткани организма. Целью нашего исследования было изучение влияния препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов на сперматозоиды, их общее количество, наличие патологических форм и подвижность.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование по типу «случай-контроль» на 18 нелинейных самцах крыс в возрасте 90 суток, весом 290-300 грамм для выявления закономерностей повреждения сперматозоидов токсическим действием препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов. Было выделено 2 группы: 1-ю группу – контроль (n=3) составили крысы, не получавшие препараты, предназначенные для лечения гемобластозов, 2-я группа – экспериментальная, включала 15 животных. Для достижения поставленной цели животным второй группы дважды внутрибрюшинно с интервалом в 7 дней вводили комплекс препаратов CHOP [8]: циклофосфан (Cyclophosphamide, «Бакстер Онкология ГмБХ» Германия) - 21 мг/кг, доксорубицин (Doxorubicin, «Верофарм» Россия) - 2,1 мг/кг, винкристин (Vincristin, «Верофарм» Россия) - 0,04 мг/кг и преднизолон - 2,1 мг/кг («Элара» Россия). Выбранная доза является 1/5. Далее животных второй группы изучали на 35-е сутки после начала эксперимента. Работа с животными осуществлялась в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» [9].

Животные обеих экспериментальных групп, содержались в одинаковых условиях в виварии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, при диапазоне температур 22-24°C и при влажности в диапазоне 50-65%.

С целью исследования мужских половых клеток, зрелые сперматозоиды получали из содержимого извитых канальцев крыс в количестве 0,02 мл и разводили в 0,4 мл 0,9% раствора натрия хлорида, подогретого предварительно до температуры 37°C. Разведение эякулята производили путем многократного пипетрирования. Разведенный эякулят вводили в пространство между покровным стеклом и камерой Горяева, так чтобы эякулят заполнил все пространство равномерно. Затем в счетной камере Горяева производили подсчет сперматозоидов на микроскопе Биомед 6 при увеличении $\times 100$ (об. $\times 10$; ок. $\times 10$) по формуле:

$$X = A \times 500000,$$

где X-концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята, A-количество сперматозоидов в 5 больших квадратах по диагонали с последующим пересчетом для определения содержания сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии [10].

Далее подсчитывали абсолютное и относительное количество сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии с учетом характера их подвижности. Подвижность оценивали по общепринятой системе, а именно выделяли активно подвижные (прямолинейные поступательные движения со спиральным вращением вокруг своей оси), слабо подвижные (маневное или круговое движение, при котором сперматозоиды вращаются вокруг своей головки или по небольшому кругу), «дергающиеся» (колебательное, местное движение, когда имеется движение хвоста, но не происходит перемещение сперматозоида), неподвижные (погибшие, сперматозоиды у которых отсутствует движение) сперматозоиды. Расчет малоподвижных и неподвижных производили по формуле:

$$X = A - (B + C),$$

где A – общее количество сперматозоидов, B – количество малоподвижных сперматозоидов, C-количество неподвижных сперматозоидов.

Количество активно подвижных сперматозоидов рассчитывали по формуле и выражали в процентах (%):

$$Y = X \times 100/A.$$

При этом активно подвижные и слабо подвижные относили к фертильной фракции, а «дёргающиеся» и неподвижные – к нефертильной фракции эпидидимальных сперматозоидов. Далее вычисляли индекс фертильности, который представляет собой отношение числа фертильных форм к нефертильным [11]. Для определения жизнеспособности сперматозоидов их подсчёт с учётом подвижности проводился в течение первого часа через каждые 15 минут, а в дальнейшем через каждые 30 мин до полной остановки всех сперматозоидов. Для оценки патологических форм сперма-

тозоидов подсчитывали абсолютное и процентное содержание сперматозоидов в единице объема (0,4 мл) эпидидимальной суспензии с дефектами головки, шейки, средней части и хвостиков при световой микроскопии при увеличении $\times 100$ (об. $\times 10$; ок. $\times 10$).

Статистический анализ проводили при помощи стандартного пакета Statistica 13.3 for Windows (StatSoft США) и Excel 2021. Учитывая небольшой размер выборок, использовали непараметрические критерии. Результаты представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (Q1; Q3). Сравнение проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно результатам исследования, общее количество сперматозоидов в эпидидимальной суспензии у крыс в экспериментальной группе составило 120,01 млн в 1 мл, что ниже на 37%, чем в группе контроля (190,34 млн в 1 мл) ($<0,05$). При этом количество патологических форм сперматозоидов было 30 млн в 1 мл ($<0,05$), что выше на 26%, чем в группе контроля (22,2 млн в 1 мл) ($<0,05$), что могло указывать на снижение активности мужских половых клеток.

Подтверждением явилось снижение в эпидидимальной суспензии у крыс экспериментальной группы содержания фертильных сперматозоидов относительно крыс группы контроля (табл.). Дальнейшие исследования показали, что было общее количество фертильных мужских половых клеток в экспериментальной группе, было снижено на 68% по сравнению с животными группы контроля (табл.).

Динамические исследования двигательной активности сперматозоидов у крыс в экспериментальной группе и в группе контроля представлены на рисунках 1-5. Выявленные изменения двигательной активности сперматозоидов представляют собой данные, полученные при подсчёте клеток в эпидидимальной суспензии в первую минуту наблюдения. О жизнеспособности сперматозоидов судили по характеру изменений их двигательной активности на 15-й, 30-й, 45-й, 60-й, 90-й, 120-й, 150-й и 180-й минутах наблюдения. На рисунке 1 показано зависимое от времени снижение количества прогрессивно подвижных сперматозоидов у крыс в экспериментальной группе и в группе контроля. Следует отметить, что у крыс в группе контроля прогрессивно подвижные сперматозоиды сохранились до 90 минуты, в то время как в экспериментальной группе аналогичные значения достигали 1,3% уже на 45 минуте наблюдения.

Несколько иная закономерность наблюдалась со стороны фракции малоподвижных сперматозоидов. С первой по 15 минуты наблюдения, в обеих группах отмечалось повышение фракции слабо подвижных сперматозоидов. Начиная с 15 минуты количество данных форм мужских половых клеток начинало снижаться.

При этом в экспериментальной группе уменьшение их количества происходило быстрее, чем в группе конт-

роля, и приближалась к отметке 0 на 60 минуте наблюдений.

Таблица

Характеристика двигательной активности сперматозоидов животных экспериментальной группы (Ме)

Показатели	Группа контроля	Экспериментальная группа	p
Общее количество сперматозоидов	190,34 (186,17; 194,21)	120,01 (115,31; 125,07)	<0,05
Фертильные формы			
Общее количество фертильных форм сперматозоидов	144,01 (140,07; 147,18)	46,41 (43,75; 49,58)	<0,05
% фертильных форм сперматозоидов	75,65 (75,23; 75,78)	38,67 (37,94; 39,64)	
Прогрессивно подвижные формы сперматозоидов	97,92 (93,17; 101,67)	26,87 (24,73; 29,36)	<0,05
% прогрессивно-подвижных форм сперматозоидов	51,44 (50,04; 52,35)	22,38 (21,44; 23,47)	
Слабо подвижные формы сперматозоидов	46,08 (45,51; 49,9)	19,54 (19,02; 20,22)	<0,05
% слабо подвижных форм сперматозоидов	24,21 (23,43; 25,19)	16,29 (15,01; 16,17)	
Нефертильные формы			
Общее количество не фертильных форм сперматозоидов	46,09 (45,51; 46,9)	73,59 (73,27; 75,49)	<0,05
% не фертильных форм сперматозоидов	24,28 (24,22; 24,77)	61,31 (60,36; 63,55)	
Общее количество дергающихся форм сперматозоидов	36,49 (35,17; 38,27)	39,98 (39,07; 40,39)	<0,05
% дергающихся форм сперматозоидов	19,17 (18,89; 19,69)	33,31	
Общее количество не подвижных форм сперматозоидов	9,6 (7,92; 10,34)	33,61 (34,2; 35,1)	<0,05
% неподвижных форм сперматозоидов	5,11 (5,07; 5,33)	28 (29,67; 28,07)	

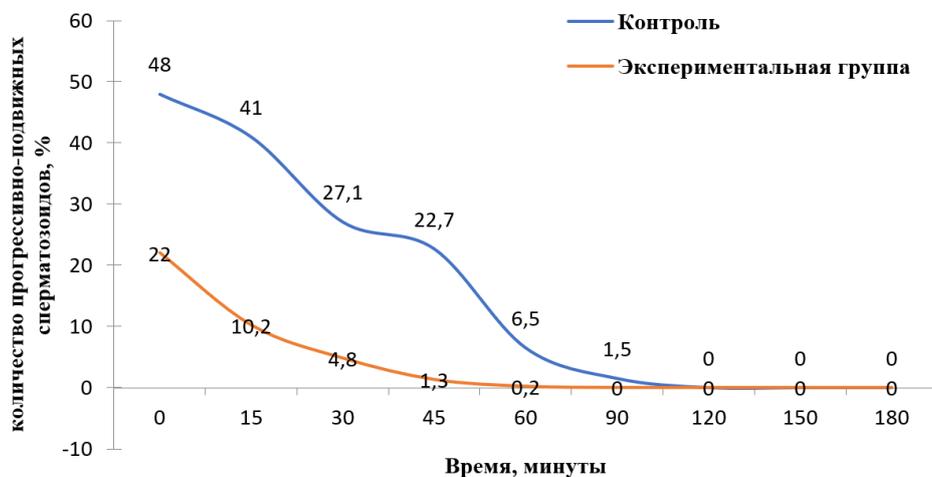


Рис. 1. Динамика содержания прогрессивно подвижных сперматозоидов в эпидидимальной суспензии. Горизонтальная ось – время в минутах (0-180), вертикальная ось – количество прогрессивно подвижных сперматозоидов, выраженное в % (0-60).

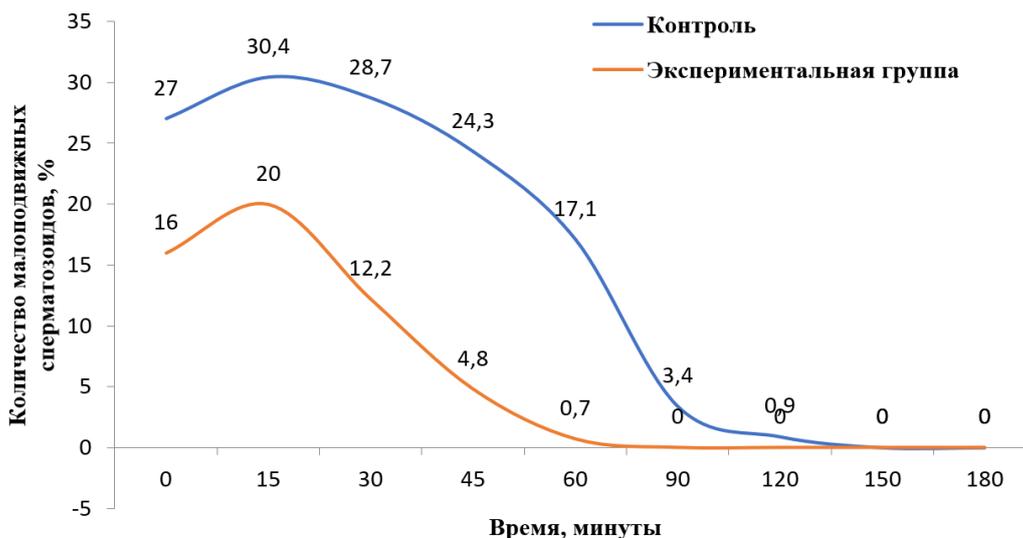


Рис. 2. Динамика содержания малоподвижных сперматозоидов в эпидидимальной суспензии. Горизонтальная ось – время в минутах (0-180), вертикальная ось – количество слабо подвижных сперматозоидов, выраженное в % (0-35).

Как видно из рисунка 3, на большинстве временных промежутков показатель «дергающихся» форм сперматозоидов в экспериментальной группе был выше, чем в группе контроль. Максимально высокое значение было зафиксировано на 45 минуте и составило 48%, к 120 минуте количество «дергающихся» сперматозоидов приблизилось к нулю. Интерес представляют данные, свидетельствующие об изменении количества неподвижных эпидидимальных сперматозоидов. Как видно из рисунка 4, в процессе наблюдения содержание неподвижных сперматозоидов увеличивалось прямо пропорционально уменьшению численности половых клеток из других фракций. В экспериментальной группе с применением химиотерапии показатель

неподвижных сперматозоидов достигал 100% на 120 минуте, в то время как в группе контроль – только к 180 минуте.

Кроме того, если у самцов крыс из группы контроль фертильные сперматозоиды выявлялись на 90 минуте наблюдения и составляли 4,9%, то в группе с применением химиотерапии количество фертильных сперматозоидов было равно 0. Как видно из рисунка 5 у половозрелых самцов крыс экспериментальной группы уже на 90 минуте все сперматозоиды становились нефертильными. Вместе с тем у животных, составивших группу контроль, только на 150 минуте 100% сперматозоидов являлись нефертильными.

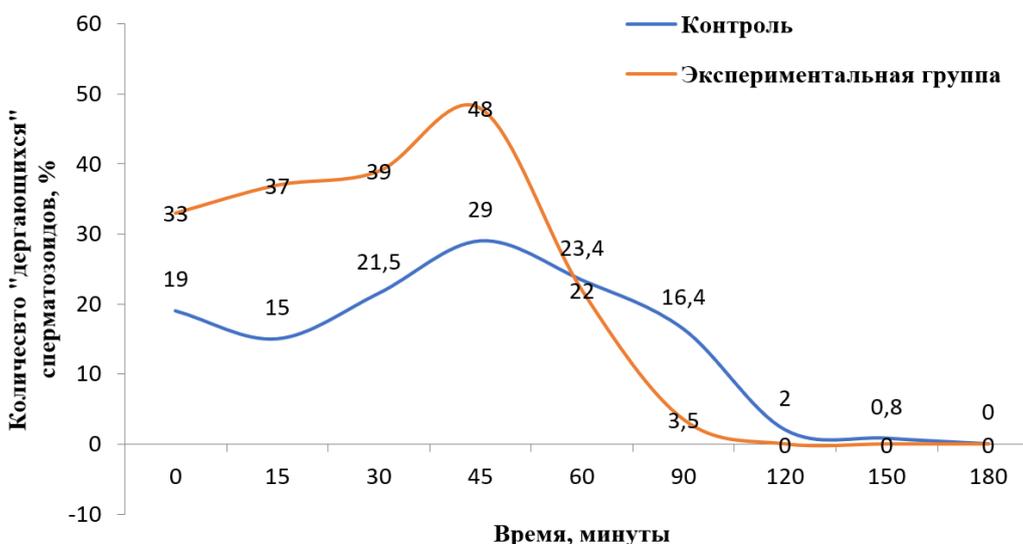


Рис. 3. Динамика содержания «дергающихся» сперматозоидов в эпидидимальной суспензии. Горизонтальная ось – время в минутах (0-180), вертикальная ось – количество «дергающихся» подвижных сперматозоидов, выраженное в % (0-60).

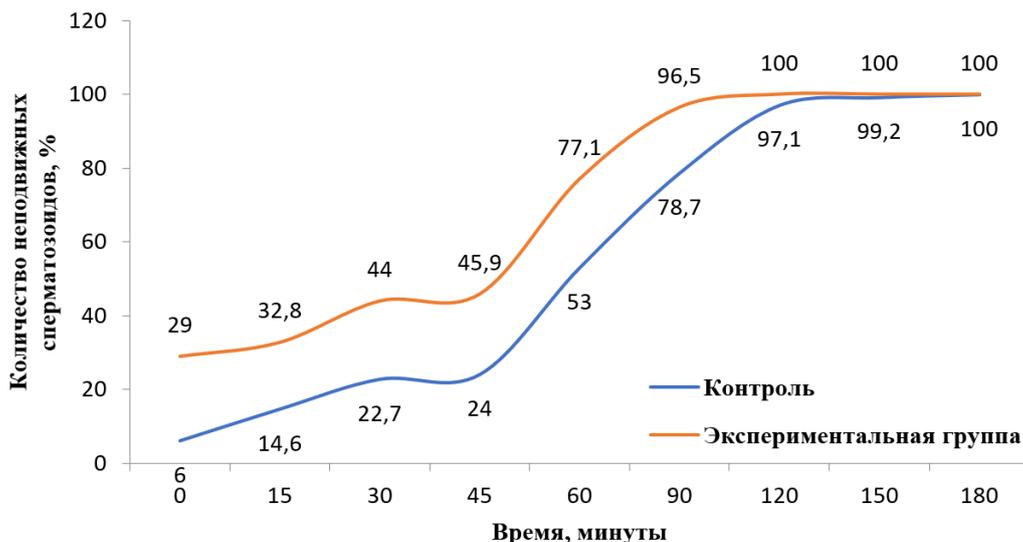


Рис. 4. Динамика содержания неподвижных сперматозоидов в эпидидимальной суспензии. Горизонтальная ось – время в минутах (0-180), вертикальная ось – количество «неподвижных» - подвижных сперматозоидов, выраженное в % (0-100).

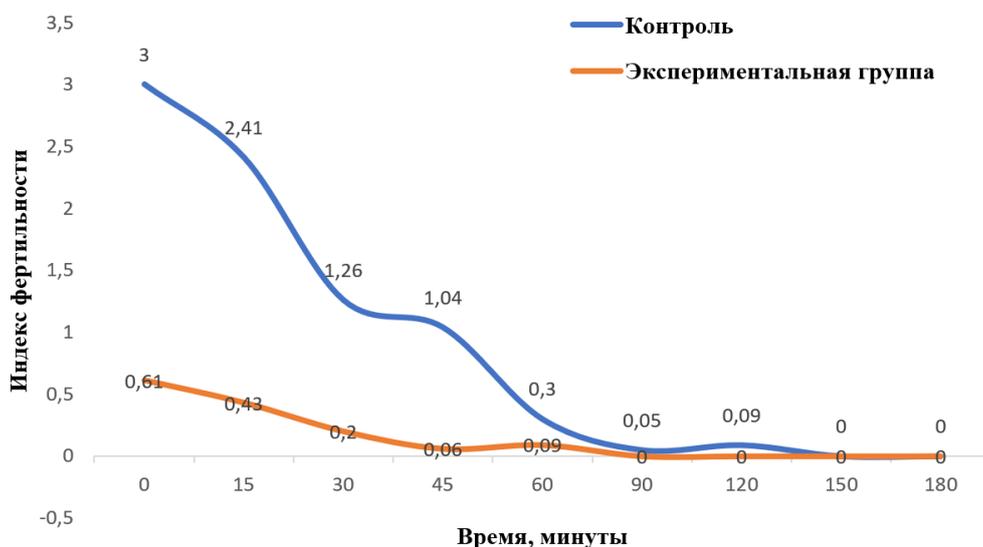


Рис. 5. Динамика изменения индекса фертильности. Горизонтальная ось – время в минутах (0-180), вертикальная ось – индекс фертильности.

Полученные результаты коррелируют с данным других исследователей. Так Дэниэл М. Грин с соавторами в своем исследовании провели анализ семенной жидкости 214 взрослых мужчин, перенесших злокачественные новообразования в детском возрасте. В результате данного исследования азооспермия была выявлена у 53 пациентов, олигоспермия у 59 и нормоспермия у 102 участников исследования [12].

Таким образом, снижение количества сперматозоидов, сопровождающееся тератоспермией, приводящей к снижению подвижности сперматозоидов, наблюдалось уже после первого введения препаратов, входящих в схему СНОР. Описанные патоморфологические изменения, происходящие в сперматозоидах крыс экспериментальной группы после двукратного введения

препаратов, предназначенных для лечения гемобластозов, сохранялись на протяжении всего эксперимента, что может стать причиной стойкого бесплодия.

Закключение

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что препараты, предназначенные для лечения гемобластозов, приводят к снижению общего числа мужских половых клеток, что сочетается со снижением количества подвижных форм сперматозоидов. Как было отмечено выше, повышение содержания патологических форм сперматозоидов сопровождалось снижением количества подвижных клеток, что в свою очередь повышает вероятность бесплодия, сохраняющегося вплоть до 35 суток после введения последнего

курса химиопрепаратов. Полученные данные могут стать основой для расширения и модифицирования подходов к сохранению репродуктивной функции мужчин, получавших многокурсовую полихимиотерапию, а также разработки реабилитационных программ для пациентов репродуктивного возраста.

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. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена–филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 254 с. ISBN 978-5-85502-283-4
2. Голивец Т.П., Коваленко Б.С. Анализ мировых и российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке // Научный результат. Серия: Медицина и фармация. 2015. Т.1, №4(6). С. 79-86. EDN: VOFHCZ. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86>
3. Kuriyama K., Yokoi R., Kobayashi K., Suda S., Hayashi M., Ozawa S., Kuroda J., Tsujii H. A time-course characterization of male reproductive toxicity in rats treated with methyl methanesulphonate (MMS) // J. Toxicol. Sci. 2005. Vol.30, №2. P. 91-102. <https://doi.org/10.2131/jts.30.91>
4. Anan H.H., Wahba N.S., Abdallah M.A., Mohamed D.A. Histological and immunohistochemical study of cyclophosphamide effect on adult rat testis // Int. J. Sci. Rep. 2017. Vol.3, №2. P. 39-48. <https://doi.org/10.18203/issn.2454-2156.IntJSciRep20170356>
5. Sjöblom T., West A., Lähdetie J. Apoptotic response of spermatogenic cells to the germ cell mutagens etoposide, adriamycin, and diepoxybutane // Environ. Mol. Mutagen. 1998. Vol.31, №2. P. 133-148. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2280\(1998\)31:2<133::aid-em5>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2280(1998)31:2<133::aid-em5>3.0.co;2-n)
6. Clark I., Brougham M.F.H., Spears N., Mitchell R.T. The impact of vincristine on testicular development and function in childhood cancer // Hum. Reprod. Update. 2023. Vol.29, №2. P. 233-245. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac039>
7. Tacey A., Parker L., Yeap B.B., Joseph J., Lim E.M., Garnham A., Hare D.L., Brennan-Speranza T., Levinger I. Single-dose prednisolone alters endocrine and haematologic responses and exercise performance in men // Endocr. Connect. 2019. Vol.8, №2. P. 111-119. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0473>
8. Агрессивные нефолликулярные лимфомы-диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастенальная В-лимфома, лимфома Беркитта. Клинические рекомендации. 2020. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-agressivnye-nefilikuljarnyelimfomy-diffuznaja-krupnokletochnaja-b-kletochnaja/>
9. ГОСТ 33216-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Введ. 2016-07-01. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200127506>
10. Шатохина И.С., Кузнецова В.С. Исследование эякулята. Учебное пособие. М.: МОНИКИ, 2014. 20 с. ISBN 978-5-98511-227-6
11. Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска // Проблемы репродукции. 2015. Т.21, №5. С. 89-95. EDN: VIDQBZ. <https://doi.org/10.17116/repro201521589-95>
12. Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Ching-Hon P., Klosky J.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Srivastava D.K., Ness K.K., Robison L.L., Hudson M.M. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study // Lancet Oncol. 2014. Vol.15, №11. P.1215-1223. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70408-5)

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., editors. [State of oncological care for the population of Russia in 2022]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena–filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2023 (in Russian).
2. Golivets T.P., Kovalenko B.S. Analysis of world and Russian trends in cancer incidence in the twenty-first century. *Nauchnyy rezul'tat. Seriya: Meditsina i farmatsiya* 2015; 1(4(6)): 79–86 (in Russian). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86>
3. Kuriyama K., Yokoi R., Kobayashi K., Suda S., Hayashi M., Ozawa S., Kuroda J., Tsujii H. A time-course characterization of male reproductive toxicity in rats treated with methyl methanesulphonate (MMS). *J. Toxicol. Sci.* 2005;30(2):91–102. <https://doi.org/10.2131/jts.30.91>
4. Anan H.H., Wahba N.S., Abdallah M.A., Mohamed D.A. Histological and immunohistochemical study of cyclo-

phosphamide effect on adult rat testis. *Int. J. Sci. Rep.* 2017; 3(2):39-48. <http://dx.doi.org/10.18203/issn.2454-2156.IntJ-SciRep20170356>

5. Sjöblom T., West A., Lähdetie J. Apoptotic response of spermatogenic cells to the germ cell mutagens etoposide, adriamycin, and diepoxybutane. *Environ. Mol. Mutagen.* 1998; 31(2): 133-48. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2280\(1998\)31:2<133::aid-em5>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2280(1998)31:2<133::aid-em5>3.0.co;2-n)

6. Clark I., Brougham M.F.H., Spears N., Mitchell R.T. The impact of vincristine on testicular development and function in childhood cancer. *Hum. Reprod. Update.* 2023; 29(2): 233–245. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac039>

7. Tacey A., Parker L., Yeap B.B., Joseph J., Lim E.M., Garnham A., Hare D.L., Brennan-Speranza T., Levinger I. Single-dose prednisolone alters endocrine and haematologic responses and exercise performance in men. *Endocr. Connect.* 2019; 8(2):111–119. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0473>

8. [Aggressive non-follicular lymphomas-diffuse large-cell B-cell lymphoma, primary mediasthenal B-lymphoma, Burkitt's lymphoma: Clinical guidelines]. 2020 (in Russian). Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomentatsii-agressivnye-neflilikuljarnyelimfomy-diffuznaja-krupnokletochnaja-b-kletochnaja/>

9. GOST 33216-2014. Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals (in Russian). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200127506>

10. Shatokhina I.S., Kuznetsova V.S. [Study of ejaculate. Tutorial]. Moscow: MONIKI; 2014 (in Russian). ISBN 978-5-98511-227-6

11. Galimova E.F., Galimov Sh.N. [Male fertility: modifiable and non-modifiable risk factors]. *Russian Journal of Human Reproduction = Problemy Reproduktsii* 2015; 21(5): 89–95 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro201521589-95>

12. Green D.M., Liu W., Kutteh W.H., Ke R.W., Shelton K.C., Sklar C.A., Chemaitilly W., Ching-Hon P., Klosky J.L., Spunt S.L., Metzger M.L., Srivastava D.K., Ness K.K., Robison L.L., Hudson M.M. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(11):1215-1223. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70408-5)

Информация об авторах:

Эдуард Эдуардович Абрамкин, аспирант кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Наталья Валерьевна Меньщикова, канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mennatalia@mail.ru

Игорь Юрьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: prorektoragma@mail.ru

Author information:

Eduard E. Abramkin, Postgraduate Student, Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: Eduard_Abramkin@mail.ru

Natalia V. Menshchikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: mennatalia@mail.ru

Igor Yu. Makarov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Pathology, Amur State Medical Academy; e-mail: prorektoragma@mail.ru

Поступила 11.12.2023
Принята к печати 28.02.2024

Received December 11, 2023
Accepted February 28, 2024

УДК 617.741-004.1(577.125.33:616-008.848.3)]616-036.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-106-112

**ПРОДУКТЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДОВ ВО
ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С КАТАРАКТОЙ ПРИ
ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

М.А.Петренко^{1,2}, Е.А.Бородин²

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница», ул. Октябрьская, 108, г. Благовещенск, 675005

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Для выяснения роли окислительного стресса в развитии катаракты необходимо исследование содержания продуктов окислительной модификации липидов непосредственно в ткани глаза. Однако таких исследований в научной литературе представлено мало, что связано со сложностью получения достаточного для анализа количества биоматериала и необходимостью использования, в силу этого, высокочувствительных методов исследования. Поэтому для оценки патологических изменений хрусталика используют внутриглазную или слезную жидкость. **Цель.** Определение содержания продуктов окислительной модификации липидов и их сравнительная характеристика во внутриглазной жидкости и в плазме крови у пациентов с катарактой при хронических неинфекционных заболеваниях. **Материалы и методы.** Было обследовано 83 пациента с катарактой в ассоциации с неинфекционными заболеваниями, которым проводилось оперативное лечение. У 30 больных катарактой сопутствующим заболеванием явилась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), у 45 – сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и у 13 – сахарный диабет (СД). Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей без клинических признаков острых и хронических заболеваний. Продукты окислительной модификации липидов определяли методом ультрафиолетовой спектроскопии. Проводили регистрацию спектров поглощения неокисленных липидов (E204), диеновых конъюгатов (E233), конъюгированных триенов и кетодиенов (E278). Дополнительно рассчитывали отношение спектров поглощения диеновых конъюгатов к неокисленным липидам (E233/E204), а также конъюгированных диенов и кетодиенов к неокисленным липидам (E278 /E204). Материалом для исследования служила слезная и внутриглазная жидкости, а также плазма крови. **Результаты.** В группе пациентов с катарактой в ассоциации с неинфекционными заболеваниями содержание диеновых конъюгатов, конъюгированных триенов и кетодиенов было повышено относительно аналогичных показателей в слезной жидкости у людей контрольной группы. При этом более выраженные изменения были в группе пациентов с катарактой в ассоциации с ХОБЛ относительно сочетания с ССЗ и СД. Сравнительный анализ подтвердил, что в группе пациентов с катарактой в ассоциации с ХОБЛ содержание окисленных липидов во внутриглазной жидкости и в плазме крови было повышенным. Методом корреляционно-регрессионного анализа показана положительная связь между показателями диеновых конъюгатов во внутриглазной жидкости и в плазме крови. **Выводы.** Выявленная значимая прямая линейная связь показателей окисленных липидов во внутриглазной жидкости и в плазме крови у пациентов с катарактой при неинфекционных заболеваниях может свидетельствовать о возможности использования плазмы крови для исследования окислительных процессов в хрусталике и его патологических изменений с целью подбора терапии и оценки эффективности лечения. Полученные результаты подтверждают роль окислительного стресса в развитии катаракты у больных хроническими неинфекционными заболеваниями.

Ключевые слова: катаракта, внутриглазная жидкость, окислительный стресс.

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Петренко М.А., Бородин Е.А. Продукты окислительной модификации липидов во внутриглазной жидкости у пациентов с катарактой при хронических неинфекционных заболеваниях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.106–112. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-106-112

For citation:

Petrenko M.A., Borodin E.A. Oxidative modification products of lipids in the intraocular fluid of patients with cataracts associated with chronic non-infectious diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):106–112 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-106-112

OXIDATIVE MODIFICATION PRODUCTS OF LIPIDS IN THE INTRAOCULAR FLUID OF PATIENTS WITH CATARACTS ASSOCIATED WITH CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES

M.A.Petrenko^{1,2}, E.A.Borodin²

¹State Autonomous Healthcare Institution of the Amur Region Amur Regional Children's Clinical Hospital, 108 Oktyabrskaya Str., Blagoveshchensk, 675006, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. To clarify the role of oxidative stress in the development of cataracts, it is necessary to determine the content of oxidative modification products directly in the eye tissue, but such studies are scarce, which is due to the difficulty of obtaining a sufficient amount of biomaterial for analysis and the need to use highly sensitive research methods as a result. Therefore, to assess the pathological changes in the lens, intraocular or tear fluid is used. **Aim.** To elucidate the role of oxidative stress in the development of cataracts by determining the content of lipid oxidation products and their comparative characteristics in intraocular fluid and in blood plasma in patients with cataracts associated with chronic non-infectious diseases. **Materials and methods.** The study involved 83 patients with cataracts associated with non-infectious diseases, who underwent surgical treatment. Of these, 30 patients had chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as a comorbid condition, 45 had cardiovascular diseases (CVD), and 13 had diabetes mellitus (DM). The control group consisted of 30 practically healthy individuals without clinical signs of acute or chronic diseases. Lipid oxidation products were determined by ultraviolet spectroscopy. Absorption spectra of non-oxidized lipids (E204), diene conjugates (E233), conjugated trienes, and ketodiene (E278) were recorded. Additionally, the ratios of absorption spectra of diene conjugates to non-oxidized lipids (E233/E204), as well as conjugated dienes and ketodienes to non-oxidized lipids (E278/E204), were calculated. Tear and intraocular fluids, as well as blood plasma, served as materials for the study. **Results.** In the group of patients with cataracts associated with non-infectious diseases, the content of diene conjugates, conjugated trienes, and ketodienes was increased relative to similar indicators in the tear fluid of people in the control group. Moreover, more pronounced changes were observed in the group of patients with cataracts associated with COPD relative to those with CVD and DM. A comparative analysis confirmed that in the group of patients with cataracts associated with COPD, the content of oxidized lipids in intraocular fluid and in blood plasma was increased. Correlation-regression analysis showed a positive relationship between the indicators of diene conjugates in intraocular fluid and in blood plasma. **Conclusions.** The significant direct linear relationship between the indicators of oxidized lipids in intraocular fluid and in blood plasma in patients with cataracts and non-infectious diseases may indicate the possibility of using blood plasma for studying oxidative processes in the lens and its pathological changes for the purpose of selecting therapy and evaluating treatment efficacy. The results obtained confirm the role of oxidative stress in the development of cataracts in patients with chronic non-infectious diseases.

Key words: cataract, intraocular fluid, oxidative stress.

Окислительный стресс является общим молекулярным механизмом развития различных заболеваний [1-4]. Одним из наиболее уязвимых мест в организме являются глаза, постоянно находящиеся под действием света, что приводит к активированию радикальных процессов, ведущих к повреждению клеток, к перекисному окислению липидов (ПОЛ), белков и нуклеиновых кислот. Возможная роль окислительного стресса обсуждается в случае катаракты [5], однако, в литературе не приводятся результаты прямого определения продуктов окисления белков или липидов во внутриглазной жидкости больных обычной катарактой. Ранее нами были опубликованы результаты исследования содержания продуктов окислительной модификации липидов в крови пациентов с катарактой, сочетающейся с рядом хронических неинфекционных заболеваний [6]. Обсуждая возможную роль окислительного стресса в развитии катаракты, представляет интерес определение содержания продуктов окисления липидов непосредственно в глазном яблоке. Однако существует сложность получения биоматериала для

подобного исследования. Проблемой также является низкая чувствительность методов измерения уровня продуктов ПОЛ в небольшом количестве материала, что препятствует проведению подобных исследований и получению прямых доказательств роли активации процессов окисления липидов в патогенезе катаракты. Для её решения нами предложен высокочувствительный метод ультрафиолетовой (УФ) спектроскопии липидных экстрактов [7], позволяющий проводить анализ широкого спектра окисленных липидов во внутриглазной жидкости. В связи с этим, целью настоящего исследования явилось определение содержания продуктов окислительной модификации липидов и их сравнительная характеристика во внутриглазной жидкости и в плазме крови у пациентов с катарактой при хронических неинфекционных заболеваниях.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 83 пациента с катарактой в ассоциации с неинфекционными заболеваниями, которым проводилось оперативное лечение.

Критерием включения в исследование являлись: необходимость проведения оперативного лечения, а именно снижение остроты зрения <50; воспалительные заболевания глаз, содержание глюкозы крови >10 ммоль/л, нарушение ритма сердца, декомпенсация по артериальной гипертензии, наличие на ЭКГ признаком ишемии миокарда, обострение воспалительного процесса у больных ХОБЛ. У 30 пациентов развитие катаракты было ассоциировано с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у 45 – с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и у 13 – с сахарным диабетом (СД). Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей без клинических признаков острых и хронических заболеваний. Все обследуемые были сопоставимы по возрасту и полу ($p>0,05$).

Данное исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека», и с поправками в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава Российской Федерации от 01.04.2016 года № 200 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России (протокол №4 от 07 ноября 2023 г.). От всех пациентов было получено информированное согласие.

Материалом для исследования у пациентов с катарактой явилась внутриглазная жидкость, полученная во время оперативного вмешательства. Вследствие невозможности получения у здоровых людей внутриглазной жидкости в качестве материала для исследования использовали слезную жидкость, полученную после стимуляции слезоотделения парами нашатырного спирта. Естественно, что эти жидкости не идентичны,

тем не менее, результаты протеомного анализа слезной и внутриглазной жидкостей свидетельствуют о сходстве их состава [8]. Также использовали плазму крови, которую получали методом центрифугирования.

Определение продуктов окисления липидов проводили методом УФ-спектроскопии на двухлучевом спектрофотометре UNICO 284 (США). Регистрацию спектров поглощения липидных экстрактов, а именно неокисленных липидов выполняли при длине волны (λ) 204 нм (E204), диеновых конъюгатов (ДК) – при 233 нм (E233), конъюгированных триенов и кетодиенов – при 278 нм (E278) [7]. Дополнительно рассчитывали отношение спектров поглощения диеновых конъюгатов к неокисленным липидам (E233/E204), а также конъюгированных диенов и кетодиенов к неокисленным липидам (E278 /E204).

Статистический анализ результатов выполняли с помощью программного обеспечения Statistica версия 12.0 (StatSoft США). Проверка на нормальность распределения признака в анализируемых группах проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Поскольку подавляющее большинство выборок соответствовало нормальному распределению, то для парных сравнений в независимых группах использовали параметрический двухвыборочный тест Стьюдента. Данные представлены как среднее (M) и ошибка средней (m). Различия считались значимыми при $p<0,05$. Для поиска связи между исследуемыми показателями использовался корреляционный анализ Пирсона и метод линейной регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты содержания окисленных и неокисленных форм липидов во внутриглазной и слезной жидкостях у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Содержание окисленных и неокисленных форм липидов во внутриглазной и слезной жидкостях у пациентов исследуемых групп (M±m)

Показатели		E204	E233	E233/204	E278	E278/E204
Контрольная группа (n=30)		1,12±0,109	0,054±0,004	0,080±0,011	0,0164±0,002	0,021±0,004
Пациенты с катарактой в ассоциации с	ХОБЛ (n=30)	0,823±0,035 P _{2,1} =0,016	0,143±0,020 P _{2,1} <0,001	0,215±0,037 P _{2,1} <0,005	0,044±0,007 P _{2,1} <0,001	0,067±0,011 P _{2,1} =0,065
	ССЗ (n=45)	0,715±0,068 P _{3,1} =0,032 P _{3,2} =0,325	0,083±0,009 P _{3,1} =0,003 P _{3,2} =0,011	0,149±0,012 P _{3,1} <0,001 P _{3,2} =0,103	0,034±0,004 P _{3,1} <0,001 P _{3,2} =0,246	0,075±0,010 P _{3,1} <0,001 P _{3,2} =0,641
	СД (n=13)	0,783±0,119 P _{4,1} =0,046 P _{4,2} =0,789	0,086±0,007 P _{4,1} =0,002 P _{4,2} =0,014	0,170±0,041 P _{4,1} =0,053 P _{4,2} =0,429	0,033±0,007 P _{4,1} =0,034 P _{4,2} =0,281	0,051±0,010 P _{4,1} =0,016 P _{4,2} =0,317

Примечание: P_{2,1}, P_{3,1}, P_{4,1} – значимость различий между группами пациентов с катарактой в ассоциации с ХОБЛ, с ССЗ, с СД и контрольной группой, P_{3,2} – значимость различий между группами пациентов с катарактой в ассоциации с ССЗ и с ХОБЛ, P_{4,2} – значимость различий между группами пациентов с катарактой в ассоциации с СД и с ХОБЛ.

В группе пациентов с катарактой в ассоциации с неинфекционными заболеваниями содержание неокисленных липидов во внутриглазной жидкости было снижено, а окисленных форм (диеновых конъюгатов, конъюгированных триенов и кетодиенов) увеличено относительно аналогичных результатов в слезной жидкости у людей контрольной группы. Наиболее высокое содержание окисленных форм липидов во внутриглазной жидкости было характерно для пациентов с катарактой в ассоциации с ХОБЛ. Содержание диеновых конъюгатов у таких пациентов имело значимые различия относительно пациентов с катарактой при сочетании с ССЗ и с СД.

Представляло интерес сопоставить установленные в настоящей работе изменения в содержании окислительно модифицированных форм липидов во внутри-

глазной жидкости у пациентов с катарактой и неинфекционными заболеваниями с аналогичными результатами плазмы крови, опубликованных нами ранее [6]. Величины показателей у здоровых людей были приняты за 100%. Согласно результатам анализа, наибольшие изменения уровня окисленных форм липидов, как во внутриглазной жидкости, так и в плазме крови были характерны для пациентов с катарактой в ассоциации с ХОБЛ, причем во внутриглазной жидкости эти изменения были более выражены. Увеличение содержания конъюгированных триенов и кетодиенов во внутриглазной жидкости у таких пациентов по отношению к аналогичным показателям в контрольной группе составляло 268%, а в плазме крови – на 133%, диеновых конъюгатов – на 398% и 271%, соответственно. Эти данные представлены на рисунке 1.

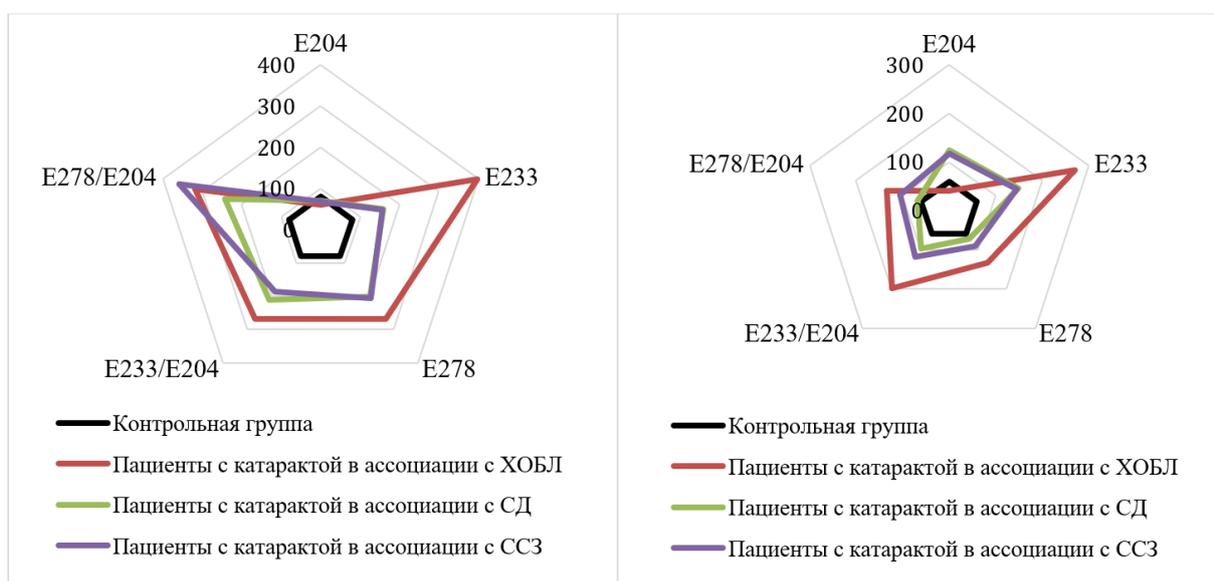


Рис. 1. Сравнительный анализ содержания окисленных форм липидов во внутриглазной жидкости (слева) и в плазме крови (справа) между здоровыми людьми в контрольной группе и в группе пациентов с катарактой в ассоциации с хроническими неинфекционными заболеваниями (%).

Для оценки направленности изменений был проведен корреляционный анализ и были рассчитаны коэффициенты парной линейной корреляции параметров окислительной модификации липидов между их содержанием во внутриглазной жидкости и в плазме крови у пациентов с катарактой в ассоциации с ХОБЛ, поскольку увеличение их содержания было выражено в наибольшей степени именно в этой группе. Корреляции различной силы связи представлены в таблице 2. Наиболее тесными с высоким уровнем значимости

были связи показателей диеновых конъюгатов и соотношения конъюгированных диенов и кетодиенов к неокисленным липидам между исследуемыми биологическими жидкостями. В случае содержания конъюгированных триенов и кетодиенов (E233/E204) корреляция была слабой ($r=0,34$, $P<0,05$). Для остальных показателей корреляции были средней силы ($r=0,5-0,78$, $P<0,01$). Для группы пациентов с катарактой в ассоциации с ССЗ и с СД корреляции между исследуемыми параметрами были не значимы.

Таблица 2

Показатели корреляции содержания продуктов окисления липидов в плазме крови и во внутриглазной жидкости у пациентов с катарактой в ассоциации с ХОБЛ

Показатель	E233	E233/E204	E278	E278/E204
Коэффициент Пирсона (r)	0,66	0,50	0,34	0,78
Значимость различий (P)	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01

Взятие внутриглазной жидкости для анализов возможно только во время проведения оперативных вмешательств на хрусталике. Использование же крови возможно в любое время. С учетом установленных нами положительных корреляций между содержанием продуктов окисления липидов в крови и внутриглазной жидкости у больных ХОБЛ мы провели регрессионный анализ в данной группе пациентов и исследовали воз-

можность оценки содержания окислительно модифицированных липидов во внутриглазной жидкости по их содержанию в крови в группе больных с ХОБЛ. Проведенный в дальнейшем регрессионный анализ в группе пациентов с катарактой в ассоциации с ХОБЛ подтвердил наличие прямой линейной положительной связи показателей диеновых конъюгатов во внутриглазной жидкости и в плазме крови (рис. 2).

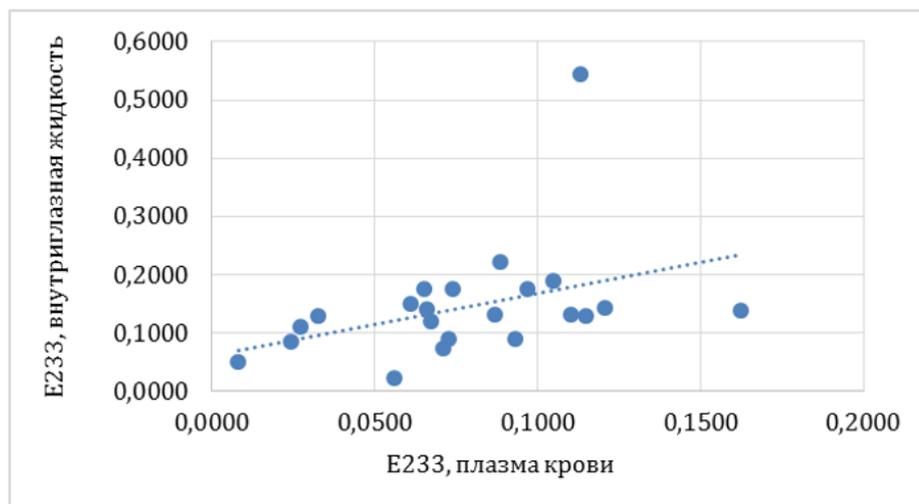


Рис. 2. Зависимость показателей диеновых конъюгатов во внутриглазной жидкости и в плазме крови у пациентов с катарактой в ассоциации с ХОБЛ.

Регрессионное уравнение представлено ниже:

$$[E233 \text{ (внутриглазная жидкость)}] = 0,0561 + [E233 \text{ (плазма крови)}] \times 0,139.$$

Полученные в настоящем исследовании результаты, согласуются с мнением других авторов, рассматривающих процессы окислительной модификации липидов, как один из возможных механизмов развития катаракты [5, 9-11]. Однако точные причины возникновения этого заболевания до сих пор неизвестны. В настоящее время признано, что существует три общих механизма повреждения мембран в процессе катарактогенеза. Первый из них связан с активацией перекисного окисления липидов и накоплением в хрусталике продуктов свободно-радикального окисления липидов, которые инициируются активными формами кислорода и производными кинуренина. Второй и третий механизмы связаны с увеличением активности фосфолипаз и накоплением в мембранах продуктов деградации фосфолипидов, разрушающих мембраны. При этом диагностика патологических изменений в хрусталике может проводиться как по результатам исследования внутриглазной жидкости, так и по показателям плазмы крови. По нашему мнению, накопление продуктов окисления липидов в глазном яблоке коррелирует с увеличением их содержания в крови, и по-

этому о состоянии внутриглазной жидкости можно судить, определяя содержание окислительно модифицированных липидов в крови.

Закключение

Выявленная значимая прямая линейная связь показателей окисленных липидов во внутриглазной жидкости и в плазме крови у пациентов с катарактой при неинфекционных заболеваниях, может свидетельствовать о возможности использования плазмы крови для исследования окислительных процессов в хрусталике и его патологических изменений с целью подбора терапии и оценки эффективности лечения. Полученные результаты подтверждают роль окислительного стресса в развитии катаракты у больных хроническими неинфекционными заболеваниями.

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. Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Свободнорадикаль-

ное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2022. Т.19, № 3. С.306–316. EDN: QAQAND. <https://doi.org/10.14341/omet12804>

2. Рыбакова А.А., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 2019. Т. 65, № 6. С. 451–457. EDN: QFBMCA. <https://doi.org/10.14341/probl11827>

3. Cui B., Peng F., Lu J., He B., Su Q., Luo H., Deng Z., Jiang T., Su K., Huang Y., Ud Din Z., Lam E.W., Kelley K.W., Liu Q. Cancer and stress: NextGen strategies // Brain Behav. Immun. 2021. Vol. 93. P.368–383. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.005>

4. Griendling K.K., Camargo L.L., Rios F.J., Alves-Lopes R., Montezano A.C., Touyz R.M. Oxidative stress and hypertension // Circ. Res. 2021. Vol. 128, №7. P.993–1020. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>

5. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Романко Ю.С., Абакушина Е.В., Гречанинов В.Б. Факторы возникновения, патогенез развития лучевой катаракты // Вестник офтальмологии. 2015. Т.131, №4 С.97–101. EDN: UGRMYZ. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131497-101>

6. Петренко М.А., Бородин Е.А. Окислительный стресс и воспаление у больных катарактой с хроническими неинфекционными заболеваниями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 90. С.106–112. EDN: XZFSXG. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-106-112>

7. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways // Der Pharma Chemica. 2015. Vol.7, №11. P.186–192.

8. Кочергин С.Л., Алексеев И.Б., Самохина Н.И. Возможности протеомного анализа глазных жидкостей при некоторых заболеваниях органа зрения // Офтальмологические ведомости. 2016. Т.9, №1. С.29–37. EDN: VWRAFT. <https://doi.org/10.17816/OV9129-37>

9. Королева И.А., Егоров Е.А. Возрастная катаракта: профилактика и лечение // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018. Т.18, №4. С. 194–198. EDN: YPOZKX. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-4-194-198>

10. Lee B., Afshari N.A., Shaw P.X. Oxidative stress and antioxidants in cataract development // Curr. Opin. Ophthalmol. 2024 Vol.35, №1. P. 57–63. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000001009>

11. Wu J., Xu W., Wu W., Xu J., Zheng S., Shentu X., Chen X. Cataract-causing mutation R48C increases γ A-crystallin susceptibility to oxidative stress and ultraviolet radiation // Int. J. Biol. Macromol. 2022. Vol.194. P.688–694. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.113>

REFERENCES

1. Anikin D.A., Solovyeva I.A., Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V. Free-radical oxidation as a pathogenetic factor of metabolic syndrome. *Obesity and metabolism* 2022; 19(3):306–316 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet12804>

2. Rybakova A.A., Platonova N.M., Troshina E.A. Oxidative stress and its role in the development of autoimmune thyroid diseases. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2019; 65(6):451–457 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl11827>

3. Cui B., Peng F., Lu J., He B., Su Q., Luo H., Deng Z., Jiang T., Su K., Huang Y., Ud Din Z., Lam E.W., Kelley K.W., Liu Q. Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain Behav. Immun.* 2021; 93:368–383. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.005>

4. Griendling K.K., Camargo L.L., Rios F.J., Alves-Lopes R., Montezano A.C., Touyz R.M. Oxidative stress and hypertension. *Circ Res.* 2021; 128(7):993–1020. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063>

5. Belyy Yu.A., Tereshchenko A.V., Romanko Yu.S., Abakushina E.V., Grechaninov V.B. Triggering factors and pathogenesis of radiation cataract. *Vestnik oftal'mologii* 2015; 131(4):97–101 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131497-101>

6. Petrenko M.A., Borodin E.A. Oxidative stress and inflammation in cataract patients with chronic non-infectious diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:106–112 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-106-112>

7. Borodin E.A., Shtarberg M.A., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Modified noninvasive method of study of the oxidation of lipids of airways. *Der Pharma Chemica* 2015; 7(11):186–192.

8. Kochergin S.L., Alekseev I.B., Samokhina N.I. The potentialities proteomic analysis of ocular fluids and tissues in different ophthalmic disorders. *Ophthalmology Reports* 2016; 9(1):29–37 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/OV9129-37>

9. Koroleva I.A., Egorov E.A. Age-related cataract: prevention and treatment. *Russian Journal of Clinical ophthalmology* 2018; 18(4):194–198 (in Russian). <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-4-194-198>

10. Lee B., Afshari N.A., Shaw P.X. Oxidative stress and antioxidants in cataract development. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2024; 35(1):57–63. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000001009>

11. Wu J., Xu W., Wu W., Xu J., Zheng S., Shentu X., Chen X. Cataract-causing mutation R48C increases γ A-crystallin

susceptibility to oxidative stress and ultraviolet radiation. *Int. J. Biol. Macromol.* 2022; 194:688–694. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.113>

Информация об авторах:

Мария Алексеевна Петренко, врач-офтальмолог, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная детская клиническая больница»; аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: windy87@mail.ru

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

Author information:

Maria A. Petrenko, Ophthalmologist, State Autonomous Healthcare Institution of the Amur Region «Amur Regional Children's Clinical Hospital»; Postgraduate student of the Department of Chemistry, Amur State Medical Academy; e-mail: windy87@mail.ru

Evgeny A. Borodin, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemistry, Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, e-mail: borodin54@mail.ru

*Поступила 08.11.2023
Принята к печати 04.03.2024*

*Received November 08, 2023
Accepted March 04, 2024*

УДК 616.24-002-022.12:616-056.7

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-113-122

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ МУКОВИСЦИДОЗА

Д.А.Шарафутдинова¹, Р.Ф.Гатиятуллин², Д.С.Валеева¹, Е.А.Богомолова², Р.Р.Гафурова², Л.Э.Бурангулова²,
Э.Р.Магафурова¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница»,
450106, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008,
г. Уфа, ул. Ленина, 3

РЕЗЮМЕ. Муковисцидоз является аутосомно-рецессивно наследуемым моногенным заболеванием, обусловленным мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), расположенного в длинном плече 7-й хромосомы (7q31.2), вследствие чего нарушается транспорт ионов натрия и хлора между межклеточной жидкостью и эпителиальными клетками выводных протоков экзокринных желёз. В данной работе представлено описание семейного случая муковисцидоза двух пациенток, наблюдающихся с рождения и являющихся родными сестрами (пациентка А. – 4 года 10 месяцев, пациентка Б. – 1 год 11 месяцев). У обеих пациенток в результате проведения неонатального скрининга и последовательной диагностики муковисцидоза была выявлена наиболее распространённая среди европеоидного населения Российской Федерации мутация DF508/CFTRdele2,3(21kb). Наиболее актуальным вопросом в ведении обеих пациенток является коррекция нутритивного статуса и минимизация обострений хронического бронхолёгочного воспаления. С целью определения стратегии лечения данных пациенток была проведена очная консультация д.м.н., профессором, руководителем научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующей кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института ВО и ДПО ФГБНУ «МГНЦ», экспертом комитета по диагностике и регистру Европейского общества по муковисцидозу, заместителем директора по научной работе НИКИ детства Минздрава МО, г. Москва – Московская область, Кондратьевой Е.И. Особенностью представленных клинических случаев является тот факт, что в одной семье с интервалом в 3 года рождаются девочки с тяжёлым заболеванием, в отношении которого была проведена ранняя диагностика, позволившая замедлить прогрессирование патологии.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, неонатальный скрининг, семейный случай, клинический случай.

FAMILY CASE OF CYSTIC FIBROSIS

D.A.Sharafutdinova¹, R.F.Gatijatullin², D.S.Valeeva¹, E.A.Bogomolova², R.R.Gafurova², L.E.Burangulova²,
E.R.Magafurova¹

¹State budgetary healthcare institution Republican Clinical Children's Hospital of the Republic of Bashkortostan,
98 Stepana Kuvykina Str., Ufa, 450106, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the
Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation

SUMMARY. Cystic fibrosis is an autosomal recessively inherited monogenic disease caused by a mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, located on the long arm of chromosome 7 (7q31.2). This mutation results in a disruption in the transport of sodium and chloride ions between intercellular fluid and the epithelial cells of the excretory ducts of the exocrine glands. This paper presents the description of a family case of cystic fi-

Контактная информация

Екатерина Александровна Богомолова, студентка 6 курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bogomolva.ekaterina.2000@gmail.com

Correspondence should be addressed to

Ekaterina A. Bogomolova, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Lenina Str., Ufa, 450008, Russian Federation. E-mail: bogomolva.ekaterina.2000@gmail.com

Для цитирования:

Шарафутдинова Д.А., Гатиятуллин Р.Ф., Валеева Д.С., Богомолова Е.А., Гафурова Р.Р., Бурангулова Л.Э., Магафурова Э.Р. Семейный случай муковисцидоза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.113–122. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-113-122

For citation:

Sharafutdinova D.A., Gatijatullin R.F., Valeeva D.S., Bogomolova E.A., Gafurova R.R., Burangulova L.E., Magafurova E.R. Family case of cystic fibrosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):113–122 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-113-122

brosis involving two patients who have been under observation since birth and are sisters (patient A – 4 years 10 months, patient B – 1 year 11 months). In both patients, neonatal screening and sequential diagnosis of cystic fibrosis identified the DF508/CFTRdele2.3(21kb) mutation, the most prevalent among the Caucasian population in the Russian Federation. The primary concern in managing both patients is the correction of nutritional status and minimization of exacerbations of chronic bronchopulmonary inflammation. To determine the management strategy for these patients, a consultation was held with Dr. E.I. Kondratyeva, a leading cystic fibrosis expert and professor at the MGSC Institute, who serves as the head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis and the Department of Genetics of Respiratory System Diseases, an expert of the European Society for Cystic Fibrosis Committee on Diagnostics and Registry, and Deputy Chief for Scientific Work of Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region. The peculiarity of the presented clinical cases lies in the fact that within one family, with an interval of 3 years, two girls with severe disease were born. Early diagnosis was performed for both, which has allowed for the slowing down of the pathology's progression.

Key words: children, cystic fibrosis, neonatal screening, family case, clinical case.

Современный этап развития медицинских, медико-биологических и генетических наук характеризуется невероятно важными для клинической практики успехами и прорывами. Полная расшифровка человеческого генома, молекулярно-генетической основы наследственных патологических состояний определяет совершенствование высокотехнологических диагностических, лечебных и профилактических методов в работе с пациентами с тяжелыми заболеваниями, характеризующимися неблагоприятными прогнозами. Актуальность и необходимость максимально ранней диагностики орфанных заболеваний подтверждается изменением отечественного законодательства в области неонатального скрининга, расширившим список исследований с 5-и до 36-и заболеваний [1]. Одним из заболеваний, входящих в перечень неонатального скрининга, является муковисцидоз.

Кистозный фиброз (МКБ-10 E84.0–84.9; МКБ 11 CA25.0–CA25.2) представляет собой моногенное заболевание, наследуемое аутосомно-рецессивно и обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, CFTR), расположенного в длинном плече 7-й хромосомы (7q31.2), вследствие чего нарушается транспорт ионов натрия и хлора между межклеточной жидкостью и эпителиальными клетками выводных протоков экзокринных желёз. В результате разнообразных мутаций гена CFTR, являющегося прямым активатором анионного транспорта в билипидной мембране железистых клеток, выделяемый glandулоцитами, секрет становится вязким, дегидрированным из-за задержки и обратной реабсорбции ионов-антагонистов Cl⁻ и Na⁺ [2]. Субнормально функционирующий CFTR приводит к снижению работы мукоцилиарного клиренса и фагоцитарной активности в альвеолах, развитию оксидативного стресса вследствие недостаточной функции антиоксидантного глутатиона, мукостазу в дыхательном тракте, обструкции выводных протоков в поджелудочной железе и последующему аутолизу ткани и др. На настоящий момент в современной научной литературе есть описание более 2000 мутаций гена муковисцидоза, и более 300 из них имеют клиническое значение и клас-

сифицируются по вариации дефекта. Наиболее распространённой мутацией среди представителей европейской части Российской Федерации (РФ) является мутация II класса F508del, характеризующаяся делецией трех нуклеотидов. В результате данной мутации нарушается вторичная и третичная структура белка CFTR, так как в 508 положении отсутствует аминокислота фенилаланин [3].

Согласно открытым официальным данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова» и Российского регистра пациентов с муковисцидозом, частота рождения детей с муковисцидозом в РФ составляет 1:9000 – 1:11000 новорожденных [4]. Главным инструментом ранней диагностики муковисцидоза в отечественной практике является неонатальный скрининг, проводящийся в 4 последовательных этапа:

1) Первый этап является обязательным для всех новорожденных детей, сроки проведения у доношенных составляют 4-5-й день жизни, у недоношенных 7-8-й день. Метод основан на определении уровня иммунореактивного трипсина (ИРТ) в высушенном на фильтровальной бумаге пятне крови. Полученный в родильном доме анализ отправляют в генетическую лабораторию. Нормальные показатели ИРТ не превышают 70 нг/мл;

2) Второй этап диагностики проводится детям, в анализе крови которых на первом этапе обнаружен повышенный уровень ИРТ, и заключается в повторном определении содержания ИРТ в крови строго с 21-го по 28-й день жизни. Нормальный показатель ИРТ составляет менее 40 нг/мл;

3) Третий этап диагностики проводится в региональном генетическом центре и заключается в проведении потовой пробы – определении количества хлоридных ионов в поте, детям, в чьей крови при ретесте обнаружено содержание ИРТ больше порогового. Нормальное содержание хлоридов в поте: по методике Гибсона-Кука не более 40-60 ммоль/л, на аппарате-анализаторе «Nanoduct» фирмы Wescor не более 60 ммоль/л, при положительном результате ребенок наблюдается по месту жительства до проведения консультации в региональном генетическом центре в

возрасте 1 год;

4) Четвертый этап проводится при получении пограничных значений потовой пробы и заключается в ДНК-диагностике (секвенировании) на 20 наиболее распространённых вариантов мутаций муковисцидоза в РФ. Данный этап не является обязательным, зачастую необходим для подбора таргетной терапии [5].

Таким образом, ранняя диагностика муковисцидоза является основой последовательного ведения детей с изучаемым заболеванием для предотвращения необратимых изменений и неблагоприятных исходов. Наиболее информативно и показательно изучение темы муковисцидоза можно реализовать на изучении клинического, семейного случая муковисцидоза.

О пациентах

Под наблюдением специалистов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республиканской клинической детской больницы Республики Башкортостан г. Уфа (ГБУЗ РДКБ г. Уфа) находятся 2 пациентки, являющиеся родными сестрами.

Пациентка А., возраст 4 года 10 месяцев, женский пол, русская, жительница Республики Башкортостан. Ребенок находится под наблюдением специалистов с рождения до настоящего момента. Согласно анамнестическим данным известно, что ребенок от второй беременности, вторых естественных родов на сроке 37 недель. Вес при рождении 2650 гр. К груди приложена в родильном зале, оценка по шкале Апгар – 1 минута – 6 баллов, 5 минута – 7 баллов. Вакцинация БЦЖ в роддоме. Выписка из роддома на 8 сутки под наблюдение участкового педиатра. С 3-х лет ребенок проживает в приемной семье. Мама ребенка лишена родительских прав, на предмет наследственной патологии не обследована.

Анамнез заболевания. Диагностика наследственного заболевания проведена в рамках неонатального скрининга: обнаружен диагностически значимый уровень ИРТ в крови ребенка, равный 254 нг/мл. Ретест крови на определение уровня ИРТ проводился в ГБУЗ Республиканском медико-генетическом центре (РМГЦ) в лаборатории неонатального скрининга, где был установлен следующий результат: 205 нг/мл. Ребенок обследован на хлориды пота двукратно: результат первого теста – 90 ммоль/л, второго – 89 ммоль/л. Проведенная в РМГЦ ДНК-диагностика выявила следующий вариант мутации: delF508/21kb. Ребенок болен с рождения, наблюдалась плохая прибавка веса, кашель с 1 месяца жизни, вздутие живота, жирный стул с непереваренным грудным молоком. Специалистами центра муковисцидоза ГБУЗ РДКБ г. Уфа (отделение пульмонологии) ребенок впервые осмотрен в 1 месяц, где был выставлен диагноз муковисцидоз, смешанная форма, а также назначено лечение, соответствующее действующим клиническим рекомендациям, произведена постановка на учёт по установленной патологии [5].

Ребенок находится под динамическим наблюдением

врачей-специалистов ГБУЗ РДКБ г. Уфа, регулярно во время стационарного лечения в условиях пульмонологического отделения проводятся консультации узких специалистов, лабораторные и инструментальные исследования, коррекция тактики ведения ребенка, последняя госпитализация проведена в сентябре 2023 года.

В ходе регулярных госпитализаций (по обращениям опекуна) и наблюдения специалистами РДКБ установлено:

А) в возрасте 3 лет 5 месяцев по данным ЭхоКГ кардиологом установлен диагноз хроническое легочное сердце в стадии компенсации, ребенок состоит на учете кардиолога по месту жительства. Диагноз хронического риносинусита установлен оториноларингологом;

Б) в возрасте 3 лет 9 месяцев – при УЗИ органов брюшной полости (УЗИ ОБП) обнаружен перегиб желчного пузыря ближе к устью (размер - 52x19 мм);

В) в возрасте 4 лет 5 месяцев – девочка прошла консультацию психолога, установлена задержка речевого развития, эмоционально-волевые нарушения с гиперактивностью. По данным иммунологического мониторинга выявлены маркеры подострого течения воспалительного процесса. Гастроэнтерологом подтверждена хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени; дисфункция сфинктера Одди по смешанному типу;

Г) в возрасте 4 лет 8 месяцев, в июле 2023 года, проведена очная консультация д.м.н., профессором, руководителем научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующей кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института ВО и ДПО ФГБНУ «МГНЦ», экспертом комитета по диагностике и регистру Европейского общества по муковисцидозу, заместителем директора по научной работе НИКИ детства Минздрава МО, г. Москва – Московская область, Кондратьевой Е.И.

Получены подробные рекомендации по организации обследования и лечения ребёнка на момент обращения в условиях РДКБ.

Причиной последней госпитализации в возрасте 4 лет 10 месяцев стали жалобы опекуна ребёнка на усиление кашля вязкой мокротой в течение дня с незначительным ухудшением общего состояния.

Физикальная диагностика

Жалобы на постоянный малопродуктивный кашель с вязкой мокротой. Общее состояние средней тяжести, самочувствие средней тяжести. Девочка правильного телосложения, пониженного питания. Уровень физического развития средний, гармоничный: масса тела 16 кг (z-score = -0,87), длина тела 107см (z-score = -0,46) (дефицит массы тела – 18,9%, ИМТ – 13,8 кг/м²).

Температура – 36,8 С^о, ЧСС – 98 уд/мин, ЧДД – 22/мин, SpO₂ – 98%.

Кожа бледная, сухая на ощупь. Подкожно-жировой слой развит недостаточно, распределён равномерно,

толщина подкожно-жирового слоя 1,5 см. Тонус мышц удовлетворительный. Дистальные фаланги пальцев рук и ног в виде «часовых стекол», пальцы – «барабанные палочки».

Слизистая ротоглотки чистая, бледно-розового цвета. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Периферические лимфоузлы до 1,0 см в диаметре, подвижные, безболезненные при пальпации, не спаяны с окружающими тканями. Носовое дыхание затруднено.

Грудная клетка бочкообразной формы, в дыхании участвует равномерно симметрично. Перкуторно определяется средний тимпанический звук. Аускультативно в легких жесткое дыхание проводится по всем полям, выслушиваются незначительные влажные разнокалиберные хрипы с 2-х сторон по задним легочным полям. Перкуссия и аускультация сердца: сердечные тоны приглушены. Ритм правильный. Живот визуально не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный, печень +1,0 см ниже реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, со слов приемной матери, регулярный, оформленный, не содержит никаких примесей. Мочепуспускание не нарушено, моча светлая.

Отмечается задержка речевого развития – активность речи проявляется отдельными словами, фразами, ребенок понимает обращенную речь на бытовом уровне, выполняет просьбы и демонстрирует навыки самообслуживания и опрятности только с посторонней помощью. В эмоциональной сфере отмечается замкнутость и быстрое утомление. Менингеальные знаки отрицательные.

Результаты лабораторно-инструментального исследования

Общий анализ крови: эритроциты – $5,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 119 г/л, лейкоциты – $5,87 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 46%, лимфоциты 44,2%, моноциты 9,8%, эозинофилы и базофилы не определяются, тромбоциты – 335×10^9 /л, СОЭ – 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 79,4 г/л, альбумин – 33,65 г/л, билирубин общий – 8,5 мкмоль/л, мочевины – 4,7 ммоль/л, креатинин – 26,8 мкмоль/л, мочевая кислота – 282,5 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 14 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 32,8 МЕ/л, ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза) – 10,4 МЕ/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 272,9 МЕ/л, кальций общий – 2,2 ммоль/л.

Общий анализ мочи: без патологических изменений.

Уровень Витамина D (кальциферол) (25-hydroxycalciferol) в крови: 43,5 нг/мл ($N > 30$ нг/мл).

Бактериологическое или микробиологическое исследование мокроты: выделена *Escherichia coli* 10^2 КОЕ, чувствительная к тигециклину, гентамицину, имипенему, меропенему, ципрофлоксацину; резистентная к ампициллину/сульбактам, цефепиму, цефтазидиму, цефтриаксону.

Копрограмма: вариант нормы – определяется рас-

тительная клетчатка и крахмал в незначительном количестве.

УЗИ ОБП: гепатомегалия – толщина правой доли печени 102 мм ($N = 70-75$ мм), толщина левой доли печени 53 мм ($N = 44-46$ мм), контуры ровные, структура однородная, средней эхогенности, перегиб желчного пузыря ближе к устью, размеры – 64x24 мм, в просвете по задней стенке определяется неподвижное неоднородное гиперэхогенное включение размером 3 мм, не дающее акустическую тень (полип?), поджелудочная железа – размер соответствует возрастной норме, контуры нечеткие, неровные, структура диффузно неоднородная, гиперэхогенная, спленомегалия: 95x31 мм ($N = 80x60$ мм), структура однородная, средней эхогенности.

Ультразвуковое исследование органов грудной клетки (ОГК): в задненижних отделах правого легкого определяется безвоздушный участок неоднородной гипозоногенной структуры размерами 76x49x76 мм с симптомом "воздушной" бронхограммы.

Рентгенограмма ОГК в прямой проекции, вертикально: очаговых теней в легких не выявлено, определяются признаки хронического бронхолегочного процесса (обогащение бронхолегочного рисунка за счет сосудисто-интерстициального компонента, сближение корней легких).

КТ ОГК: паренхима наддиафрагмальных отделов S7, S8, S9, S10 субтотально гиповентилируемая с деформированными, неравномерно расширенными до 6-15 мм бронхами, неравномерная пневматизация легочной ткани от -667 до -880 ед.Н., усиление легочного рисунка обоих легких за счет сосудисто-интерстициального компонента с выраженными парабронхиальными изменениями, утолщением стенок до 2,2 мм, неровными контурами.

ЭхоКГ: систолическое давление в правом желудочке – 32 мм. рт. ст., регургитация через трикуспидальный клапан, ложные хорды левого желудочка, нестабильность овального окна.

ЭКГ: ритм – синусовый, ЧСС – 94 уд/мин, электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена вправо, нарушение восстановительных процессов в миокарде желудочков.

Импульсная осциллометрия: полученные результаты соответствуют obstructивным нарушениям периферических дыхательных путей, выражена неоднородность вентиляции.

Клинический диагноз

Основной: Муковисцидоз, смешанная форма. Хронический бронхит, обострение средней тяжести. Хроническая дыхательная недостаточность. Бронхоэктазы обоих легких. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Двусторонний хронический риносинусит, вне стадии обострения.

Осложнение: Хроническое легочное сердце, стадия компенсации. Задержка физического развития. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) 2 степени (дефицит массы тела 18,9%, ИМТ 13,8 кг/м²).

Сопутствующий: Дисфункция сфинктера Одди по смешанному типу.

Микробиологический: хронический высеv *S.aureus*.
Генотип DF508/CFTRdele2,3(21kb).

Пациентка Б., возраст 1 год 11 месяцев, женский пол, русская, жительница Республики Башкортостан. Ребенок находится под наблюдением специалистов с рождения до настоящего момента. Согласно анамнестическим данным известно, что ребенок от 4-й беременности на фоне угрозы прерывания, перинатального контакта с COVID-19 (положительный результат ПЦР на SARS COVID-19 у матери на сроке 33 недели), от 3-х преждевременных родов в сроке 33,4 недели. Вес при рождении 1800,0 г., рост 41 см., окружность головы 31 см., окружность груди 30 см., оценка по шкале Апгар – 1 минута – 5 баллов, 5 минута – 7 баллов.

Диагноз при рождении: Респираторный дистресс-синдром новорожденного. Дыхательная недостаточность 2 степени.

Сопутствующий: Умеренная асфиксия при рождении. Другие случаи недоношенности. Гестационный возраст 33 недели. Перинатальный контакт с COVID-19.

В течение 1-й недели жизни проведены аудиологический и неонатальный скрининг, нейросонография, при помощи которых были выявлены УЗИ признаки незрелости, гипоксии головного мозга. Ребенок находится на искусственном вскармливании с рождения. На настоящий момент ребенок находится в доме ребенка (с 5 месяцев жизни), уход осуществляет персонал организации, мама ребенка лишена родительских прав.

Анамнез заболевания: Диагностика наследственного заболевания проведена в рамках неонатального скрининга: обнаружен диагностически значимый уровень ИРТ в крови ребенка, равный 131 нг/мл. В 4 месяца жизни ребенку проведена ДНК-диагностика в РМГЦ и выявлена мутация DF508/CFTRdele2,3(21kb). БЦЖ в родильном доме не сделано, медицинский отвод от профилактических прививок. Ребенок болен с рождения, наблюдалась плохая прибавка веса, вздутие живота и обильное газообразование, кашель с вязкой мокротой с первых недель жизни. На 1-й день жизни проведен ПЦР на SARS COVID-19 – результат отрицательный. Впервые в центр муковисцидоза ГБУЗ РДКБ г. Уфа (отделение пульмонологии) ребенок поступил в возрасте 4 месяца с целью проведения обследования и назначения лечения, уход за ребенком осуществляла родная мама. В рамках первой госпитализации пациентка обследована:

1) кал на панкреатическую эластазу-1, результат <15 мкг/г;

2) ЭХО-КГ выявила врожденный порок сердца-клапанный стеноз легочной артерии, межпредсердное сообщение, слабофункционирующий открытый артериальный проток, проведена консультация кардиолога;

3) кровь на гормоны щитовидной железы: ТТГ

17,968 мкМЕ/мл (N= 0,7–6,4 мкМЕ/мл), свободный Т4 12,79 пмоль/л (N= 16–33 пмоль/л), по результатам скрининга и консультации эндокринолога сделано заключение – субклинический гипотиреоз.

В последующем ребенок неоднократно находился на стационарном лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ РДКБ г. Уфа: в 6 месяцев, 8 месяцев, в 1 год 5 месяцев, 1 год 9 месяцев. Наряду с госпитализациями в ГБУЗ РДКБ ребенок неоднократно экстренно госпитализировался в детскую больницу города С. по месту жительства.

Одновременно с пациенткой А. была проконсультирована профессором Кондрачевой Е.И.

Причиной последней госпитализации в пульмонологическое отделение ГБУЗ РДКБ г. Уфы в возрасте 1 год 11 месяцев (сентябрь 2023 года) стали жалобы на ухудшение общего состояния ребенка, снижение аппетита, насморк, усиление кашля, одышку в покое.

Физикальная диагностика

Общее состояние средней тяжести, самочувствие страдает за счёт заложенности носа. Кашель малопродуктивный с вязкой мокротой. Девочка правильного телосложения, недостаточного питания. Уровень физического развития очень низкий, гармоничный: масса тела 8400 г. (z-score = -2,6), длина тела 73 см (z-score = -4,1) (ИМТ = 15,8 кг/м²). Состояние пациентки расценено как хроническая белково-энергетическая недостаточность (БЭН) 3 степени (тяжелая).

Температура – 36,2 С_о, ЧСС – 124 уд/мин, ЧДД – 24 уд/мин, SpO₂ – 97%.

Кожа бледная, сухая на ощупь. Подкожно-жировой слой развит недостаточно, распределён равномерно. Тонус мышц удовлетворительный. Дистальные фаланги пальцев рук и ног в виде «часовых стекол», пальцы «барабанные палочки».

Слизистая ротоглотки чистая, бледно-розового цвета. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Дыхание через нос сильно затруднено.

Грудная клетка бочкообразной формы, в акте дыхания участвует равномерно симметрично. Аускультативно дыхание в легких проводится по всем полям, влажные проводные хрипы с 2-х сторон. Перкуссия и аускультация сердца: границы сердца не изменены, аускультативно тоны ясные, ритмичные, патологических шумов не определяется. Живот визуально не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул, со слов ухаживающей медицинской сестры, до 3–4 раз в сутки, чаще неоформленный, без примесей. Мочевыделение не нарушено, моча светлая, без примесей.

На осмотр ребенок реагирует спокойно, без быстрого утомления. Менингеальные знаки отрицательные.

Результаты лабораторно-инструментального исследования

Общий анализ крови: эритроциты – $5,0 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 116 г/л, лейкоциты – 11×10^9 /л, лимфоциты – 52,1%, нейтрофилы – 36,4%, моноциты 11,5%, базофилы и эозинофилы не определяются, тромбоциты – 432×10^9 /л, СОЭ – 5 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 69,4 г/л, альбумин – 66,3 г/л, билирубин общий – 6,2 мкмоль/л, мочевины – 4,9 ммоль/л, креатинин – 21,2 мкмоль/л, АЛТ – 5,5 МЕ/л, АСТ – 6,3 МЕ/л, ЩФ – 272,9 МЕ/л, кальций общий – 2,2 ммоль/л, натрий – 142,4 ммоль/л, калий – 5 ммоль/л, хлориды – 105,6 ммоль/л.

Общий анализ мочи: без патологических изменений.

Уровень Витамина D (кальциферол) (25-hydroxycalciferol) в крови: 70,4 нг/мл.

Бактериологическое исследование мокроты: выделена *Candida Albicans* 10^2 КОЕ, чувствительная к амфотерицину, *Str.oralis* 10^3 , *Ps.aeruginosa* 10^4 чувствительные к гентамицину, клиндамицину, меропенему, цефепиму, ципрофлоксацину.

Копрограмма: вариант нормы – определяется растительная клетчатка и крахмал в незначительном количестве.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря: незначительное увеличение размера печени – толщина правой доли печени 73 мм, толщина левой доли печени 37 мм, контуры ровные, структура однородная, средней эхогенности, желчный пузырь без патологических признаков 27 x 10 мм, поджелудочная железа – размеры в норме, контуры ровные, структура однородная, селезенка без патологии, 55 x 33 мм, средней эхогенности, почки и мочевой пузырь в норме, отмечается повышенное содержание газов в кишечнике.

Рентгенография ОГК в прямой проекции: бочкообразная грудная клетка, очаговых теней не выявлено, лёгочный рисунок обогащён за счёт сосудисто-интерстициального компонента, деформирован, сближен. Корни лёгких малоструктурные (по возрасту), уплотнены. Купола диафрагм четкие, ровные, на уровне передних отрезков 6 ребер, синусы свободные. Сердце в поперечнике не расширено.

ЭхоКГ: клапанный стеноз лёгочной артерии с градиентом давления 28/14 мм.рт.ст. Дефект межпредсердной перегородки.

ЭКГ: ритм – синусовый, ЧСС – 117 уд/мин., ЭОС в вертикальном положении, синдром укороченного PQ, синдром наджелудочкового гребешка.

Клинический диагноз

Основной: Муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Хронический бронхит. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени.

Осложнение: Белково-энергетическая недостаточность 3 степени.

Сопутствующий: Врожденный порок сердца. Врожденный стеноз клапана легочной артерии. Дефект предсердной перегородки. Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности. Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), синдром тонусных нарушений. Задержка психомоторного и речевого развития.

Микробиологический: хронический высев *Kl. Pneumoniae*.

Генотип: DF508/CFTRdele2,3(21kb).

Следует отметить, что одновременно с экстренными и плановыми госпитализациями изучаемых пациентов под наблюдением специалистов ГБУЗ РДКБ находился старший ребёнок тех же родителей – пациентка В., 6 лет 10 месяцев. Девочка от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии и злоупотребления беременной алкоголем, 1-е естественные роды в срок 40 недель, вес при рождении 3600 гр., рост 52 см, оценка по Апгар 8/8, к груди приложена в родильном зале, выписана из роддома на 4 сутки. С возраста 3 лет находится в приёмной семье. Лечение в ГБУЗ РДКБ г. Уфа проводилось в неврологическом отделении, где ребёнок находился с диагнозом: Энцефалопатия неуточнённая. Энурез. Вальгусные деформации стоп. По причине отягощённой наследственности по муковисцидозу пациентка В. в возрасте 5 лет была обследована специалистами РМГЦ на наличие мутаций муковисцидоза. Проведено прямое ДНК-секвенирование по Сэнгеру, в результате которого не были выявлены следующие мутации: F508del, E92K, CFTRdele2,3, S1196X, N1303K и др. Таким образом, диагноз муковисцидоза исключен, назначено повторное медико-генетическое консультирование в течение текущего года.

Динамика и исходы

Пациентка А. и пациентка Б. находятся на лечении, состоящем из следующих компонентов: дополнительное высококалорийное специализированное питание, заместительная терапия панкреатическими ферментами, муколитическая терапия, кинезитерапия, антибактериальная терапия, жирорастворимые витамины. Отмечается соблюдение рекомендаций опекуном пациентки А., а также ухаживающим персоналом пациентки Б., официальные представители детей отличаются комплаенсом. На фоне применяемой терапии течение муковисцидоза у обеих пациенток не характеризуется быстрым прогрессированием.

Согласно проведённой консультации профессором Е.И. Кондратьевой, лечение и ведение пациенток на настоящий момент включает в себя пункты, отражённые в таблице.

Таблица

Компоненты терапии наблюдаемых пациентов с муковисцидозом

Пациентка А., 4 года 10 месяцев	Пациентка Б., 1 год 11 месяцев
Режим общий, ограничение контактов с инфекционными больными.	
<p>Стол общий, питание дробное, увеличение калорийности на 150% от возрастной нормы, дополнительное подсаливание пищи до 2 г/сутки, увеличение в жаркое время года и при гипертермии.</p>	<p>Стол общий, питание дробное, увеличение калорийности на 150% от возрастной нормы, дополнительное подсаливание пищи до 1,5 г/сутки, увеличение в жаркое время года и при гипертермии.</p>
<p>Дополнительное высококалорийное специализированное питание: специализированный продукт диетического питания для детей от 1 года до 6 лет или с массой тела от 8 до 20 кг - гиперкалорическая смесь (1.5 ккал/1 мл) с высоким содержанием белка (4.1 г/100 мл) по 200 мл 2 раза/день. Специализированный продукт для диетического лечебного питания - сухая полноценная низколактозная смесь по 10 мерных ложек/день [6].</p>	<p>Дополнительное высококалорийное специализированное питание: специализированный продукт диетического питания для детей от 1 года до 6 лет или с массой тела от 8 до 20 кг - гиперкалорическая смесь (1.5 ккал/1 мл) с высоким содержанием белка (4.1 г/100 мл) по 200 мл 2 раза/день. Специализированный продукт для диетического лечебного питания - сухая полноценная низколактозная смесь – 5 мерных ложек/день [6].</p>
<p>Заместительная терапия панкреатическими ферментами (Панкреатин) – из расчёта 120 000 ЕД липазы/сутки, в начале каждого приёма пищи, постоянно. Корректировка дозы по характеру стула, копрологии, прибавке веса. Коэффициент липазы для подсчета 2000 Ед/г жира. Эзомепразол 20 мг утром за 30 минут до еды внутрь, курс 1 месяц, 1 раз в квартал.</p>	<p>Заместительная терапия панкреатическими ферментами (Панкреатин) – из расчёта 90 000–100 000 ЕД липазы/сутки, в начале каждого приёма пищи, постоянно. Корректировка дозы по характеру стула, копрологии, прибавке веса.</p>
<p>Муколитическая терапия: 1) Ингаляции гипертоническим р-ром NaCl 7% + гиалуроновая кислота 0,1% по 5 мл 2 раза/день, постоянно, ежедневно. После ингаляции обязательная кинезитерапия. 2) Ингаляции дорназа-альфа 2,5 мг/2,5 мл 1 раз/день ежедневно, постоянно. 3) При обострении, обструкции – раствор ипратропия бромид/фенотерол 16 капель + раствор NaCl 0,9% 3-4 мл 3 раза/день в ингаляциях 7-10 дней (можно использовать гипертонический раствор NaCl). Ацетилцистеин только при обострении 30 мг/кг/сут.</p>	<p>Муколитическая терапия: 1) Ингаляции гипертоническим р-ром NaCl 7% + гиалуроновая кислота 0,1% по 5 мл 2 раза/день, постоянно, ежедневно. После ингаляции обязательная кинезитерапия. 2) Ингаляции дорназа-альфа 2,5 мг/2,5 мл 1 раз/день ежедневно, постоянно. 3) При обострении, обструкции – раствор ипратропия бромид/фенотерол 9 капель + раствор NaCl 0,9% 3-4 мл 3 раза/день в ингаляциях 7-10 дней (можно использовать гипертонический раствор NaCl).</p>
Использовать ингаляционный прибор с низкочастотным компрессором (до 6 л/мин, производительность 450 мг/мин), замена компонентов каждые 3 месяца.	
Кинезитерапия: ЛФК, массаж, дренаж, дыхательная гимнастика, упражнения на мяче, батуте, пэд-система при ингаляциях 2 раза/день ежедневно, занятия спортом.	
Урсодезоксихолевая кислота капсулы 250 мг/5 мл по 4 мл 1 раз/день вечером после еды, постоянно.	
<p>Жирорастворимые витамины – витамин А 5000 МЕ 1 раз/сутки, витамин Е 100 мг/день постоянно, витамин Д3 2000 МЕ (4 капли) 1 раз/день, витамин К ½ таблетки/сутки, постоянно во время еды.</p>	<p>Жирорастворимые витамины – витамин Е 100 мг/день постоянно, витамин Д3 5000 МЕ (10 капель) 1 раз/день, витамин А 5000 МЕ = 1 кап ч/з день, постоянно внутрь во время еды.</p>
<p>Антибактериальная терапия: 1) При ОРВИ антибиотики не < 14 дней, в максимальных возрастных дозировках, по чувствительности микробной флоры: ципрофлоксацин 40 мг/кг/сутки или левофлоксацин 20/мг/сутки внутрь в 2 применения 14 дней.</p>	<p>Антибактериальная терапия: 1) При ОРВИ антибиотики не < 14 дней, в максимальных возрастных дозировках, по амоксициллин с клавулоновой кислотой 80-100 мг/кг/сутки в 2-3 приема внутрь, азитромицин 10/мг/сутки внутрь 7-10 дней.</p>

2) При тяжелом обострении бронхолегочного процесса в/в – 2 антибиотика с синергичным действием в условиях стационара – 14 дней. 3) Антисинегнойная терапия (по чувст-ти) колисти-метат натрия 1 млн 2 раза/сутки, 3 курса подряд.	2) При тяжелом обострении бронхолегочного процесса в/в – 2 антибиотика с синергичным действием в условиях стационара – 14 дней.
Терапия хронического риносинусита: назальный душ изотоническим р-ром NaCl ч/з пари-монтесоль по 250 Мл/сут 2 раза/день при обострении, моментазона фураат по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза/день ч/з PARASINUS или Тиамфинекла глицинат ацетилцистеинат 500 мг 1 раз/14 дней.	
Прививки разрешены по календарю, вне периодов обострения. Вакцинация от пневмококковой, гемофильной, менингококковой инфекции. Туберкулинодиагностика 2 раза/год.	
Таргетная терапия препаратом элексакафтор+тезакафтор+ивакафтор / ивакафтор с 6 лет, при одобрении лекарственной формы фондом «Круг добра» - рекомендована подача заявки.	

Заключение

Описанный семейный клинический случай наглядно демонстрирует важность своевременной диагностики, динамического наблюдения и своевременных госпитализаций пациентов с муковисцидозом с самого рождения. У наблюдаемых пациенток выявлены наиболее распространённая среди европеоидного населения мутации в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза – DelF508, определяющая делецию трёх нуклеотидов в 508-м положении, отвечающих за кодирование аминокислоты фенилаланина. Особенностью представленных клинических случаев является тот факт, что в одной семье с интервалом в 3 года рождаются девочки с тяжелым заболеванием, в отношении которого была проведена ранняя диагностика, позволившая замедлить прогрессирование патологии. В данном семейном клиническом случае отражена и социальная проблема – мама детей лишена родительских прав и двое детей из семьи находятся в одной приёмной семье, а самый младший ребёнок находится в доме ребёнка города С. Совместная работа сотрудников ГБУЗ РДКБ г. Уфа с приёмной мамой и медицинскими работниками дома ребёнка позволила достигнуть улучшения нутритивного статуса. Актуаль-

ными задачами, стоящими перед специалистами мультидисциплинарной команды ГБУЗ РДКБ г.Уфа является достижение возрастных норм в аспекте показателей физического и нервно-психического развития.

Информированное согласие

От официальных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания семейного клинического случая, в том числе на использование их медицинских данных, публикацию в медицинском журнале, включая его электронную версию (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания —10.09.2023).

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. Постановление Правительства РФ от 29.11.2022 N 2161 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_432913/
2. Чагай Н.Б., Хайт Г.Я., Вдовина Т.М., Шафорост А.А. Муковисцидоз как полиэндокринное заболевание (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. 2021. Т.67, №2. С.28–39. EDN: TZQQYE. <https://doi.org/10.14341/probl12694>
3. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del // Пульмонология. 2019. Т.29, №2. С. 235–238. EDN: VCKJKQ. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>
4. Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю., Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Старинова М.А., Амелина Е.Л., Авдеев С.Н., Куцев С.И. Российский регистр пациентов с муковисцидозом: уроки и перспективы // Пульмонология. 2023. Т.33, №2. 171–181. EDN: DVHMER. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>
5. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу) 2021 г. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_394787/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/
6. Распоряжение Правительства РФ от 5 декабря 2022 г. № 3731-р «Об утверждении перечня специализиро-

ванных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2023г». URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_433653/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/

REFERENCES

1. [Resolution of the Government of the Russian Federation of 29.11.2022 N 2161 «On Amendments to the State Program of the Russian Federation «Health Care Development»] (in Russian). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_432913/
2. Chagay N.B., Khayt G.Ya., Vdovina T.M., Shaforost A.A. [Cystic fibrosis being a polyendocrine disease (review)]. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2021; 67(2): 28–39 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl12694>
3. Amelina Ye.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. [Targeted therapy for cf patients with f508del/f508del genotype]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2019; 29(2): 235–238 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238>
4. Kondrat'yeva YE.I., Voronkova A.YU., Kashirskaya N.YU., Krasovskiy S.A., Starinova M.A., Amelina YE.L., Avdeyev S.N., Kutsev S.I. [Russian registry of patients with cystic fibrosis: lessons and perspectives]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(2): 171–181 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-2-171-181>
5. [Clinical guidelines for cystic fibrosis (Cystic fibrosis) 2021] (in Russian). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_394787/8efd5f17af55cb35a770f73937590c642437b7eb/
6. [Order of the Government of the Russian Federation No. 3731-r dated December 5, 2022. «On Approval of the List of Specialized Therapeutic Nutrition Products for Disabled Children for 2023»] (in Russian). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_433653/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/

Информация об авторах:

Дарья Александровна Шарафутдинова, лечащий врач пациенток, врач-пульмонолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6284-2794>; e-mail: Lyashkevich-dasha97@mail.ru

Радик Фидагевич Гатиятуллин, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2914-8290>; e-mail: radikfidagi@mail.ru

Диана Салаватовна Валеева, зам. главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4421-0005>; e-mail: valeevads@doctorr.ru

Екатерина Александровна Богомолова, студентка 6 курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1764-6599>; e-mail: bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com

Рита Ринатовна Гафурова, аспирант, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: 0000-0001-9077-9780; e-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru

Лиана Эльвировна Бурангулова, ассистент кафедры анатомии человека, ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2357-781X>; e-mail: burangulova_liana@mail.ru

Author information:

Daria A. Sharafutdinova, attending physician of patients, Pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution Republican Clinical Children's Hospital of the Republic of Bashkortostan; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6284-2794>; e-mail: Lyashkevich-dasha97@mail.ru

Radik F. Gatiyatullin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2914-8290>; e-mail: radikfidagi@mail.ru

Diana S. Valeeva, Deputy Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution Republican Clinical Children's Hospital of the Republic Bashkortostan; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4421-0005>; e-mail: valeevads@doctorr.ru

Ekaterina A. Bogomolova, 6th year Student of the Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1764-6599>; e-mail: bogomolova.ekaterina.2000@gmail.com

Rita R. Gafurova, Postgraduate student, assistant at the Department of Faculty Pediatrics with courses in Pediatrics, Neonatology and the IDPO Simulation Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: 0000-0001-9077-9780; e-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru

Liana E. Burangulova, assistant at the Department of Anatomy, 1th year resident, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2357-781X>; e-mail: burangulova_liana@mail.ru

Эльвира Расилевна Магафурова, заведующая пульмонологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница»;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1246-8235>; e-mail: prettyelviras@gmail.com

Elvira R. Magafurova, Head of the Pulmology Department, State Budgetary Healthcare Institution Republican Clinical Children's Hospital of the Republic of Bashkortostan; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1246-8235>; e-mail: prettyelviras@gmail.com

*Поступила 16.10.2023
Принята к печати 29.02.2024*

*Received October 10, 2023
Accepted February 29, 2024*

УДК 616.24-008.811.6-036.12:616-008.64-036.12]616-073.432.19

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-123-133

ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Т.В.Сычёва, Ю.М.Перельман

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) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются двумя часто сочетающимися в клинической практике заболеваниями. Трудность их дифференциальной диагностики связана с общностью факторов риска, неблагоприятным коморбидным фоном, неспецифичностью симптомов. Сосуществование ХОБЛ и ХСН может существенно влиять на прогноз обоих заболеваний вследствие взаимного отягощения. Оценка структурно-функционального состояния сердца у больных ХОБЛ необходима для выявления сердечно-сосудистых осложнений на ранней стадии развития заболевания, улучшения прогноза и снижения смертности. **Цель:** обзор последних мировых литературных данных о возможностях диагностики сердечной недостаточности при ХОБЛ. **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.** В литературном обзоре рассмотрены современные методы лабораторной диагностики и медицинской визуализации, используемые для выявления сердечной недостаточности, которые позволяют избежать серьезных осложнений. В первую очередь, это трансторакальная эхокардиография как наиболее доступный и экономически выгодный метод, играющий на сегодняшний день определяющую роль в диагностике и мониторинге сердечной недостаточности. **Заключение.** Сердечная недостаточность – тема большого количества публикаций с подробным описанием лабораторных и инструментальных методик, включая последние достижения магнитно-резонансной и компьютерной томографии. Традиционная трансторакальная эхокардиография сохраняет роль «золотого стандарта» как в диагностической, так и в прогностической оценке изменений, характерных для сердечной недостаточности.

Ключевые слова: эхокардиография, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, натрийуретический пептид, диастолическая дисфункция, фракция выброса, легочная гипертензия, сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

DIAGNOSIS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T.V.Sytcheva, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure (CHF) frequently co-occur in clinical practice, presenting challenges in differential diagnosis due to shared risk factors, an adverse comorbid landscape, and nonspecific symptoms. The coexistence of COPD and CHF significantly affects the prognosis for both conditions because of their mutual exacerbation. Evaluating the heart's structural and functional status in COPD patients is essential for early identification of cardiovascular complications, thereby improving prognosis and reducing mortality. **Aim.** To review the latest global literature on diagnosing heart failure in COPD patients. **Materials and methods.** This review compiles data from literature sources, primarily from the last five years, sourced from PubMed and eLibrary, in-

Контактная информация

Татьяна Васильевна Сычёва, врач ультразвуковой диагностики, аспирант, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: sycheva007@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Tatyana V. Sycheva, Postgraduate Student, Ultrasonographer, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: sycheva007@mail.ru

Для цитирования:

Сычёва Т.В., Перельман Ю.М. Диагностика сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.123–133. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-123-133

For citation:

Sytcheva T.V., Perelman J.M. Diagnosis of heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):123–133 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-123-133

incorporating older publications as necessary. **Results.** The review discusses current laboratory diagnostics and medical imaging techniques for identifying heart failure, crucial for preventing severe complications. Primarily, transthoracic echocardiography stands out as the most accessible and cost-effective method, playing a pivotal role in diagnosing and monitoring heart failure today. **Conclusion.** Heart failure is a subject of extensive publication with a detailed description of laboratory and instrumental methods, including the latest advances in magnetic resonance and computed tomography. Transthoracic echocardiography continues to be the "gold standard" in both the diagnostic and prognostic assessment of heart failure-related changes.

Key words: echocardiography, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, natriuretic peptide, diastolic dysfunction, ejection fraction, pulmonary hypertension, heart failure with preserved ejection fraction.

Проблема сердечной недостаточности при ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) являются двумя часто встречающимися в клинической практике заболеваниями. ХОБЛ развивается в большинстве случаев после 40 лет, и нередко к этому времени у пациента появляется сопутствующая патология. ХСН при исследованиях ХОБЛ обычно выявляется примерно у 20% пациентов [1], хотя в исследовании Н.А. Кароли и соавт. [2] среди обследованных пациентов с ХОБЛ признаки недостаточности кровообращения отмечены у 36,2%. В свою очередь, данные о распространенности ХОБЛ у пациентов с ХСН варьируют от 10% до 20% [1], и цифры выше у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), чем со сниженной фракцией выброса.

Несмотря на то, что ХОБЛ и ХСН могут проявляться схожими симптомами, в первую очередь, одышкой и снижением толерантности к физической нагрузке, следует помнить, что они являются разными заболеваниями, хотя и могут протекать одновременно у одного и того же больного. Тесная связь между ними определяется такими факторами как курение, возраст, гипоксемия, системное воспаление, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция и рядом других. Отмечено, что возраст, пол, наличие диабета и гиперлипидемии были значимыми предикторами сердечной дисфункции у пациентов с ХОБЛ [3]. Накоплено достаточно доказательств того, что ХОБЛ и ХСН связаны с вялотекущим системным воспалением [4, 5]. Воспаление, вызванное сопутствующими заболеваниями, является критическим элементом патофизиологии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса [6]. Необходимо учитывать, что сердечно-сосудистые осложнения могут возникать и как побочные эффекты лекарств, применяемых при ХОБЛ и, в свою очередь, лекарства, используемые для лечения ХСН, в частности, бета-адреноблокаторы, могут привести к ухудшению симптомов ХОБЛ [7].

Сосуществование ХОБЛ и ХСН может существенно влиять на прогноз обоих заболеваний как вследствие общих факторов риска, так и вследствие усугубления тяжести сопутствующей патологии. Понимание связи между ХОБЛ и ХСН имеет важное значение для выбора терапевтической тактики и учета побочных действий лекарственных препаратов.

Сложность дифференциальной диагностики дан-

ных состояний состоит в том, что ХОБЛ даже в отсутствие сосуществующей ХСН различного генеза может сопровождаться развитием правожелудочковой, а со временем и левожелудочковой недостаточности. Современные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ, несмотря на наличие сведений о важности дифференциальной диагностики заболевания с ХСН, не содержат конкретных указаний по инструментам оценки и скрининга сердечно-сосудистых заболеваний среди этих пациентов [8, 9]. В свою очередь, имеющиеся прогнозные модели сердечно-сосудистого риска не включают в алгоритмы наличие ХОБЛ как фактора риска развития ХСН [10]. Оценка структурно-функционального состояния сердца у больных ХОБЛ необходима для выявления сердечно-сосудистых осложнений на ранней стадии развития заболевания с целью улучшения прогноза и снижения смертности [11].

Натрийуретические пептиды В-типа

Чувствительным индикатором ХСН у пациентов с ХОБЛ могут служить уровни в плазме крови натрийуретического пептида В-типа (BNP) и N-концевого фрагмента натрийуретического пептида про-В-типа (NT-proBNP) [12, 13]. Оба соединения происходят из proBNP – прогормона, вырабатываемого миоцитами предсердий и желудочков. Натрийуретические пептиды играют решающую роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза. Среди их свойств — вазодилатация, натрийурез, диурез и ингибирование ремоделирования сердца. Они высвобождаются миокардом в ответ на повышенное напряжение стенки и повышаются у пациентов с ХСН. По данным недавнего метаанализа, в группах населения с высоким риском скрининг натрийуретического пептида обеспечивает точную диагностику систолической дисфункции левого желудочка [14].

Пороговым значением BNP для верификации ХСН принят уровень свыше 100 пг/мл. У пациентов с ХОБЛ значения BNP в диапазоне от 100 до 500 пг/мл могут быть связаны с легочным сердцем, формирующейся недостаточностью левого желудочка или их сочетанием. Значение BNP свыше 500 пг/мл может свидетельствовать о тяжелой ХСН или развитии острой сердечной недостаточности у пациентов с ХОБЛ [12]. В настоящее время рекомендуется использовать NT-proBNP, поскольку он обладает большей чувствитель-

ностью и более стабилен во времени. Для NT-proBNP пороговыми значениями для исключения ХСН приняты <300 пг/мл, для выявления обострения ХОБЛ, ассоциированного с левожелудочковой недостаточностью >450 пг/мл для пациентов <50 лет и >900 пг/мл для лиц старше 50 лет [12].

Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) рекомендует направлять на трансторакальную эхокардиографию и обследование у специалиста, если уровень NT-proBNP превышает 400 пг/мл [13]. Человеку с уровнем BNP > 400 пг/мл или NT-proBNP > 2000 пг/мл рекомендуется пройти эхокардиографию в течение двух недель или в течение шести недель для пациентов, у которых значения BNP находятся между 100 и 400 пг/мл или NT-proBNP от 400 до 2000 пг/мл [13].

Магнитно-резонансная томография

Диагноз ХСН основан на выявлении нарушения выброса крови желудочками в систолу или их аномального наполнения, несмотря на повышенное давление наполнения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и сосудов является общепринятым эталонным стандартом для измерения объемов ЛЖ и фракции выброса и является мощным инструментом для выявления или исключения ХСН у стабильных пациентов с ХОБЛ легкой и средней степени тяжести [12]. В последнее время ряд исследований сосредоточен на неинвазивной оценке легочной гипертензии (ЛГ) и функции правого желудочка (ПЖ) с помощью МРТ сердца, позволяющей рассчитывать среднее давление в легочной артерии путем определения индекса массы ПЖ и изменения площади легочной артерии [15]. Масса правого желудочка, деленная на его конечно-диастолический объем, выше у пациентов с ХОБЛ и ХСН, чем у пациентов без сопутствующей ХСН.

Развитие четырехмерной магнитно-резонансной томографии сердечно-сосудистой системы (4D Flow CMR) обеспечило в настоящее время уникальную комплексную характеристику сердечно-сосудистого кровотока *in vivo* посредством его измерения во всех трех пространственных направлениях на протяжении сердечного цикла (3D + время = 4D). Недавно предложено раннее выявление диастолической дисфункции ЛЖ с помощью определения взаимодействия жидкости с тканями и завихрений потоков с предпосылкой, что изменения в области желудочкового кровотока будут обнаруживаться раньше, чем ригидность тканей. По данным M. Schäfer et al. [16], диастолическая завихренность, полученная с помощью 4D-Flow CMR, снижается у пациентов с легкой и умеренной ХОБЛ и отсутствием или начальными признаками диастолической дисфункции ЛЖ, что подразумевает возможность выявления ранних нарушений кровотока в ЛЖ, предшествующих более очевидным механическим изменениям (т.е., ригидности и дилатации). Снижение завихренности потока в ЛЖ, по-видимому, обуслов-

лено изменениями в легочной ткани, вызванными ХОБЛ, и параллельной дисфункцией ПЖ.

Эхокардиография

Эхокардиография является неинвазивным, стандартизированным, информативным методом исследования сердца [17]. Несмотря на то, что эхокардиография является золотым стандартом диагностики ХСН, эффективность ее применения может быть ограничена у пациентов с ХОБЛ при ожирении или при сужении эхокардиографического окна из-за гиперинфляции легких. С помощью метода трансторакальной ЭхоКГ оценивают состояние сердечной мышцы и камер сердца для выявления гипертрофии и дилатации, диагностики патологии миокарда и клапанного аппарата, нарушений гемодинамики. Для характеристики функции ЛЖ и ПЖ используют различные режимы эхокардиографии, включая М-режим, двумерную (2D) эхокардиографию, традиционную доплеровскую визуализацию потока, тканевую доплеровскую визуализацию (TDI) и эхокардиографию с отслеживанием спектров (STE) для оценки глобальной деформации желудочков.

Учитывая раннее вовлечение в патологический процесс при ХОБЛ малого круга кровообращения, следует особое внимание уделить диагностике формирующейся легочной гипертензии, предшествующей развитию правожелудочковой недостаточности.

Диагностика легочной гипертензии

Диагностика ЛГ основывается на поэтапной оценке клинической вероятности данного состояния и подтверждается катетеризацией правых отделов сердца и легочной артерии [18]. В соответствии с недавно обновленными рекомендациями ESC/ERS, диагноз прекапиллярной ЛГ устанавливается при среднем давлении в легочной артерии (срДЛА) более 20 мм рт.ст. и повышении легочного сосудистого сопротивления свыше 2 ед. Вуда при условии нормального давления наполнения левых отделов сердца (давление заклинивания легочных капилляров 15 мм рт. ст.), измеренных в покое при катетеризации правых отделов сердца [19,20]. Посткапиллярная легочная гипертензия констатируется при давлении заклинивания свыше 15 мм рт. ст. В отечественных клинических рекомендациях пороговым значением для диагностики ЛГ принято срДЛА ≥ 25 мм рт. ст. [21].

Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейское респираторное общество (ERS) в рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ предлагают рассматривать эхокардиографию (ЭхоКГ) как метод скрининга для верификации данной патологии [19]. Доплеровская ЭхоКГ позволяет оценить среднее давление в легочной артерии (срДЛА) по максимальной скорости трикуспидальной регургитации, времени ускорения скорости потока в выносящем тракте правого желудочка и скорости ранней легочной регургитации, а также предлагает непрямую оценку легочной регургитации с помощью двумерных измерений сосу-

дов и сердца [22]. Ультразвуковое исследование сердца позволяет также решить главную задачу для определения дальнейшей терапевтической тактики: установить, на каком уровне отмечается поражение – либо это артерии малого круга кровообращения и речь идет о прекапиллярной ЛГ, либо это посткапиллярная ЛГ с первичным повышением давления в левых отделах сердца и легочных венах.

ЭхоКГ остается единственным неинвазивным скрининговым методом, позволяющим оценить давление в легочной артерии у пациентов с подозрением на ЛГ [21]. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) эквивалентно систолическому давлению в ПЖ при отсутствии стеноза легочной артерии. Его оценка основана на измерении в режиме постоянно-волнового доплера пиковой скорости струи трикуспидальной регургитации и градиента давления трикуспидальной регургитации с учетом неинвазивных оценок давления в правом предсердии путем измерения диаметра нижней полой вены и его изменения в зависимости от фаз дыхания. Эхокардиографическим критерием ЛГ считают повышение СДЛА ≥ 35 мм рт.ст. [3, 22]. Однако, учитывая неточности оценки давления в правом предсердии и увеличение погрешностей измерения при использовании производных параметров, в настоящее время для определения эхокардиографической вероятности ЛГ рекомендуют в качестве ключевой переменной использовать значение пиковой скорости трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с [19, 23].

Для определения вероятности диагноза ЛГ необходимо выявление дополнительных эхокардиографических признаков перегрузки и/или дисфункции ПЖ, характеризующих соотношение размеров ПЖ и ЛЖ, межжелудочковую перегородку, скорость кровотока из ПЖ, диаметр легочной артерии и нижней полой вены, площадь правого предсердия. Промежуточная или даже низкая вероятность ЛГ на основе скорости трикуспидальной регургитации становится более высокой при наличии двух косвенных признаков [19, 24]. К ним относятся: соотношение базального диаметра/площади ПЖ/ЛЖ $> 1,0$; уплощение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентриситета левого желудочка $> 1,1$ в систолу и/или диастолу); соотношение TAPSE/СДЛА $< 0,55$ мм/мм рт.ст.; время ускорения выносящего тракта правого желудочка < 105 мс и/или зубчатый паттерн потока (notching) при измерении в режиме импульсно-волнового доплера из парастернальной позиции по короткой оси; ранняя диастолическая скорость легочной регургитации $> 2,2$ м/с; диаметр легочной артерии больше диаметра корня аорты (> 25 мм); диаметр нижней полой вены > 21 мм со сниженным коллабированием на вдохе ($< 50\%$ при форсированном вдохе через нос или $< 20\%$ при спокойном вдохе); площадь правого предсердия в конце систолы > 18 см² [19].

Среднее давление в легочной артерии (срДЛА) методом доплерографии определяют по спектру кровотока,

измеренного на уровне ее клапанов в режиме импульсно-волнового доплера (PW-доплер). Существуют различные формулы для расчета срДЛА. Наиболее распространен метод Китабатаке, в соответствии с которым рассчитывают АсТ/ЕТ, где АсТ – время ускорения кровотока в легочной артерии (мс); ЕТ – общая длительность кровотока в легочной артерии (мс). Полученное соотношение подставляют в специальную номограмму и рассчитывают срДЛА [25].

Диагностика правожелудочковой недостаточности

В рекомендациях по эхокардиографической оценке правых отделов сердца у взрослых Американского общества по эхокардиографии содержится требование исследовать правую часть сердца с использованием нескольких акустических окон, а заключение должно быть основано на качественных и количественных параметрах, которые включают измерение размера ПЖ, правого предсердия, систолической функции ПЖ и СДЛА [22]. Во многих случаях показаны дополнительные измерения, такие как диастолическое давление в легочной артерии. Для определения размера ПЖ вычисляют длину в четырехкамерном сечении из апикального подхода на уровне базальных и средних отделов [26]. Для оценки систолической функции ПЖ обычно используют измерение фракционного изменения его площади, амплитуды систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и продольной пиковой систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (S') [27]. Количественными критериями систолической дисфункции ПЖ служат уменьшение фракционного изменения его площади $< 35\%$, снижение TAPSE < 17 мм и $S' < 10$ см/с [22].

Для оценки глобальной сократительной функции ПЖ используют индекс работоспособности миокарда (MPI) или индекс Tei [28] – негеометрический индекс, который не зависит от пред- и постнагрузки. Его вычисляют на основании трех временных интервалов: времени изоволюмического сокращения ПЖ (IVCT), времени изоволюмического расслабления ПЖ (IVRT) и времени изгнания из ПЖ (ЕТ) по формуле: $MPI = (IVRT + IVCT) / ET$. Он показывает важные периоды деятельности ПЖ (систолическое сокращение, изгнание и диастолическое расслабление), выполним даже у пациентов с плохой визуализацией и точно характеризует функцию ПЖ, несмотря на сложное строение данной камеры сердца. Критерием систолической дисфункции ПЖ служит значение MPI при пульсовой доплерографии $> 0,40$, при тканевой доплерографии $> 0,55$ [22].

Важное значение имеет определение правожелудочково-артериального сопряжения как критерия развития правожелудочковой недостаточности, одним из основных показателей которого является отношение TAPSE к срДЛА. С помощью методики спекл-трекинга оценивают глобальную продольную деформацию (RV-GLS) и деформацию свободной стенки ПЖ (RV-fwLS)

в комбинации со срДЛА [27]. RV-GLS является хорошо зарекомендовавшим себя инструментом для выявления ранней дисфункции ПЖ с пороговым значением $<20\%$ [3].

В доплеровском режиме определяют параметры транстрикуспидального кровотока: пиковую скорость раннего диастолического потока (E_t), потока предсердной систолы (A_t), их отношение (E_t/A_t). При проведении импульсно-волновой тканевой доплерометрии измеряют скорости систолического ($s't$), раннего ($e't$) и позднего ($a't$) диастолического движения стенки ПЖ в районе кольца трикуспидального клапана, а также отношение $e't/a't$ в указанном сегменте. Наиболее подтвержденными критериями диастолической дисфункции ПЖ считаются отклонение значений отношения $E_t/A_t < 0,8$ или $> 2,1$, увеличение отношения $E_t/e't \geq 6$, уменьшение времени замедления раннего диастолического потока < 120 мс [22].

Диагностика левожелудочковой недостаточности

Субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ может возникать у пациентов с ХОБЛ, несмотря на нормальную фракцию выброса. STE — это метод, который предоставляет дополнительную информацию для детальной оценки тонких изменений сократимости миокарда ЛЖ, которые в значительной степени связаны с тяжестью заболевания у пациентов с ХОБЛ. В национальных клинических рекомендациях для диагностики ХСН рекомендуется использовать ультразвуковой метод дисков (модифицированный метод Симпсона) с определением объемов ЛЖ в четырехкамерной и двухкамерной позициях для расчета фракции выброса левого желудочка, а при пограничных значениях фракции выброса или при визуализации $< 80\%$ эндокарда левого желудочка — использование контрастных веществ и трехмерной эхокардиографии [29].

Субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ может возникать у пациентов с ХОБЛ, несмотря на нормальную фракцию выброса [30]. Помимо фракции выброса к показателям систолической функции ЛЖ относятся скорость систолического движения основания левого желудочка, измеренная с помощью тканевого доплеровского исследования, амплитуда смещения атриоventрикулярной плоскости, индекс нарушения локальной сократимости левого желудочка, однако их редко используют в клинической практике [29].

Пациентам с высоким риском развития ХСН, особенно при использовании вмешательств с потенциальным кардиотоксическим действием, рекомендована оценка показателя глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain, GLS), который отражает относительное укорочение миокарда ЛЖ по длинной оси от конца диастолы до конца систолы. Данный показатель характеризуется большей чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с фракцией выброса для выявления ранних (субклинических) изменений систолической функции ЛЖ [31].

К маркерам доклинического поражения миокарда у пациентов с ХОБЛ следует отнести наличие патологических паттернов на уровне базальных и медиальных отделов левого желудочка, выявленных с помощью спекл-трекинг эхокардиографии с использованием расчетов оценки сократительной активности миокарда на различных уровнях [32]. Спекл-трекинг эхокардиография предоставляет дополнительную информацию для детальной оценки тонких изменений сократимости миокарда ЛЖ, которые в значительной степени связаны с тяжестью заболевания у пациентов с ХОБЛ [30].

Поскольку в большинстве случаев ХСН с сохраненной фракцией выброса имеется нарушение диастолической функции левого желудочка, ее тщательная оценка может быть рекомендована всем пациентам с ХОБЛ. В настоящее время считается, что, помимо влияния общих факторов риска развития ХСН и ХОБЛ, патофизиология диастолической дисфункции ЛЖ при ХОБЛ опосредована главным образом гиперинфляцией легких и взаимозависимостью желудочков из-за увеличения постнагрузки на ПЖ [33]. При диагностике, в первую очередь, следует ориентироваться на соотношение скоростей наполнения левого желудочка в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A), соотношение скорости раннего диастолического наполнения и усредненной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу ($E/e' > 14$), индексированный объем левого предсердия (> 34 мл/м²) и максимальную скорость трикуспидальной регургитации ($> 2,8$ м/с), отражающую степень повышения давления в легочной артерии. Наличие более двух критериев позволяет говорить о наличии диастолической дисфункции. Если имеются только 2 критерия, то результат признается неопределенным. Если устанавливается менее 2 критериев, диастолическая функция признается нормальной.

N. Chan et al. [34] отмечают, что традиционные алгоритмы оценки диастолической функции и оценки давления наполнения ЛЖ, рекомендованные Американским обществом эхокардиографии и Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации [35], не применимы к пациентам с фоновыми кардиомиопатиями, значительными пороками клапанов, нарушениями проводимости, аритмиями, водителями ритма и трансплантатами сердца, которые изменяют соотношение между обычными показателями диастолической функции и давлением наполнения ЛЖ. В таких случаях требуется использование дополнительных доплеровских индексов, таких как время изоволюмического расслабления, время митрального замедления и анализ легочного венозного кровотока.

Прогнозирование ХСН и течения ХОБЛ

ХСН и ХОБЛ взаимно отягощают друг друга, что определяет высокую клиническую значимость разработки прогнозных моделей на основе количественных критериев сердечной недостаточности. Так, показано,

что у пациентов с тяжелой ХОБЛ дисфункция правого желудочка является одним из независимых предикторов выживаемости наряду с нарушением функции внешнего дыхания и снижением парциального давления кислорода в артериальной крови [36]. По данным G. Armentaro et al. [37], даже у пациентов с легкой формой ХОБЛ существует связь между дисфункцией правых отделов сердца и риском развития сердечно-сосудистых событий (нефатальные ишемический инсульт, инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация и сердечно-сосудистая смерть), подтвержденная моделью многомерного анализа. У пациентов с TAPSE ≥ 20 мм количество событий составило 4,2 на 100 пациенто-лет, в то время как при TAPSE < 20 мм только 1,9 событий ($p < 0,0001$).

По данным S.A. Nasir et al. [15], индекс работоспособности миокарда ПЖ и базальный стрейн ПЖ в наибольшей степени отличались у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами и могут быть использованы в качестве предикторов клинического ухудшения и легочной гипертензии. В другом исследовании независимыми клиническими предикторами скрытой ХСН с сохраненной фракцией выброса установлены индекс объема правого предсердия, диаметр ПЖ из парастернального доступа и E/A правого желудочка $> 0,75$ [38].

R.A. Faria et al. [39] нашли, что дилатация ПЖ (увеличение базального диастолического диаметра свыше 35 мм) связана с неблагоприятными прогностическими маркерами при ХОБЛ, такими как ухудшение толерантности к физической нагрузке и учащение обострений,

в связи с чем эхокардиограмма может быть полезным инструментом для выявления пациентов, которым необходимы более интенсивные терапевтические стратегии для контроля развития заболевания.

Заключение

Сердечная недостаточность является важной вехой в естественном постоянно ухудшающемся течении ХОБЛ. Ее своевременная диагностика во многом определяет успех контроля над заболеванием и требует комплексной оценки сердечно-сосудистой системы. Данные литературы свидетельствуют о необходимости проводить скрининговую эхокардиографию всем пациентам с ХОБЛ, независимо от стадии заболевания. Учитывая определяющую роль ХСН, наряду с дыхательной недостаточностью, в неблагоприятном прогнозе течения ХОБЛ, востребована разработка прогностических моделей на основе определения информативных предикторов право- и левожелудочковой недостаточности.

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. Pellicori P., Cleland J.G.F., Clark A.L. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: A breathless conspiracy // *Cardiol. Clin.* 2022. Vol.40, №2. P.171–182. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.005>.
2. Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* 2016. Т.26, №1. С.38–45. EDN: WAMYR. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45>
3. Mohammed R.A., Mohamed L.A., Abdelsalam E.M., Maghraby H.M., Elkenany N.M., Nabawi O.E., Sultan I. Assessment of cardiac dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A cross-sectional study // *Cureus.* 2023. Vol.15, №5. Article number: e39629. <https://doi.org/10.7759/cureus.39629>
4. Sharma K., Kass D.A. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies // *Circ. Res.* 2014. Vol. 115, №1. P. 79–96. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.302922>
5. Tasha T., Desai A., Bajgain A., Ali A., Dutta C., Pasha K., Paul S., Abbas M.S., Nassar S.T., Mohammed L. A literature review on the coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure // *Cureus.* 2023. Vol.15, №10. Article number: e47895. <https://doi.org/10.7759/cureus.47895>
6. Daou D., Gillette T.G., Hill J.A. Inflammatory mechanisms in heart failure with preserved ejection fraction // *Physiology (Bethesda).* 2023. Vol.38, №5. P.217–230. <https://doi.org/10.1152/physiol.00004.2023>
7. Farland M.Z., Peters C.J., Williams J.D., Bielak K.M., Heide R.E., Ray S.M. β -blocker use and incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // *Ann. Pharmacother.* 2013. Vol.47, №5. P.651–656. <https://doi.org/10.1345/aph.1R600>
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. 2024 Report. URL: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Пульмонология.* 2022. Т.32, №3. С.356–392. EDN: ANYVUN. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>
10. Khanji M.Y., Bicalho V.V., van Waardhuizen C.N., Ferket B.S., Petersen S.E., Hunink M.G. Cardiovascular risk

assessment: A systematic review of guidelines // *Ann. Intern. Med.* 2016. Vol.165, №10. P.713–722. <https://doi.org/10.7326/M16-1110>

11. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018. Vol.12. Article number: 1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>

12. Zeng Q., Jiang S. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure // *J. Thorac. Dis.* 2012. Vol.4, №3. P.310–315. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2012.01.09>

13. Taylor C.J., Moore J., O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018 // *Br. J. Gen. Pract.* 2019. Vol.69, №682. P. 265–266. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X702665>

14. Goyder C.R., Roalfe A.K., Jones N.R., Taylor K.S., Plumtre C.D., James O., Fanshawe T.R., Hobbs F.D.R., Taylor C.J. Diagnostic accuracy of natriuretic peptide screening for left ventricular systolic dysfunction in the community: systematic review and meta-analysis // *ESC Heart Fail.* 2023. Vol.10, №3. P.1643–1655. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14314>

15. Nasir S.A., Singh S., Fotedar M., Chaudhari S.K., Sethi K.K. Echocardiographic evaluation of right ventricular function and its role in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease // *J. Cardiovasc. Echogr.* 2020. Vol.30, №3. P.125–130. https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_10_20

16. Schäfer M., Humphries S., Stenmark K.R., Kheyfets V.O., Buckner J.K., Hunter K.S., Fenster B.E. 4D-flow cardiac magnetic resonance-derived vorticity is sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018. Vol.19, №4. P.415–424. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex069>

17. Алехин М.Н., Бартош-Зеленая С.Ю., Берестень Н.Ф., Бощенко А.А., Врублевский А.В., Глазун Л.О., Кузнецов В.А., Митьков В.В., Митькова М.Д., Нарциссова Г.П., Неласов Н.Ю., Новиков В.И., Павлюкова Е.Н., Пестовская О.Р., Рыбакова М.К., Саидова М.А., Сандриков В.А., Седов В.П., Скидан В.И., Чернов М.Ю. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД) // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2021. №2. С.63–79. EDN: MUCMFC. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-2-63-79>

18. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R., Gopalan D., Khanna D., Manes A., Oudiz R., Satoh T., Torres F., Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol.53, №1. Article number: 1801904. <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>

19. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachieri J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.* 2022. Vol.43, №38. P.3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

20. Lechartier B., Kularatne M., Jaïs X., Humbert M., Montani D. Updated hemodynamic definition and classification of pulmonary hypertension // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2023. Vol.44, №6. P.721–727. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770115>

21. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., Волков А.В., Веселова Т.Н., Галявич А.С., Гончарова Н.С., Горбачевский С.В., Данилов Н.М., Еременко А.А., Мартынюк Т.В., Моисеева О.М., Саидова М.А., Сергиенко В.Б., Симакова М.А., Стукалова О.В., Чазова И.Е., Чернявский А.М., Шалаев С.В., Шмальц А.А., Царева Н.А. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал.* 2021. Т.26, №12. С.198–267. EDN: ВХКВТО. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>

22. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. Vol.23, №7. P.685–713; quiz 786–788. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>

23. D'Alto M., Di Maio M., Romeo E., Argiento P., Blasi E., Di Vilio A., Rea G., D'Andrea A., Golino P., Naeije R. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study // *Eur. Respir. J.* 2022. Vol.60, №2. Article number: 2102548. doi: 10.1183/13993003.02548-2021

24. Николаева Е.А., Мартынюк Т.В. Новые диагностические критерии легочной артериальной гипертензии: за и против // *Системные гипертензии.* 2023. Т.20, №2. С.21–27. EDN: MDEHUS. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-21-27>

25. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mishima M., Uematsu M., Shimazu T., Hori M., Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // *Circulation.* 1983.

Vol.68, №2. P.302–309. <https://doi.org/10.1161/01.cir.68.2.302>

26. Сумин А.Н., Архипов О.Г. Маркёры диастолической дисфункции правого желудочка у больных с лёгочной гипертензией // Клиническая медицина. 2018. Т.96, №1. С.30–37. EDN: YURDXW. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-1-30-37>

27. Исламова М.Р., Лазарев П.В., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Значение дисфункции правого желудочка, правожелудочково-артериального сопряжения при хронической сердечной недостаточности: роль эхокардиографии // Кардиология. 2018. Т.58, №5. С.82–90. EDN: XNJCKD. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10124>

28. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function // J. Cardiol. 1995. Vol.26, №2. P.135–136.

29. Хроническая сердечная недостаточность: клинические рекомендации. М.: МЗ РФ, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1

30. Cengiz Elçioğlu B., Kamat S., Yurdakul S., Şahin Ş.T., Sarper A., Yıldız P., Aytakin S. Assessment of subclinical left ventricular systolic dysfunction and structural changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Intern. Med. J. 2022. Vol.52, №10. P.1791–1798. <https://doi.org/10.1111/imj.15424>

31. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А., Гендлин Г.Е., Глезер М.Г., Готье С.В., Довженко Т.В., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г., Перепеч Н.Б., Тарловская Е.И., Чесникова А.И., Шевченко А.О., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Галявич А.С., Гиляревский С.Р., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Лопатин Ю.М., Ситникова М.Ю., Скибицкий В.В., Шляхто Е.В. Клинические рекомендации РК. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. 2018. Т.58, №6S. С.8–158. EDN: XUARED. <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>

32. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Шапкина Е.Ю., Кондрашова Е.А., Кондрашов Д.В. ХОБЛ и доклинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы // Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2021. Т.2, №2. С.70–79. EDN: BIEKCD. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-70-79>

33. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S., Di Maria G., Donner C.F., Izquierdo J.L., Roche N., Similowski T., Watz H., Worth H., Miravittles M. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD // Respir. Med. 2015. Vol.109, №7. P.785–802. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.010>

34. Chan N., Wang T.K.M., Anthony C., Hassan O.A., Chetrit M., Dillenbeck A., Smiseth O.A., Nagueh S.F., Klein A.L. Echocardiographic evaluation of diastolic function in special populations // Am. J. Cardiol. 2023. Vol.202. P.131–143. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.05.032>

35. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2016. Vol.29, №4. P.277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

36. Burgess M.I., Mogulkoc N., Bright-Thomas R.J., Bishop P., Egan J.J., Ray S.G. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2002. Vol.15, №6. P.633–649. <https://doi.org/10.1067/mje.2002.118526>

37. Armentaro G., Pelaia C., Cassano V., Miceli S., Maio R., Perticone M., Pastori D., Pignatelli P., Andreozzi F., Violi F., Sesti G., Sciacqua A. Association between right ventricular dysfunction and adverse cardiac events in mild COPD patients // Eur. J. Clin. Invest. 2023. Vol.53, №2. Article number: e13887. <https://doi.org/10.1111/eci.13887>

38. Cherneva Z., Valev D., Youroukova V., Cherneva R. Left ventricular diastolic dysfunction in non-severe chronic obstructive pulmonary disease - a step forward in cardiovascular comorbidity // PLoS One. 2021. Vol.16, №3. Article number: e0247940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247940>

39. Faria R.A., Goulart C.L., Santos P.B., Marinho R.S., Firmino S.M., Rizzatti F.P.G., Mendes R.G., Borghi-Silva A., Roscani M.G. Association of right ventricle diastolic diameter with pulmonary function, exercise tolerance and exacerbation period in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective study // Heart Lung. 2022. Vol.55. P. 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.04.003>

REFERENCES

1. Pellicori P., Cleland J.G.F., Clark A.L. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: A breathless conspiracy. *Cardiol. Clin.* 2022; 40(2):171-182. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2021.12.005>

2. Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. [Different origins of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya* 2016; 26(1):38-45 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-38-45>

3. Mohammed R.A., Mohamed L.A., Abdelsalam E.M., Maghraby H.M., Elkenany N.M., Nabawi O.E., Sultan I. Assessment of cardiac dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A cross-sectional study.

Cureus 2023; 15(5): e39629. <https://doi.org/10.7759/cureus.39629>

4. Sharma K., Kass D.A. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. *Circ. Res.* 2014; 115(1):79-96. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.302922>

5. Tasha T., Desai A., Bajgain A., Ali A., Dutta C., Pasha K., Paul S., Abbas M.S., Nassar S.T., Mohammed L. A literature review on the coexisting chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. *Cureus* 2023; 15(10): e47895. <https://doi.org/10.7759/cureus.47895>

6. Daou D., Gillette T.G., Hill J.A. Inflammatory mechanisms in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiology (Bethesda)* 2023; 38(5): 217-230. <https://doi.org/10.1152/physiol.00004.2023>

7. Farland M.Z., Peters C.J., Williams J.D., Bielak K.M., Heide R.E., Ray S.M. β -blocker use and incidence of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann. Pharmacother.* 2013; 47(5): 651-656. <https://doi.org/10.1345/aph.1R600>

8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>

9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya* 2022; 32(3):356-392 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>

10. Khanji M.Y., Bicalho V.V., van Waardhuizen C.N., Ferket B.S., Petersen S.E., Hunink M.G. Cardiovascular risk assessment: A systematic review of guidelines. *Ann. Intern. Med.* 2016; 165(10):713-722. <https://doi.org/10.7326/M16-1110>

11. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465817750524. <https://doi.org/10.1177/1753465817750524>

12. Zeng Q., Jiang S. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J. Thorac. Dis.* 2012; 4(3):310-315. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2012.01.09>

13. Taylor C.J., Moore J., O'Flynn N. Diagnosis and management of chronic heart failure: NICE guideline update 2018. *Br. J. Gen. Pract.* 2019; 69(682):265-266. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X702665>

14. Goyder C.R., Roalfe A.K., Jones N.R., Taylor K.S., Plumtre C.D., James O., Fanshawe T.R., Hobbs F.D.R., Taylor C.J. Diagnostic accuracy of natriuretic peptide screening for left ventricular systolic dysfunction in the community: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2023; 10(3):1643-1655. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14314>

15. Nasir S.A., Singh S., Fotedar M., Chaudhari S.K., Sethi K.K. Echocardiographic evaluation of right ventricular function and its role in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiovasc. Echogr.* 2020; 30(3):125-130. https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_10_20

16. Schäfer M., Humphries S., Stenmark K.R., Kheyfets V.O., Buckner J.K., Hunter K.S., Fenster B.E. 4D-flow cardiac magnetic resonance-derived vorticity is sensitive marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2018; 19(4):415-424. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex069>

17. Alekhin M.N., Bartosh-Zelenaya S.Yu., Beresten N.F., Boshchenko A.A., Vrublevskiy A.V., Glazun L.O., Kuznetsov V.A., Mitkov V.V., Mitkova M.D., Nartsissova G.P., Nelasov N.Yu., Novikov V.I., Pavlyukova E.N., Pestovskaya O.R., Rybakova M.K., Saidova M.A., Sandrikov V.A., Sedov V.P., Skidan V.I., Chernov M.Yu. [Standardization of transthoracic echocardiography in adults: an expert consensus statement from the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM) and the Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics (RASFD)]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics* 2021; (2):63-79 (in Russian). <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-2-63-79>

18. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R., Gopalan D., Khanna D., Manes A., Oudiz R., Satoh T., Torres F., Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53(1): 1801904. <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>

19. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachieri J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2022; 43(38):3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

20. Lechartier B., Kularatne M., Jaïs X., Humbert M., Montani D. Updated hemodynamic definition and classification of pulmonary hypertension. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 44(6):721-727. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770115>

21. Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., Volkov A.V., Veselova T.N., Galyavich A.S., Goncharova N.S., Gorbachevsky S.V., Danilov N.M., Eremenko A.A., Martynyuk T.V., Moiseeva O.M., Saidova M.A., Sergienko V.B., Simakova M.A., Stukalova O.V., Chazova I.E., Chernyavsky A.M., Shalaev S.V., Shmalts A.A., Tsareva N.A. [2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(12):4683 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>

22. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23(7):685-713; quiz 786-788. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
23. D'Alto M., Di Maio M., Romeo E., Argiento P., Blasi E., Di Vilio A., Rea G., D'Andrea A., Golino P., Naeije R. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(2): 2102548. doi: 10.1183/13993003.02548-2021
24. Nikolaeva E.A., Martynyuk T.V. [New criteria for diagnosis of pulmonary arterial hypertension: pros and cons]. *Systemic Hypertension* 2023;20(2):21-27 (in Russian). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-2-21-27>
25. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mishima M., Uematsu M., Shimazu T., Hori M., Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68(2):302-309. <https://doi.org/10.1161/01.cir.68.2.302>
26. Sumin A.N., Arkhipov O.G. [Markers of right ventricular diastolic dysfunction in patients with pulmonary hypertension]. *Klinicheskaja medicina = Clinical Medicine* 2018; 96(1):30-37 (in Russian). <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-30-37>
27. Islamova M.R., Lazarev P.V., Safarova A.F., Kobalava Zh.D. [The value of right ventricular dysfunction and right ventricular - pulmonary artery coupling in chronic heart failure: The role of echocardiography]. *Kardiologija* 2018; 58(5):82-90 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.5.10124>
28. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J. Cardiol.* 1995; 26(2):135-136.
29. [Chronic heart failure: clinical guidelines]. Moscow: Ministry of Healthcare RF, 2020 (in Russian). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1
30. Cengiz Elçioglu B., Kamat S., Yurdakul S., Şahin Ş.T., Sarper A., Yıldız P., Aytakin S. Assessment of subclinical left ventricular systolic dysfunction and structural changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.* 2022; 52(10):1791-1798. <https://doi.org/10.1111/imj.15424>
31. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Glezer M.G., Gautier S.V., Dovzhenko T.V., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G., Perepech N.B., Tarlovskaya E.I., Chesnikova A.I., Shevchenko A.O., Arutyunov G.P., Belenkov Yu.N., Galyavich A.S., Gilyarevsky S.R., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Lopatin Yu.M., Sitnikova M.Yu., Skibitsky V.V., Shlyakhto E.V. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. [Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. *Kardiologija* 2018; 58(6S):8-158 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
32. Nevzorova V.A., Zakharchuk N.V., Shapkina E.U., Kondrashova E.A., Kondrashov D.V. [COPD and preclinical cardiovascular disease]. *South Russian Journal of Therapeutic Practice* 2021; 2(2):70-79 (in Russian). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-2-70-79>
33. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S., Di Maria G., Donner C.F., Izquierdo J.L., Roche N., Similowski T., Watz H., Worth H., Miravittles M. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109(7):785-802. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.03.010>
34. Chan N., Wang T.K.M., Anthony C., Hassan O.A., Chetrit M., Dillenbeck A., Smiseth O.A., Nagueh S.F., Klein A.L. Echocardiographic evaluation of diastolic function in special populations. *Am. J. Cardiol.* 2023; 202:131-143. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.05.032>
35. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29(4):277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
36. Burgess M.I., Mogulkoc N., Bright-Thomas R.J., Bishop P., Egan J.J., Ray S.G. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15(6):633-649. <https://doi.org/10.1067/mje.2002.118526>
37. Armentaro G., Pelaia C., Cassano V., Miceli S., Maio R., Perticone M., Pastori D., Pignatelli P., Andreozzi F., Violi F., Sesti G., Sciacqua A. Association between right ventricular dysfunction and adverse cardiac events in mild COPD patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2023; 53(2): e13887. <https://doi.org/10.1111/eci.13887>
38. Cherneva Z., Valev D., Youroukova V., Cherneva R. Left ventricular diastolic dysfunction in non-severe chronic obstructive pulmonary disease – a step forward in cardiovascular comorbidity. *PLoS One* 2021; 16(3): e0247940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247940>
39. Faria R.A., Goulart C.L., Santos P.B., Marinho R.S., Firmino S.M., Rizzatti F.P.G., Mendes R.G., Borghi-Silva A.,

Roscani M.G. Association of right ventricle diastolic diameter with pulmonary function, exercise tolerance and exacerbation period in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective study. *Heart Lung* 2022; 55:11-15. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.04.003>

Информация об авторах:

Татьяна Васильевна Сычёва, врач ультразвуковой диагностики, аспирант, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: sycheva007@mail.ru

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

Author information:

Tatyana V. Sycheva, Ultrasonographer, Postgraduate Student, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: sycheva007@mail.ru

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

*Поступила 26.01.2024
Принята к печати 27.02.2024*

*Received January 26, 2024
Accepted February 27, 2024*

УДК 616.24-008.811.6-036.12:796.012.6(048.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-134-148

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В УЛУЧШЕНИИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.В.Демко^{1,2}, М.Г.Мамаева^{1,2}, Н.В.Гордеева^{1,2}, В.С.Алексеева¹

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. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является третьей ведущей причиной смерти, на долю которой приходится примерно 6% от общего числа смертей, что подтверждает ее актуальность и делает предметом пристального внимания со стороны мирового медицинского сообщества. Интеграция физической активности (ФА) в режим пациентов с ХОБЛ играет ключевую роль в поддержании их здоровья и улучшении качества жизни. Однако, несмотря на то, что её включение в программы легочной реабилитации уже стало рутинным методом, на сегодняшний день все еще остаются актуальными вопросы об установлении нескольких универсальных форматов реабилитационных мероприятий с одной стороны и персонализации – с другой. Настоящий обзор основан на анализе соответствующих публикаций, полученных в результате выборочного поиска литературы по следующим ключевым словам: ХОБЛ, качество жизни, физическая активность, легочная реабилитация. Рассмотрены статьи, указывающие на эффекты ФА, как одного из главных компонентов комплексной легочной реабилитации у пациентов с ХОБЛ. Обсуждены инструменты оценки ФА, её влияние на частоту обострений заболевания и смертность. Представлены результаты, подтверждающие важность и необходимость физических упражнений в составе легочной реабилитации, а также освещены современные проблемы, с которыми сталкиваются специалисты, проводя легочную реабилитацию, и их потенциальные решения.

Ключевые слова: ХОБЛ, качество жизни, физическая активность, легочная реабилитация.

THE ROLE OF PHYSICAL ACTIVITY IN IMPROVING THE CONDITION OF PATIENTS WITH COPD (REVIEW ARTICLE)

I.V.Demko^{1,2}, M.G.Mamaeva^{1,2}, N.V.Gordeeva^{1,2}, V.S. Alekseeva¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

²Regional State Budgetary Healthcare Institution «Regional Clinical Hospital», 3 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

SUMMARY. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death, accounting for approximately 6% of all deaths, confirming its relevance and making it a subject of close attention of the global medical community. The integration of physical activity (PA) into the regimen of patients with COPD plays a key role in maintaining their health and improving quality of life. However, despite the inclusion of PA in pulmonary rehabilitation programs

Контактная информация

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, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Marina G. Mamaeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Для цитирования:

Демко И.В., Мамаева М.Г., Гордеева Н.В., Алексеева В.С. Роль физической активности в улучшении состояния пациентов с ХОБЛ (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.134–148. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-134-148

For citation:

Demko I.V., Mamaeva M.G., Gordeeva N.V., Alekseeva V.S. The role of physical activity in improving the condition of patients with COPD (review article). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (91):134–148 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-91-134-148

having become a routine method, questions remain today about establishing several universal formats of rehabilitation measures on the one hand and personalization on the other. This review is based on the analysis of relevant publications obtained as a result of selective literature search using the following keywords: COPD, quality of life, physical activity, pulmonary rehabilitation. Articles indicating the effects of PA as one of the main components of comprehensive pulmonary rehabilitation in patients with COPD are considered. Tools for assessing PA, its impact on the frequency of disease exacerbations, and mortality are discussed. Results confirming the importance and necessity of physical exercises as part of pulmonary rehabilitation are presented, as well as modern problems faced by specialists conducting pulmonary rehabilitation and their potential solutions.

Key words: COPD, quality of life, physical activity, pulmonary rehabilitation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это гетерогенное заболевание легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, выделение мокроты и/или их обострение) из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1]. Такое определение дает Глобальная инициатива по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких (GOLD) в 2023 году.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких является 3-й ведущей причиной смерти, на долю которой приходится примерно 6% от общего числа смертей [2], что подтверждает ее актуальность и делает предметом пристального внимания со стороны мирового медицинского сообщества, а также государства.

Ключевые аспекты патофизиологии данного заболевания включают хронические воспалительные и структурные изменения, сочетание которых ведет к необратимым повреждениям паренхимы легких, ограничению воздушного потока, а также легочной гиперинфляции (ЛГИ). Статическая гиперинфляция, связанная с потерей эластической тяги, снижает способность к вдоху и обычно ассоциируется с дальнейшей (динамической) гиперинфляцией уже во время физической нагрузки, вызывая одышку и ограничивая физическую активность (ФА) пациентов [1]. Таким образом, ХОБЛ характеризуется постепенным ухудшением функции легких и приводит к значительному ограничению физической активности.

Настоящий обзор основан на анализе соответствующих публикаций, полученных в результате выборочного поиска литературы по следующим ключевым словам: ХОБЛ, качество жизни, физическая активность, легочная реабилитация. Рассмотрены статьи, указывающие на эффекты физической активности как одного из главных компонентов комплексной легочной реабилитации (ЛР) у пациентов с ХОБЛ.

Хроническая обструктивная болезнь легких является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, и эта тенденция будет сохраняться за счет естественных демографических процессов и роста населения, увеличивающегося уровня загрязнения окружающей среды, распространенности различных видов курения, а также повторяющихся респираторных

инфекционных заболеваний [1, 3]. На сегодняшний день имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ХОБЛ недостаточно своевременно диагностируется, причем большинство случаев выявляется только во время обострения или при обращении за медицинской помощью после значительной потери функции легких [4]. Это может быть связано как с поздней обращаемостью пациентов в медицинские организации [5], так и с тем, что у некоторых людей с хроническими респираторными симптомами и/или структурными признаками заболевания легких могут быть нормальные показатели спирометрии [6]. Поэтому практически в каждом случае мы получаем пациента не только с выраженной потерей легочной функции, но и с изначально низким уровнем физической активности.

Европейское респираторное общество в своем официальном заявлении о физической активности при ХОБЛ указывает на то, что пациенты с данной патологией действительно имеют значительно более низкие уровни ФА по сравнению со здоровыми лицами из групп контроля [7, 8, 9]. У пациентов с ХОБЛ время, затрачиваемое на ходьбу, значительно ниже по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста [8]. Причем, снижать свою ФА пациенты начинают уже на ранних стадиях заболевания [10]. Так, в исследовании David Donaire-Gonzalez с соавт. было продемонстрировано, что только 46 пациентов (26%) из 177 со средним объемом форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) $52 \pm 16\%$ достигли по крайней мере 30 минут активности умеренной интенсивности в течение по крайней мере 5 дней [11].

ХОБЛ и физическая активность

С учетом патофизиологии заболевания, на первый взгляд кажется, что единственной причиной низкой толерантности к физическим нагрузкам является ЛГИ. Действительно, негативное влияние симптомов ХОБЛ на физическую активность способствует дискоординированной работе дыхательных мышц, что может привести к еще большему усугублению одышки и ухудшению состояния здоровья [11]. Также существуют и системные эффекты: усталость, потеря веса и нарушение сна [13, 14], поэтому обычно пациенты вынуждены снижать физические нагрузки и вести малоподвижный образ жизни [15, 16]. Но не менее важную, а в некоторых случаях и доминирующую роль [17, 18], играют постепенно развивающиеся психоло-

гические нарушения, включая депрессию и тревогу [7, 13, 19], поскольку симптомы ХОБЛ сильно влияют на личную жизнь и способность пациента выполнять повседневные действия, постепенно вызывая функциональную инвалидность [13]. Справедливость этого утверждения представлена в исследовании «MIRROR», изучавшем влияние ХОБЛ на качество жизни пациентов. Из результатов этой работы следует, что врачи уделяют больше внимания областям, связанным с клиническими признаками, недооценивая влияние заболевания на досуг и социальную активность своих пациентов [20].

Мы проанализировали три опубликованных работы, показывающие результаты влияния субъективных факторов пациента на уровень ФА. В 2018 году группа ученых (Sievi N.A. с соавт.) представила результаты своего продольного 5-летнего исследования [17]. Они ежегодно оценивали 202 пациента с ХОБЛ, с которыми проводили два теста на физическую работоспособность (тест «сидеть-стоять 1 минуту» (STS), «тест с 6 минутной ходьбой» (6MWT)) и ежедневную физическую активность, оцениваемую по количеству шагов в день. Исследование показало, что количество шагов в день значительно снижалось с течением времени (среднегодовое значение (95% ДИ) составило -451,0 (-605,3 / -296,6) шага, $p < 0,001$), в то время как STS и 6MWT оставались стабильными. Это позволило исследователям сделать следующий вывод: у пациентов с ХОБЛ прогрессивно снижается повседневная физическая активность, в то время как способность к физическим нагрузкам остается стабильной в течение периода исследования. Таким образом, прогрессирующее снижение физической активности, вероятно, не объясняется сопутствующим снижением толерантности к физической нагрузке [17].

В 2021 году к аналогичному заключению пришла другая независимая группа исследователей из Дании, проведя количественное перекрестное исследование 493 пациентов с ХОБЛ [18]. Результаты исследования продемонстрировали, что наиболее значимыми барьерами на пути к ФА были низкая мотивация ($p < 0,001$), сопутствующая патология ($p = 0,035$) и страх одышки ($p < 0,009$). При этом важно, что ОФВ₁ и статус курения не были связаны с уровнем ФА. Авторы акцентировали внимание на том, что занятие приятными видами деятельности способствует поддержанию ФА в повседневной жизни, что может помочь людям с ХОБЛ воспринимать ФА как часть своей жизни, а не как обязанность [18].

Наконец, крупный мета-анализ 2022 года [21], основанный на обзоре пяти англоязычных баз данных (PubMed, Cochrane Library, PsycINFO, CINAHL и Web of Science) и трех китайских (CNKI, CQVIP и WANFANG) показал, что основными факторами, препятствующими ФА являлись: пожилой возраст, женский пол, высокая степень нарушения функции легких, сопутствующие заболевания, стадия ХОБЛ по системе

GOLD, высокая частота обострений, использование кислородотерапии, отсутствие мотивации и факторы, связанные с окружающей средой.

Легочная реабилитация как компонент лечения

Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких представляют собой уязвимую группу населения с высоким риском госпитализации и смерти. Уровень летальности у пациентов с ХОБЛ высок: 7% и 14% регистрируются в течение 2- и 3-летнего периода соответственно [22, 23]. Поддержание и лечение таких пациентов требует немалых экономических затрат. Поэтому медицинское сообщество и исследователи задались вопросом о мерах эффективной легочной реабилитации, в частности, о влиянии регулярной физической активности в качестве немедикаментозного лечения пациентов с ХОБЛ. Легочная реабилитация считается одной из наиболее экономически эффективных стратегий лечения [1]. В настоящее время имеются четкие доказательства того, что основные компоненты ЛР, включая физические упражнения в сочетании с обучением специфике заболевания и мерами по самоконтролю [24], могут принести пользу почти каждому пациенту с ХОБЛ [1]. GOLD рекомендует всем пациентам регулярную физическую активность, которая положительно влияет на одышку, состояние здоровья и переносимость физических нагрузок [1]. Некоторые авторитетные источники, в частности Американское торакальное общество (ATS) и Европейское респираторное общество (ERS) имеют аналогичное мнение о том, что ЛР является предпочтительным немедикаментозным методом лечения [25-27], а повышение физической работоспособности должно стать ключевой целью при лечении ХОБЛ [28]. Особого внимания заслуживает тот факт, что оценка физической активности включена в качестве прогностического фактора в многомерный прогностический балл для пациентов со стабильной ХОБЛ [25].

Инструменты оценки физической активности

В настоящее время широко используются два основных инструмента оценки ФА: субъективная (опросники, дневники, самоотчеты) и объективная (шагомеры, акселерометры, датчики активности). Прежде чем говорить об объективных методах исследования, хочется осветить влияние ФА (в то числе и ее отсутствие) на субъективную оценку самих пациентов, их самочувствие и признаки депрессии. В большинстве проанализированных нами публикаций для субъективной оценки качества жизни, ограничения ФА и симптомов одышки использовались наиболее популярные опросники: хронических респираторных заболеваний (CRQ), опросник госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и шкала одышки (mMRC).

Мета-анализ рандомизированных клинических исследований включавший 3822 пациента, прошедших ЛР с физическими упражнениями длительностью не

менее месяца, показал, что ЛР может облегчить одышку и усталость, улучшить эмоциональное состояние и усилить чувство контроля. Результаты были оценены с помощью опросника CRQ в четырех вышеуказанных областях качества жизни. При этом эффект был больше, чем минимальное клинически значимое различие (MCID) в 0,5 единиц. Статистически значимые улучшения также были отмечены во всех областях опросника госпиталя Святого Георгия (SGRQ) [29]. Исследования демонстрируют достоверно положительную корреляцию самооценки пациентов с уровнем ФА ($p = 0,006$) и соответственно обратную – с малоподвижным образом жизни ($p = 0,016$) у пациентов с ХОБЛ [30]. Таким образом, продемонстрировано, что пациенты с ХОБЛ с более высоким уровнем ФА оценивают свое здоровье лучше, чем пациенты, ведущие малоподвижный образ жизни.

В 2017 г. коллеги из Цюрихского университета Швейцарии хотели оценить зависимость между физической активностью и риском развития различных сопутствующих заболеваний у 409 пациентов с ХОБЛ. Несмотря на то, что на протяжении 5 лет им не удалось выявить эту зависимость, были выявлены значимые связи между более высоким уровнем физической активности и сниженным риском появления депрессии и тревоги [31]. Как уже упоминалось выше, симптомы ХОБЛ приводят к психологическим расстройствам и снижению ФА пациентов. Ранее было показано, что и само отсутствие физической активности коррелирует с более высокими показателями депрессии, формируя тем самым, порочный круг [32].

Субъективная оценка заболевания важна, она должна учитываться и приниматься во внимание наравне с объективными данными, такими как $ОФВ_1$, являющимся важным параметром диагностики, установления степени тяжести заболевания, а также прогнозирования клинических исходов [33]. Поэтому, классификация пациентов с ХОБЛ на основе тяжести одышки является более эффективным предиктором смертности, чем использование классификаций, основанных на проценте прогнозируемого объема $ОФВ_1$ [28]. У некоторых пациентов с хроническими респираторными симптомами и/или структурными изменениями легочной ткани, выявленными при рентгенологическом исследовании, спирометрия может быть нормальной [6], а $ОФВ_1$ не всегда коррелирует со всеми симптомами, испытываемыми пациентами, и не влияет на качество жизни или частоту обострений. Следовательно, данный параметр не может рассматриваться изолированно для определения наиболее подходящего терапевтического варианта [33].

Касаясь объективного измерения физической активности, мы подразумеваем использование акселерометров, предоставляющих наиболее точную количественную оценку ФА у лиц с ХОБЛ [34, 35].

Влияние физической активности на частоту госпитализаций и смертность

В данный момент мы имеем большую доказательную базу в виде крупномасштабных рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов, подтверждающих положительное влияние регулярной физической активности у пациентов с ХОБЛ на риск смертности, частоту обострений и госпитализаций. Ни в одной из рассмотренных нами публикаций не было данных, свидетельствующих о вреде адекватно дозированной физической нагрузки вне обострений. Отчет GOLD 2023 г. приводит в качестве доказательств систематический обзор, включавший 13 РКИ. В данном обзоре представлена информация о снижении смертности и количестве повторных госпитализаций среди пациентов, которым была начата легочная реабилитация во время госпитализации или в течение месяца после выписки [36]. Долгосрочное влияние на смертность не было статистически значимым, но улучшения, связанные со здоровьем, качеством жизни и способностью к физической нагрузке сохранялись в течение года. Эти результаты были подтверждены многочисленными данными, полученными от большой популяционной когорты из более чем 190 000 госпитализированных пациентов с ХОБЛ в США, у которых была начата легочная реабилитация в течение 90 дней после выписки [37]. Другое исследование показало, что у пациентов с ХОБЛ с высоким уровнем физической активности риск повторной госпитализации в течение 30 дней был на 34% ниже, риск смерти в течение 12 месяцев после выписки на 47% ниже по сравнению с неактивными пациентами [38].

В 2018 г. было опубликовано шотландское когортное исследование, в котором участвовали курящие и бывшие курильщики с ХОБЛ в возрасте ≥ 40 лет [39]. Участников исследования распределили в 4 группы в зависимости от уровня их физической активности: «домоседы» – те, кто не занимался спортом, не работал по дому и проводил большинство времени в пассивном отдыхе; «легкоходы» – те, кто имел только некоторую физическую активность, работая по дому; «сидячие спортсмены» – были достаточно активны в жизни, но имели большое количество времени сидения на досуге; «занятые пчелы» – были достаточно активны и в жизни, и на досуге. Достаточно активными считали людей, достигающих $\geq 7,5$ часов ФА в неделю, а «малое время сидения в свободное время» – ≤ 200 минут в день. За 5,5 лет наблюдения из 433 участников исследования от всех причин умер 81 человек. По сравнению с «домоседами» у «занятых пчел» был снижен риск смертности от всех причин, а также риск развития диабета [39]. Таким образом, пациенты, которые регулярно поддерживают уровень физической активности, имели более низкий риск обострений, госпитализаций и смертности от всех причин [40].

Подробнее хотелось бы остановиться на результатах очень важного исследования 2021 г. коллег из Тайваня, которые наблюдали за 32535 пациентами с ХОБЛ [40]. Исследователям удалось выяснить, что высокий уровень внелегочных причин смерти связан с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое, нарастающей по мере прогрессирования заболевания. Было отмечено, что у пациентов, которые были физически активны, ЧСС и смертность были ниже по сравнению с теми, у кого не было ФА. Кроме того, их ожидаемая продолжительность жизни могла быть выше и почти достигала показателей физически неактивных людей без ХОБЛ. Авторы пришли к следующему выводу: ФА может помочь пациентам с ХОБЛ преодолеть большую часть рисков смертности, снизить ЧСС и достичь продолжительности жизни, близкой к таковой у пациентов без ХОБЛ, так как ее эффект имеет системный характер, выходящий за рамки заболевания легких [40].

Существуют и другие более углубленные исследования, демонстрирующие конкретное количество шагов, при котором снижаются те или иные риски. В 2017 г. исследователям из США удалось выяснить очень важный момент [41]. Они отобрали 177 пациентов с ХОБЛ со средним возрастом 71 ± 8 лет и ОФВ₁ $52 \pm 16\%$. Все участники носили акселерометр в течение 8 дней подряд. Результаты показали снижение риска госпитализаций на 20% (отношение рисков (ОР) 0,79; ДИ 0,67-0,93; $p = 0,005$) на каждые дополнительные 1000 ежедневных шагов низкой или средней интенсивности. В то время как большее количество ежедневных шагов с высокой интенсивностью не влияло на риск госпитализации с ХОБЛ (ОР 1,01, $p = 0,919$). Аналогичные результаты были получены для других показателей физической активности. Соответственно, увеличение ФА низкой интенсивности снижало вероятность госпитализаций по поводу ХОБЛ в отличие от физической активности высокой интенсивности [41].

В свою очередь ATS и ERS [25] в своем официальном заявлении представили результаты еще двух продольных исследований по влиянию физической активности на пациентов с ХОБЛ, непосредственно измеряемой датчиками движения, надетыми на тело. Была выявлена взаимосвязь между отсутствием физической активности и повышенным риском смертности.

В Копенгагенском исследовании [42] было обследовано 1270 пациентов с ХОБЛ и 8734 человека без ХОБЛ (средний ОФВ₁ 67 ± 18 и $91 \pm 15\%$ соответственно), всем им было проведено два последовательных измерения. Пациенты с ХОБЛ с умеренной или высокой исходной физической активностью, сообщившие о низком уровне физической активности при последующем наблюдении, имели самые высокие коэффициенты риска смертности (1,73 и 2,35 соответственно; при $p < 0,001$). При этом у пациентов с исходно низкой физической активностью не было обнаружено различий в выживаемости между неизменной или

повышенной физической активностью при последующем наблюдении. Получив такие результаты, авторы сделали заключение о важности оценки и поощрения физической активности на самых ранних стадиях ХОБЛ, чтобы поддерживать как можно более высокий ее уровень, поскольку это связано с лучшим прогнозом. Чтобы иметь возможность получать все положительные эффекты ФА, необходимо включать ее в план легочной реабилитации как можно раньше и в дальнейшем обязательно поддерживать [42].

Не менее интересно было проследить за выживаемостью пациентов с учетом наличия или же отсутствия физической нагрузки в их повседневной активности. В исследовании В. Waschki (2011) [43] у 170 клинически стабильных пациентов с ХОБЛ оценивали уровень ФА с помощью мультисенсорного браслета. Было выявлено, что увеличение ФА является самым сильным предиктором 4-летней выживаемости по сравнению с другими факторами: состоянием функции легких, эхокардиографической оценкой сердечно-сосудистого статуса, индекса массы тела. У 173 пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени физическая активность, измеренная с помощью трехосного акселерометра, показала аналогичные результаты, предсказав выживаемость в течение 5-8 лет [34]. Даже такая простая ФА как прогулка на свежем воздухе увеличивала 4-летнюю выживаемость на 35% [44], в равной степени, как и ходьба (в т.ч. скандинавская), признанная наиболее рекомендуемой формой аэробных упражнений [45].

Таким образом, авторы многочисленных медицинских публикаций пришли к единому выводу, называя отсутствие ФА основной причиной прогрессирования ХОБЛ, повышения частоты госпитализаций, риска сопутствующих заболеваний и смертности от всех причин.

Физическая активность и обострения ХОБЛ

Если с эффектами физической нагрузки при стабильной ХОБЛ все более или менее понятно, то проблема влияния ФА на обострения вызывает много вопросов. В Швейцарии 6 лет назад провели первое исследование [46], достоверно показавшее, что у группы пациентов ХОБЛ с высоким риском обострений усиление симптомов было связано со статистически и клинически значимым снижением ежедневной физической активности. Оценка ФА проводилась с использованием дневника физической активности и шагомера. У лиц с ХОБЛ, госпитализированных по поводу обострения, низкий уровень физической активности являлся предиктором повторной госпитализации [47] и, действительно, был связан с более быстрым снижением функции легких [48].

Важно отметить результаты исследования, показывающие, что раннее начало легочной реабилитации с помощью физических упражнений во время госпитализации пациента, ставит под угрозу его выживаемость

[49]. Поэтому аэробные тренировки и тренировки с отягощениями необходимо начинать непосредственно после купирования обострения, тогда они приведут к улучшению качества жизни, повышению физической работоспособности, снижению смертности и госпитализаций [50].

Основные проблемы легочной реабилитации больных ХОБЛ

Проанализировав научные данные, касающиеся легочной реабилитации больных ХОБЛ, мы выделили основные проблемы, встречающиеся на пути врачей и пациентов. Одной из главных проблем является уменьшение преимуществ реабилитации с течением времени. Эксперты GOLD заявляют о недостаточном количестве доказательств и наличии противоречивых исследований, чтобы рекомендовать программы упражнений с меньшей интенсивностью или частотой выполнения с целью сохранения эффекта в долгосрочной перспективе. Поэтому актуальной и доказанной продолжительностью легочной реабилитации остается 6–8 недель [1]. Ряд научных исследований указывают на отсутствие дополнительных преимуществ от продления легочной реабилитации до 12 недель [51]. Однако другие сообщения свидетельствуют о положительных результатах при проведении ЛР длительностью более 8 недель.

Серьезное трехлетнее многоцентровое проспективное РКИ 2017 г. [52] с участием 143 пациентов со среднетяжелой ХОБЛ, свидетельствует о том, что поддерживающая программа ЛР, проводимая после первоначальной традиционной терапии, оказывает значимое влияние на все ключевые точки ХОБЛ (индекс BODE, 6MWD и качество жизни, связанное со здоровьем) в сравнении со стандартной стратегией. Эти преимущества исчезали через 2 года наблюдения, и только ограниченное число пациентов достигало 3-летней отметки [52].

Совсем недавнее параллельное многоцентровое РКИ 2022 г. [53], проведенное в четырех швейцарских клиниках легочной реабилитации (PR-клиниках) показало, что 12-месячная программа упражнений на дому не оказала влияния на одышку у пациентов с ХОБЛ, завершивших ЛР. Тем не менее, реабилитационная программа улучшила функциональную работоспособность, оцениваемую по вторичному результату 1-минутного теста «сидеть-стоять» (1MSTST), а большинство участников сообщали о заметных положительных эффектах, приписываемых тренировкам: улучшении общей силы, физической формы и выносливости, а также способности выполнять повседневные действия (ходить пешком, подниматься по лестнице). Приверженность к занятиям имеет решающее значение для эффективности реабилитации [53].

Другая проблема заключалась в том, что, несмотря на доказанное положительное влияние физической активности в составе ЛР, как выяснилось, в реальной

жизни людям с ХОБЛ трудно не только начать, но и в дальнейшем поддерживать ФА из-за развития депрессии и тревожных расстройств. Выполненные научные исследования показали, что повышение физической работоспособности и физической активности приводят к должному эффекту не у всех больных [25]. Регулярное поддержание ФА зависит от многих факторов, включая убеждения в отношении здоровья, симптомы, связанные с физической нагрузкой, настроение, социальные и культурные аспекты, а также климат [25].

Чтобы подойти к решению данной проблемы, необходимо создать для пациента соответствующие условия. Во-первых, разнообразить физическую активность (ходьба, тренировки на выносливость, интервальные, силовые тренировки, с отягощениями, упражнения на гибкость, дыхательные мышцы), выбрать в дальнейшем самую комфортную программу реабилитации для конкретного пациента. Данная тактика может помочь людям с ХОБЛ воспринимать ФА как часть своей жизни, а не как обязанность [18]. Во-вторых, «разбить» тренировку на более короткие промежутки времени. Так, в исследовании David Donaige-Gonzalez с соавторами [11] было показано, что достижение минимальной суточной ФА увеличивалось до 50%, если 30 минут физической нагрузки выполнялись периодами продолжительностью не менее 10 минут. В-третьих, для поддержания уровня мотивации пациентов важна роль врача в плане оказания консультаций и контроля над больным, по крайней мере, 2 раза в неделю [54]. И, конечно же, во всех случаях реабилитационное вмешательство (содержание, объем, частота и интенсивность) должно быть индивидуальным, чтобы повысить личный функциональный выигрыш в виде улучшения самочувствия, уменьшения симптомов и обострений и сохранения положительной мотивации пациента [25].

Кроме того, физическая нагрузка напрямую связана с десатурацией кислорода крови, которая может привести к ухудшению качества жизни, повышенным рискам обострения и смертности [1]. Данное нарушение наблюдалось у небольшого количества пациентов с ХОБЛ и существуют методы, купирующие его, такие как применение кислорода или медицинского воздуха во время физических тренировок с целью повышения интенсивности упражнений, что является обычной практикой во время ЛР [55]. Бронхорасширяющая терапия способствует улучшению физической работоспособности и повышает качество жизни. Так, в исследовании «ACTIVATE» [56] было продемонстрировано, что применение фиксированной комбинации бронхолитиков – аклидиния бромид и формотерола – позволило снизить процент пациентов с низким уровнем физической активности и статистически значимо увеличить у них количество пройденных шагов в сутки [56].

И последняя, но не менее важная проблема – экономическая. При проведении реабилитационных ме-

роприятий возникает много трудностей, таких как нехватка реабилитационных программ и учреждений для их проведения. Особенно сложной задачей является проведение программ реабилитации для пациентов, проживающих в отдаленных от города территориях (поселках и деревнях) и территориях с плохо развитым общественным транспортом. Это стало еще более актуальным в эпоху пандемии COVID-19. Потому лучшими решениями в подобной ситуации являются: телереабилитация [57], стандартизированные программы ЛР на дому [58], использование приложений для смартфонов [59], а также шагомеров, являющихся полезной и более дешевой альтернативой программам тренировок с амбулаторным контролем [60]. Важно понимать, что данные способы физической реабилитации лучше подойдут пациентам с опытом использования цифровых технологий и будут являться более эффективными при их применении на более ранних стадиях заболевания [59]. Однако в реальной жизни традиционная легочная реабилитация под наблюдением специалистов практического здравоохранения остается стандартом медицинской помощи, первым и единственным выбором для пациента [1].

Заключение

Подводя итоги выполненного анализа литератур-

ных источников, можно сделать вывод об эффективности умеренной физической активности в составе легочной реабилитации больных ХОБЛ. Физическая активность, поддерживаемая в течение длительного времени, способна снизить риск обострений, госпитализаций и смертности пациентов с ХОБЛ. Тем не менее, остается много нерешенных вопросов относительно конкретного вида ФА, времени занятий, интенсивности физических нагрузок и их безопасности для пациентов. Поэтому, задачей на будущую перспективу является разработка удобных алгоритмов реабилитационных мероприятий, максимально адаптированных к индивидуальным возможностям и потребностям пациента с ХОБЛ, с целью проведения ЛР на безопасном уровне, избегая возможных осложнений.

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. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). (Update 2023). URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. (Update 09.12.2020). URL: <https://www.who.int/ru/newsroom/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. López-Campos J.L., Tan W., Soriano J.B. Global burden of COPD // *Respirology*. 2016. Vol. 21, Iss.1. P.14–23. <https://doi.org/10.1111/resp.12660>
4. Martinez F.J., Mannino D., Leidy N.K., Malley K.G., Bacci E.D., Barr R.G., Bowler R.P., Han M.K., Houfek J.F., Make B., Meldrum C.A., Rennard S., Thomashow B., Walsh J., Yawn B.P. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. Vol. 195. Iss. 6. P.748–756. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0622OC>
5. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Современный клинический портрет пациента с фенотипом хронической обструктивной болезни лёгких без частых обострений // *Вестник современной клинической медицины*. 2022. Т.15, №1. С.62–67. EDN: UWKDPY. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).62-67](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).62-67)
6. Rodriguez-Roisin R., Han M.K., Vestbo J., Wedzicha J.A., Woodruff P.G., Martinez F.J. Chronic respiratory symptoms with normal spirometry: a reliable clinical entity? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. Vol. 195, Iss.1. P.17–22. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1376PP>
7. Watz H., Pitta F., Rochester C.L., Garcia-Aymerich J., ZuWallack R., Troosters T., Vaes A.W., Puhan M.A., Jehn M., Polkey M.I., Vogiatzis I., Clini E.M., Toth M., Gimeno-Santos E., Waschki B., Esteban C., Hayot M., Casaburi R., Porszasz J., McAuley E., Singh S.J., Langer D., Wouters E.F.M., Magnussen H., Spruit M.A. An official European respiratory society statement on physical activity in COPD // *Eur. Respir. J*. 2014. Vol. 44, Iss.6. P. 1521–1537. <https://doi.org/10.1183/09031936.00046814>
8. Núñez-Cortés R., Padilla-Acevedo P., Vergara-Peña F., Mollà-Casanova S., Espinoza-Bravo C., Torres-Castro R., Cruz-Montecinos C. Clinical assessment of balance and functional impairments in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *ERJ Open Res*. 2022. Vol. 8, Iss.4. Article number: 00164-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00164-2022>
9. Jehn M., Schindler C., Meyer A., Tamm M., Schmidt-Trucksäss A., Stolz D. Daily walking intensity as a predictor of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Med. Sci. Sports Exerc*. 2012. Vol.44, Iss.7. Article number: 1212-8. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318249d8d8>
10. Van Remoortel H., Hornikx M., Demeyer H., Langer D., Burtin C., Decramer M., Gosselink R., Janssens W.,

- Troosters T. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD // *Thorax*. 2013. Vol. 68, Iss.10. P. 962–963. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203534>
11. Gimeno-Santos E., Balcells E., Rodríguez D.A., Farrero E., de Batlle J., Benet M., Ferrer A., Barberà J.A., Gea J., Rodríguez-Roisin R., Antó J.M., Garcia-Aymerich J. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42, Iss.4. P. 993–1002. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101512>
12. Gea J., Pascual S., Casadevall C., Orozco-Levi M., Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings // *J. Thorac. Dis.* 2015. Vol. 7, Iss. 10. P. E418–E438. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04>
13. Witt L.J., Wroblewski K.E., Pinto J.M., Wang E., McClintock M.K., Dale W., White S.R., Press V.G., Huisingh-Scheetz M. Beyond the lung: geriatric conditions afflict community-dwelling older adults with self-reported chronic obstructive pulmonary disease // *Front. Med.* 2022. Vol. 9. Article number: 814606. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.814606>
14. Ebadi Z., Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Janssen D.J.A., Spruit M.A., Burtin C., Thong M.S.Y., Muris J., Otker J., Looijmans M., Vlasblom C., Bastiaansen J., Prins J., Wouters E.F.M., Vercoulen J.H., Peters J.B. The prevalence and related factors of fatigue in patients with COPD: a systematic review // *Eur. Respir. Rev.* 2021. Vol. 30, Iss.160. Article number: 200298. <https://doi.org/10.1183/16000617.0298-2020>
15. O'Donnell D.E., Milne K.M., James M.D., de Torres J.P., Neder J.A. Dyspnea in COPD: new mechanistic insights and management implications // *Adv. Ther.* 2020. Vol.37, Iss.1. P. 41–60. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01128-9>
16. Carl J., Schultz K., Janssens T., von Leupoldt A., Pfeifer K., Geidl W. The, “can do, do do” concept in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: an exploration of psychological mechanisms // *Respir. Res.* 2021. Vol. 22, Iss.1. Article number: 260. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01854-1>
17. Sievi N.A., Brack T., Brutsche M.H., Frey M., Irani S., Leuppi J.D., Thurnheer R., Kohler M., Clarenbach C.F. Physical activity declines in COPD while exercise capacity remains stable: a longitudinal study over 5 years // *Respir. Med.* 2018. Vol.141. P. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.013>
18. Sriharan S.S., Ostergaard E.B., Callesen J., Elkjaer M., Sand L., Hilberg O., Skaarup S.H., Lokke A. Barriers toward physical activity in COPD: a quantitative cross-sectional. Quest-Based Study // *COPD*. 2021. Vol. 18, Iss.3. P. 272–280. <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1922371>
19. Козлов Е.В. Тревожно-депрессивные расстройства при коморбидности хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии // *Сибирское медицинское обозрение*. 2014. № 1(85). С. 19–25. EDN: SCFFOF
20. Celli B., Blasi F., Gaga M., Singh D., Vogelmeier C., Pegoraro V., Caputo N., Agusti A. Perception of symptoms and quality of life – comparison of patients' and physicians' views in the COPD MIRROR study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon.* 2017. Vol.12. P.2189–2196. <https://doi.org/10.2147/COPD.S136711>
21. Xiang X., Huang L., Fang Y., Cai S., Zhang M. Physical activity and chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review // *BMC Pulm. Med.* 2022. Vol.22, Iss.1. Article number: 301. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02099-4>
22. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W., Yates J.C., Vestbo J. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol.356, Iss.8. P.775–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063070>
23. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D., Dahl R., Devins T., Disse B., Dusser D., Joseph E., Kattenbeck S., Koenen-Bergmann M., Pledger G., Calverley P. TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, Iss.16. P. 1491–1501. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303342>
24. McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. Vol.2, Iss.2. Article number: CD003793. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003793.pub3>
25. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C., ZuWallack R., Nici L., Rochester C., Hill K., Holland A.E., Lareau S.C., Man W.D.-C., Pitta F., Sewell L., Raskin J., Bourbeau J., Crouch R., Franssen F.M.E., Casaburi R., Vercoulen J.H., Vogiatzis I., Gosselink R., Clini E.M., Effing T.W., Maltais F., van der Palen J., Troosters T., Janssen D.J.A., Collins E., Garcia-Aymerich J., Brooks D., Fahy B.F., Puhan M.A., Hoogendoorn M., Garrod R., Schols A.M.W.J., Carlin B., Benzo R., Meek P., Morgan M., Rutten-van Mölken M.P.M., Ries A.L., Make B., Goldstein R.S., Dowson C.A., Brozek J.L., Donner C.F., Wouters E.F.M. ATS/ERS task force on pulmonary rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2013. Vol. 188, Iss.8 P.E13–E64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
26. Wshah A., Selzler A.M., Hill K., Brooks D., Goldstein R. Embedding a behavior change program designed to reduce sedentary time within a pulmonary rehabilitation program is feasible in people With COPD // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2022. Vol.42, Iss.1. P.45–51. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000624>
27. Rodrigues S. de O., da Cunha C.M.C., Soares G.M.V., Silva P.L., Silva A.R., Gonçalves-de-Albuquerque C.F. Mechanisms, pathophysiology and currently proposed treatments of chronic obstructive pulmonary disease // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021. Vol.14, Iss.10. Article number: 979. <https://doi.org/10.3390/ph14100979>

28. Marchetti N., Kaplan A. Dyspnea and hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: impact on physical activity // *Cleve Clin. J. Med.* 2018. Vol.85, Iss.2. Suppl 1. P. S3–S10. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85.s1.02>
29. McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 2015, Iss.2. Article number: CD003793. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003793.pub3>
30. Stevens D., Andreou P., Rainham D. Environmental correlates of physical activity, sedentary behavior, and self-rated health in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2022. Vol.42, Iss.3. P.190–195. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000628>
31. Yu T., Ter Riet G., Puhan M.A., Frei A. Physical activity and risk of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study // *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017. Vol. 27, Iss.1. Article number: 36. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0034-x>
32. Duenas-Espin I., Demeyer H., Gimeno-Santos E., Polkey M.I., Hopkinson N.S., Rabinovich R.A., Dobbels F., Karlsson N., Troosters T., Garcia-Aymerich J. Depression symptoms reduce physical activity in COPD patients: a prospective multicenter study // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016. Vol.11. P.1287–1295. <https://doi.org/10.2147/COPD.S101459>
33. Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations // *Respir. Med.* 2020. Vol.166. Article number: 105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>
34. Garcia-Rio F., Rojo B., Casitas R., Lores V., Madero R., Romero D., Galera R., Villasante C. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD // *Chest.* 2012. Vol.142, Iss.2. P.338–346. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2014>
35. Demeyer H., Mohan D., Burtin C., Vaes A.W., Heasley M., Bowler R.P., Casaburi R., Cooper C.B., Corriol-Rohou S., Frei A., Hamilton A., Hopkinson N.S., Karlsson N., Man W.D., Moy M.L., Pitta F., Polkey M.I., Puhan M., Rennard S.I., Rochester C.L., Rossiter H.B., Sciurba F., Singh S., Tal-Singer R., Vogiatzis I., Watz H., Lummel R.V., Wyatt J., Merrill D.D., Spruit M.A., Garcia-Aymerich J., Troosters T. Chronic lung disease biomarker and clinical outcome assessment qualification consortium task force on physical activity. Objectively measured physical activity in patients with copd: recommendations from an international task force on physical activity // *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2021. Vol.8, Iss.4. P.528–550. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0213>
36. Ryrso C.K., Godtfredsen N.S., Kofod L.M., Lavesen M., Mogensen L., Tobberup R., Farver-Vestergaard I., Callesen H.E., Tendal B., Lange P., Iepsen U.W. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis // *BMC Pulm. Med.* 2018. Vol.18, Iss.1. Article number: 154. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0718-1>
37. Lindenauer P.K., Stefan M.S., Pekow P.S., Mazor K.M., Priya A., Spitzer K.A., Lagu T.C., Pack Q.R., Pinto-Plata V.M., ZuWallack R. Association between initiation of pulmonary rehabilitation after hospitalization for COPD and 1-year survival among medicare beneficiaries // *JAMA.* 2020. Vol.323, Iss.18. P.1813–1823. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4437>
38. Nguyen H.Q., Rondinelli J., Harrington A., Desai S., Liu I-L.A., Lee J.S., Gould M.K. Functional status at discharge and 30-day readmission risk in COPD // *Respir. Med.* 2015. Vol. 109, Iss.2. P.238–246. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.004>
39. McKeough Z., Cheng S.W.M., Alison J., Jenkins C., Hamer M., Stamatakis E. Low leisure-based sitting time and being physically active were associated with reduced odds of death and diabetes in people with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study // *J. Physiother.* 2018. Vol.64, Iss.2. P. 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2018.02.007>
40. Shu C.C., Lee J.H., Tsai M.K., Su T.C., Wen C.P. The ability of physical activity in reducing mortality risks and cardiovascular loading and in extending life expectancy in patients with COPD // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, Iss.1. Article number: 21674. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00728-2>
41. Donaire-Gonzalez D., Gimeno-Santos E., Balcells E., de Batlle J., Ramon M.A., Rodriguez E., Farrero E., Benet M., Guerra S., Sauleda J., Ferrer A., Ferrer J., Barberà J.A., Rodriguez-Roisin R., Gea J., Agustí A., Antó J.M., Garcia-Aymerich J. PAC-COPD Study Group. Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol.46, Iss.5. P.1281–1289. <https://doi.org/10.1183/13993003.01699-2014>
42. Vaes A.W., Garcia-Aymerich J., Marott J.L., Benet M., Groenen M.T.J., Schnohr P., Franssen F.M.E., Vestbo J., Wouters E.F.M., Lange P., Spruit M.A. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol.44, Iss.5. P.1199–1209. <https://doi.org/10.1183/09031936.00023214>
43. Waschki B., Kirsten A., Holz O., Müller K.C., Meyer T., Watz H., Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study // *Chest.* 2011. Vol.140, Iss.2. P.331–342. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2521>
44. Ringbaek T.J., Lange P. Outdoor activity and performance status as predictors of survival in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Clin. Rehabil.* 2005. Vol.19, Iss.3. P.331–338.

<https://doi.org/10.1191/0269215505cr798oa>

45. Wootton S.L., Hill K., Alison J.A., Ng L.W.C., Jenkins S., Eastwood P.R., Hillman D.R., Jenkins C., Spencer L., Cecins N., Straker L., McKeough Z.J. Effects of ground-based walking training on daily physical activity in people with COPD: A randomised controlled trial // *Respir. Med.* 2017. Vol.132. P.139–145. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.008>

46. Crook S., Busching G., Keusch S., Wieser S., Turk A., Frey M., Puhan M.A., Frei A. The association between daily exacerbation symptoms and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol.13. P. 2199–2206. <https://doi.org/10.2147/COPD.S156986>

47. Seidel D., Cheung A., Suh E-S., Raste Y., Atakhorrami M., Spruit M.A. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012. Vol.16, Iss.8. P.1015–1019. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0050>

48. Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M., Schnohr P., Antó J.M. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol.175, Iss.5. P.458–463. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-896OC>

49. Greening N.J., Williams J.E., Hussain S.F., Harvey-Dunstan T.C., Bankart M.J., Chaplin E.J., Vincent E.E., Chimera R., Morgan M.D., Singh S.J., Steiner M.C. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled // *BMJ.* 2014. Vol.349. Article number: g84315. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4315>

50. Gloeckl R., Schneeberger T., Jarosch I., Kenn K. Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018. Vol.115, Iss.8. P.117–123. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0117>

51. Alison J.A., McKeough Z.J., Johnston K., McNamara R.J., Spencer L.M., Jenkins S.C., Hill C.J., McDonald V.M., Frith P., Cafarella P., Brooke M., Cameron-Tucker H.L., Candy S., Cecins N., Chan A.S.L., Dale M.T., Dowman L.M., Grager C., Halloran S., Jung P., Lee A.L., Leung R., Matulick T., Osadnik C., Roberts M., Walsh J., Wootton S., Holland A.E. Australian and New Zealand pulmonary rehabilitation guidelines // *Respirology.* 2017. Vol.22, Iss.4. P.800–819. <https://doi.org/10.1111/resp.13025>

52. Güell M.R., Cejudo P., Ortega F., Puy M.C., Rodríguez-Trigo G., Pijoan J.I., Martínez-Indart L., Gorostiza A., Bdeir K., Celli B., Galdiz J.B. Benefits of long-term pulmonary rehabilitation maintenance program in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Three-year follow-up // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol.195, Iss.5. P.622–629. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0602OC>

53. Frei A., Radtke T., Dalla Lana K., Brun P., Sigrist T., Spielmanns M., Beyer S., Riegler T.F., Büsching G., Spielmanns S., Kunz R., Cerini T., Braun J., Tomonaga Y., Serra-Burriel M., Polhemus A., Puhan M.A. Effectiveness of a long-term home-based exercise training program in patients with COPD after pulmonary rehabilitation a multicenter randomized controlled trial // *Chest.* 2022. Vol.162, Iss.6. P.1277–1286. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.026>

54. Altenburg W.A., ten Hacken N.H., Bossenbroek L., Kerstjens H.A., de Greef M.H., Wempe J.B. Short- and long-term effects of a physical activity counselling programme in COPD: a randomized controlled trial // *Respir. Med.* 2015. Vol.109, Iss.1. P.112–121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.020>

55. Stolz D., Boersma W., Blasi F., Louis R., Milenkovic B., Kostikas K., Aerts J.G., Rohde G., Lacoma A., Rakic J., Boeck L., Castellotti P., Scherr A., Marin A., Hertel S., Giersdorf S., Torres A., Welte T., Tamm M. Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin // *Chest.* 2014. Vol.146, Iss.2. P.328–338. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1967>

56. Watz H., Troosters T., Beeh K.M., Garcia-Aymerich J., Paggiaro P., Molins E., Notari M., Zapata A., Jarreta D., Garcia Gil E. ACTIVATE: the effect of aclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol.12. P.2545–2558. <https://doi.org/10.2147/COPD.S143488>

57. Vasilopoulou M., Papaioannou A.I., Kaltsakas G., Louvaris Z., Chynkiamis N., Spetsioti S., Kortianou E., Genimata S.A., Palamidis A., Kostikas K., Koulouris N.G., Vogiatzis I. Home-based maintenance tele-rehabilitation reduces the risk for acute exacerbations of COPD, hospitalisations and emergency department visits // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol.49, Iss.5. Article number: 1602129. <https://doi.org/10.1183/13993003.02129-2016>

58. Widyastuti K., Makhbah D.N., Setijadi A.R., Sutanto Y.S., Suradi, Ambrosino N. Benefits and costs of home pedometer assisted physical activity in patients with COPD. A preliminary randomized controlled trial // *Pulmonology.* 2018. Vol.24, Iss.4. P.211–218. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.01.006>

59. Bentley C.L., Powell L., Potter S., Parker J., Mountain G.A., Bartlett Y.K., Farwer J., O'Connor C., Burns J., Cresswell R.L., Dunn H.D., Hawley M.S. The use of a smartphone app and an activity tracker to promote physical activity in the management of chronic obstructive pulmonary disease: randomized controlled feasibility study // *JMIR Mhealth. Uhealth.* 2020. Vol.8, Iss.6. P.E16203. <https://doi.org/10.2196/16203>

60. Qiu S., Cai X., Wang X., He C., Zügel M., Steinacker J.M., Schumann U. Using step counters to promote physical activity and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Ther. Adv. Respir.*

Dis. 2018. Vol.12. Article number: 1753466618787386. <https://doi.org/10.1177/1753466618787386>

REFERENCES

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). (Update 2023). Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2>
2. World Health Organization. The top 10 causes of death. (Update 09.12.2020). Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. López-Campos J.L., Tan W., Soriano J.B. Global burden of COPD. *Respirology* 2016; 21(1): 14–23. <https://doi.org/10.1111/resp.12660>
4. Martinez F.J., Mannino D., Leidy N.K., Malley K.G., Bacci E.D., Barr R.G., Bowler R.P., Han M.K., Houfek J.F., Make B., Meldrum C.A., Rennard S., Thomashow B., Walsh J., Yawn B.P. A new approach for identifying patients with undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(6): 748–756. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0622OC>
5. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. [Clinical and functional portrait of a patient with chronic obstructive pulmonary disease phenotype without frequent exacerbations]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2022; 15(1): 62–67 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).62-67](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).62-67)
6. Rodriguez-Roisin R., Han M.K., Vestbo J., Wedzicha J.A., Woodruff P.G., Martinez F.J. Chronic respiratory symptoms with normal spirometry: a reliable clinical entity? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 195(1): 17–22. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1376PP>
7. Watz H., Pitta F., Rochester C.L., Garcia-Aymerich J., ZuWallack R., Troosters T., Vaes A.W., Puhan M.A., Jehn M., Polkey M.I., Vogiatzis I., Clini E.M., Toth M., Gimeno-Santos E., Waschki B., Esteban C., Hayot M., Casaburi R., Porszasz J., McAuley E., Singh S.J., Langer D., Wouters E.F.M., Magnussen H., Spruit M.A. An official european respiratory society statement on physical activity in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(6): 1521–1537. <https://doi.org/10.1183/09031936.00046814>
8. Núñez-Cortés R., Padilla-Acevedo P., Vergara-Peña F., Mollà-Casanova S., Espinoza-Bravo C., Torres-Castro R., Cruz-Montecinos C. Clinical assessment of balance and functional impairments in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2022; 8(4): 00164-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00164-2022>
9. Jehn M., Schindler C., Meyer A., Tamm M., Schmidt-Trucksäss A., Stolz D. Daily walking intensity as a predictor of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2012; 44(7): 1212-8. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318249d8d8>
10. Van Remoortel H., Hornikx M., Demeyer H., Langer D., Burtin C., Decramer M., Gosselink R., Janssens W., Troosters T. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax* 2013; 68(10): 962–963. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203534>
11. Gimeno-Santos E., Balcells E., Rodríguez D.A., Farrero E., de Batlle J., Benet M., Ferrer A., Barberà J.A., Gea J., Rodriguez-Roisin R., Antó J.M., Garcia-Aymerich J. Physical activity in COPD patients: patterns and bouts. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(4): 993–1002. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101512>
12. Gea J., Pascual S., Casadevall C., Orozco-Levi M., Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7(10): E418–E438. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.08.04>
13. Witt L.J., Wroblewski K.E., Pinto J.M., Wang E., McClintock M.K., Dale W., White S.R., Press V.G., Huisingh-Scheetz M. Beyond the lung: geriatric conditions afflict community-dwelling older adults with self-reported chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Med.* 2022; 9: 814606. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.814606>
14. Ebadi Z., Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Janssen D.J.A., Spruit M.A., Burtin C., Thong M.S.Y., Muris J., Otker J., Looijmans M., Vlasblom C., Bastiaansen J., Prins J., Wouters E.F.M., Vercoulen J.H., Peters J.B. The prevalence and related factors of fatigue in patients with COPD: a systematic review. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(160): 200298. <https://doi.org/10.1183/16000617.0298-2020>
15. O'Donnell D.E., Milne K.M., James M.D., de Torres J.P., Neder J.A. Dyspnea in COPD: new mechanistic insights and management implications. *Adv. Ther.* 2020; 37(1): 41–60. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01128-9>
16. Carl J., Schultz K., Janssens T., von Leupoldt A., Pfeifer K., Geidl W. The, “can do, do do” concept in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: an exploration of psychological mechanisms. *Respir. Res.* 2021; 22(1): 260. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01854-1>
17. Sievi N.A., Brack T., Brutsche M.H., Frey M., Irani S., Leuppi J.D., Thurnheer R., Kohler M., Clarenbach C.F. Physical activity declines in COPD while exercise capacity remains stable: a longitudinal study over 5 years. *Respir. Med.* 2018; 141: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.013>
18. Sriharan S.S., Ostergaard E.B., Callesen J., Elkjaer M., Sand L., Hilberg O., Skaarup S.H., Lokke A. Barriers toward physical activity in COPD: a quantitative cross-sectional. Quest-Based Study. *COPD* 2021; 18(3): 272–280.

<https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1922371>

19. Kozlov E.V. [Anxiety and depressive disorders with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2014; 1(85): 19–25 (in Russian).

20. Celli B., Blasi F., Gaga M., Singh D., Vogelmeier C., Pegoraro V., Caputo N., Agusti A. Perception of symptoms and quality of life – comparison of patients' and physicians' views in the COPD MIRROR study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2189–2196. <https://doi.org/10.2147/COPD.S136711>

21. Xiang X., Huang L., Fang Y., Cai S., Zhang M. Physical activity and chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22(1): 301. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02099-4>

22. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W., Yates J.C., Vestbo J. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063070>

23. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D., Dahl R., Devins T., Disse B., Dusser D., Joseph E., Kattenbeck S., Koenen-Bergmann M., Pledger G., Calverley P. TIOSPIR Investigators. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369(16): 1491–1501. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303342>

24. McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2(2): CD003793. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003793.pub3>

25. Spruit M.A., Singh S.J., Garvey C., ZuWallack R., Nici L., Rochester C., Hill K., Holland A.E., Lareau S.C., Man W.D.-C., Pitta F., Sewell L., Raskin J., Bourbeau J., Crouch R., Franssen F.M.E., Casaburi R., Vercoulen J.H., Vogiatzis I., Gosselink R., Clini E.M., Effing T.W., Maltais F., van der Palen J., Troosters T., Janssen D.J.A., Collins E., Garcia-Aymerich J., Brooks D., Fahy B.F., Puhan M.A., Hoogendoorn M., Garrod R., Schols A.M.W.J., Carlin B., Benzo R., Meek P., Morgan M., Rutten-van Mölken M.P.M., Ries A.L., Make B., Goldstein R.S., Dowson C.A., Brozek J.L., Donner C.F., Wouters E.F.M. ATS/ERS task force on pulmonary rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2013; 188(8): E13–E64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>

26. Wshah A., Selzler A.M., Hill K., Brooks D., Goldstein R. Embedding a behavior change program designed to reduce sedentary time within a pulmonary rehabilitation program is feasible in people with COPD. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2022; 42(1): 45–51. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000624>

27. Rodrigues S. de O., da Cunha C.M.C., Soares G.M.V., Silva P.L., Silva A.R., Gonçalves-de-Albuquerque C.F. Mechanisms, pathophysiology and currently proposed treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14(10): 979. <https://doi.org/10.3390/ph14100979>

28. Marchetti N., Kaplan A. Dyspnea and hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease: impact on physical activity. *Cleve Clin. J. Med.* 2018; 85(2): Suppl 1: S3–S10. <https://doi.org/10.3949/ccjm.85.s1.02>

29. McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 2015(2): CD003793. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003793.pub3>

30. Stevens D., Andreou P., Rainham D. Environmental correlates of physical activity, sedentary behavior, and self-rated health in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2022; 42(3): 190–195. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000628>

31. Yu T., Ter Riet G., Puhan M.A., Frei A. Physical activity and risk of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *NPJ Prim. Care. Respir. Med.* 2017; 27(1): 36. <https://doi.org/10.1038/s41533-017-0034-x>

32. Duenas-Espin I., Demeyer H., Gimeno-Santos E., Polkey M.I., Hopkinson N.S., Rabinovich R.A., Dobbels F., Karlsson N., Troosters T., Garcia-Aymerich J. Depression symptoms reduce physical activity in COPD patients: a prospective multicenter study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1287–1295. <https://doi.org/10.2147/COPD.S101459>

33. Vogelmeier C.F., Román-Rodríguez M., Singh D., Han M.K., Rodríguez-Roisin R., Ferguson G.T. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir. Med.* 2020; 166: 105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>

34. Garcia-Río F., Rojo B., Casitas R., Lores V., Madero R., Romero D., Galera R., Villasante C. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest* 2012; 142(2): 338–346. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2014>

35. Demeyer H., Mohan D., Burtin C., Vaes A.W., Heasley M., Bowler R.P., Casaburi R., Cooper C.B., Corriol-Rohou S., Frei A., Hamilton A., Hopkinson N.S., Karlsson N., Man W.D., Moy M.L., Pitta F., Polkey M.I., Puhan M., Rennard S.I., Rochester C.L., Rossiter H.B., Sciurba F., Singh S., Tal-Singer R., Vogiatzis I., Watz H., Lummel R.V., Wyatt J., Merrill D.D., Spruit M.A., Garcia-Aymerich J., Troosters T. Chronic lung disease biomarker and clinical outcome assessment qualification consortium task force on physical activity. Objectively measured physical activity in patients with

COPD: recommendations from an international task force on physical activity. *Chronic. Obstr. Pulm. Dis.* 2021; 8(4): 528–550. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0213>

36. Ryrso C.K., Godtfredsen N.S., Kofod L.M., Lavesen M., Mogensen L., Tobberup R., Farver-Vestergaard I., Callesen H.E., Tendal B., Lange P., Iepsen U.W. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18(1): 154. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0718-1>

37. Lindenauer P.K., Stefan M.S., Pekow P.S., Mazor K.M., Priya A., Spitzer K.A., Lagu T.C., Pack Q.R., Pinto-Plata V.M., ZuWallack R. Association between initiation of pulmonary rehabilitation after hospitalization for COPD and 1-year survival among medicare beneficiaries. *JAMA* 2020; 323(18): 1813–1823. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4437>

38. Nguyen H.Q., Rondinelli J., Harrington A., Desai S., Liu I-L.A., Lee J.S., Gould M.K. Functional status at discharge and 30-day readmission risk in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109(2): 238–246. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.12.004>

39. McKeough Z., Cheng S.W.M., Alison J., Jenkins C., Hamer M., Stamatakis E. Low leisure-based sitting time and being physically active were associated with reduced odds of death and diabetes in people with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *J. Physiother.* 2018; 64(2): 114–120. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2018.02.007>

40. Shu C.C., Lee J.H., Tsai M.K., Su T.C., Wen C.P. The ability of physical activity in reducing mortality risks and cardiovascular loading and in extending life expectancy in patients with COPD. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 21674. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00728-2>

41. Donaire-Gonzalez D., Gimeno-Santos E., Balcells E., de Batlle J., Ramon M.A., Rodriguez E., Farrero E., Benet M., Guerra S., Sauleda J., Ferrer A., Ferrer J., Barberà J.A., Rodriguez-Roisin R., Gea J., Agustí A., Antó J.M., Garcia-Aymerich J. PAC-COPD Study Group. Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *Eur. Respir. J.* 2015; 46(5): 1281–1289. <https://doi.org/10.1183/13993003.01699-2014>

42. Vaes A.W., Garcia-Aymerich J., Marott J.L., Benet M., Groenen M.T.J., Schnohr P., Franssen F.M.E., Vestbo J., Wouters E.F.M., Lange P., Spruit M.A. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(5): 1199–1209. <https://doi.org/10.1183/09031936.00023214>

43. Waschki B., Kirsten A., Holz O., Müller K.C., Meyer T., Watz H., Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140(2): 331–342. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2521>

44. Ringbaek T.J., Lange P. Outdoor activity and performance status as predictors of survival in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin. Rehabil.* 2005; 19(3): 331–338. <https://doi.org/10.1191/0269215505cr798oa>

45. Wootton S.L., Hill K., Alison J.A., Ng L.W.C., Jenkins S., Eastwood P.R., Hillman D.R., Jenkins C., Spencer L., Cecins N., Straker L., McKeough Z.J. Effects of ground-based walking training on daily physical activity in people with COPD: A randomised controlled trial. *Respir. Med.* 2017; 132:139–145. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.008>

46. Crook S., Busching G., Keusch S., Wieser S., Turk A., Frei M., Puhan M.A., Frei A. The association between daily exacerbation symptoms and physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13:2199–2206. <https://doi.org/10.2147/COPD.S156986>

47. Seidel D., Cheung A., Suh E-S., Raste Y., Atakhorrani M., Spruit M.A. Physical inactivity and risk of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2012; 16(8):1015–1019. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0050>

48. Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M., Schnohr P., Antó J.M. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(5):458–463. <https://doi.org/10.1164/rccm.200607-896OC>

49. Greening N.J., Williams J.E., Hussain S.F., Harvey-Dunstan T.C., Bankart M.J., Chaplin E.J., Vincent E.E., Chimera R., Morgan M.D., Singh S.J., Steiner M.C. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled. *BMJ* 2014; 349:g84315. <https://doi.org/10.1136/bmj.g84315>

50. Gloeckl R., Schneeberger T., Jarosch I., Kenn K. Pulmonary rehabilitation and exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Dtsch Arztebl. Int.* 2018; 115(8):117–123. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0117>

51. Alison J.A., McKeough Z.J., Johnston K., McNamara R.J., Spencer L.M., Jenkins S.C., Hill C.J., McDonald V.M., Frith P., Cafarella P., Brooke M., Cameron-Tucker H.L., Candy S., Cecins N., Chan A.S.L., Dale M.T., Dowman L.M., Grager C., Halloran S., Jung P., Lee A.L., Leung R., Matulick T., Osadnik C., Roberts M., Walsh J., Wootton S., Holland A.E. Australian and new zealand pulmonary rehabilitation guidelines. *Respirology* 2017; 22(4):800–819. <https://doi.org/10.1111/resp.13025>

52. Güell M.R., Cejudo P., Ortega F., Puy M.C., Rodríguez-Trigo G., Pijoan J.I., Martínez-Indart L., Gorostiza A., Bdeir K., Celli B., Galdiz J.B. Benefits of long-term pulmonary rehabilitation maintenance program in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Three-year follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(5):622–629. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0602OC>

53. Frei A., Radtke T., Dalla Lana K., Brun P., Sigrist T., Spielmanns M., Beyer S., Riegler T.F., Büsching G., Spiel-

manns S., Kunz R., Cerini T., Braun J., Tomonaga Y., Serra-Burriel M., Polhemus A., Puhan M.A. Effectiveness of a long-term home-based exercise training program in patients with COPD after pulmonary rehabilitation a multicenter randomized controlled trial. *Chest* 2022; 162(6):1277–1286. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.026>

54. Altenburg W.A., ten Hacken N.H., Bossenbroek L., Kerstjens H.A., de Greef M.H., Wempe J.B. Short- and long-term effects of a physical activity counselling programme in COPD: a randomized controlled trial. *Respir. Med.* 2015; 109(1):112–121. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.10.020>

55. Stolz D., Boersma W., Blasi F., Louis R., Milenkovic B., Kostikas K., Aerts J.G., Rohde G., Lacombe A., Rakic J., Boeck L., Castellotti P., Scherr A., Marin A., Hertel S., Giersdorf S., Torres A., Welte T., Tamm M. Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin. *Chest* 2014; 146(2):328–338. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1967>

56. Watz H., Troosters T., Beeh K.M., Garcia-Aymerich J., Paggiaro P., Molins E., Notari M., Zapata A., Jarreta D., Garcia Gil E. ACTIVATE: the effect of aclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12:2545–2558. <https://doi.org/10.2147/COPD.S143488>

57. Vasilopoulou M., Papaioannou A.I., Kaltsakas G., Louvaris Z., Chynkiamis N., Spetsioti S., Kortianou E., Genimata S.A., Palamidis A., Kostikas K., Koulouris N.G., Vogiatzis I. Home-based maintenance tele-rehabilitation reduces the risk for acute exacerbations of COPD, hospitalisations and emergency department visits. *Eur. Respir. J.* 2017; 49(5):1602129. <https://doi.org/10.1183/13993003.02129-2016>

58. Widyastuti K., Makhbah D.N., Setijadi A.R., Sutanto Y.S., Suradi, Ambrosino N. Benefits and costs of home pedometer assisted physical activity in patients with COPD. A preliminary randomized controlled trial. *Pulmonology* 2018; 24(4): 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2018.01.006>

59. Bentley C.L., Powell L., Potter S., Parker J., Mountain G.A., Bartlett Y.K., Farwer J., O'Connor C., Burns J., Cresswell R.L., Dunn H.D., Hawley M.S. The use of a smartphone app and an activity tracker to promote physical activity in the management of chronic obstructive pulmonary disease: randomized controlled feasibility study. *JMIR Mhealth. Uhealth.* 2020; 8(6):E16203. <https://doi.org/10.2196/16203>

60. Qiu S., Cai X., Wang X., He C., Zügel M., Steinacker J.M., Schumann U. Using step counters to promote physical activity and exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12:1753466618787386. <https://doi.org/10.1177/1753466618787386>

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); ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; e-mail: demko64@mail.ru

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); ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4632-8960>; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

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); ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; e-mail: natagorday@yandex.ru

Author information:

Irina V. Demko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; e-mail: demko64@mail.ru

Marina G. Mamaeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4632-8960>; e-mail: marinamamaeva101@rambler.ru

Natalya V. Gordeeva, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0586-8349>; e-mail: natagorday@yandex.ru

Алексеева Валерия Сергеевна, студентка 6 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-6637-0384>; e-mail: Alekseevav8519@gmail.com

Valeriia S. Alekseeva, 6th year student of Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University; ORCID: <http://orcid.org/0009-0001-6637-0384>; e-mail: Alekseevav8519@gmail.com

*Поступила 29.01.2024
Принята к печати 04.03.2024*

*Received January 29, 2024
Accepted March 04, 2024*



ПЕРЕЛЬМАН
ЮЛИЙ
МИХАЙЛОВИЧ

*(к 70-летию со дня
рождения)*

В январе 2024 года свой юбилей отметил выдающийся ученый, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Юлий Михайлович Перельман – заместитель директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания.

Юлий Михайлович родился 14 января 1954 года в г. Благовещенске. В 1977 году окончил с отличием Благовещенский государственный медицинский институт (ныне Амурская государственная медицинская академия) по специальности «лечебное дело», продолжив обучение в клинической ординатуре и аспирантуре. С 1982 года его профессиональная и научная деятельность связана с Дальневосточным научным центром физиологии и патологии дыхания, начиная от истоков его образования и становления, в котором Юлий Михайлович прошел ступени профессионального роста от старшего научного сотрудника до руководителя научной лаборатории (с 1987 г.) и заместителя директора по научной работе (с 2006 г.).

В 1985 г. Ю.М. Перельман успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изменения гемодинамики малого круга кровообращения и внешнего дыхания при позднем токсикозе беременных», в результате которой разработана оригинальная концепция гиперфункции внешнего дыхания как механизма оптимизации легочного газообмена в период гестации, положенная в основу первой в стране фундаментальной

монографии, посвященной роли нарушений легочной гемодинамики в генезе кардиальных и респираторных нарушений при токсикозе беременных женщин. Научные исследования, проведенные в рамках выполнения докторской диссертации на тему «Эколого-функциональная характеристика дыхательной системы человека в норме и при хроническом бронхите», блестяще защищенной в 2001 году, позволили сформулировать представление о ключевой роли реактивности дыхательных путей, как основного патофизиологического феномена, опосредующего негативное влияние экологических и антропогенных факторов на дыхательную систему человека и являющегося прогностическим признаком хронических респираторных заболеваний.

Профессор Перельман Ю.М. внес значительный вклад в формирование современной пульмонологии, являясь создателем широко известной в России и за рубежом научной школы по клинической и экологической физиологии дыхания. Под его руководством проведены уникальные исследования температурного и энергетического гомеостаза легких, изучены кондиционирующие возможности дыхательных путей. На этой основе создан комплекс аппаратуры и программного обеспечения для синхронного измерения температуры вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, дыхательного объема и объемной скорости, что позволило разработать критерии диагностики нарушений

кондиционирующей функции дыхательных путей, методы и критерии их раннего выявления и прогнозирования. Использование мультидисциплинарного подхода с привлечением современных информационных технологий и методов математического моделирования позволило Юлию Михайловичу заложить основы теории экологически ориентированного прогнозирования функциональных нарушений, создать фундаментальную базу для генерации новых медицинских технологий.

В настоящее время Ю.М. Перельман возглавляет работы по изучению молекулярных механизмов воздействия климатических факторов на респираторный тракт человека, генетических маркеров фенотипов бронхиальной астмы, ассоциированных с измененной реактивностью дыхательных путей. Большое значение для медицинской науки имеют исследования генетических детерминант и молекулярных механизмов холод- и осмоиндуцированных реакций респираторного тракта, бронхиальной гиперсекреции с участием нового класса мембранных белков – катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом. В результате научных изысканий раскрыта роль катионных каналов в формировании особенностей клинического течения болезней органов дыхания, установлены новые молекулярные мишени и предложены фенотип-ориентированные подходы к персонализированной терапии бронхообструктивных заболеваний легких.

Под руководством Ю.М. Михайловича в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания разрабатываются новые технологии восстановительной терапии, оптимизируются подходы к лечению, как за счет персонализированного применения классических схем, так и благодаря выявлению новых субстанций, таргетно модулирующих активность ключевых рецепторных элементов патологического сигнального каскада.

Результаты плодотворной научно-исследовательской работы члена-корреспондента РАН Перельмана Ю.М. представлены в многочисленных публикациях и изобретениях: им опубликовано более 700 научных работ в отечественных и международных изданиях и 15 научных монографий; он является автором более 80 патентов РФ на изобретения и полезные модели, ряда методических рекомендаций. Под его научным руководством выполнены 2 докторские и 22 кандидатских диссертаций, продуктивно работает научный коллектив – лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы.

Высокий профессиональный уровень, широкая научная эрудиция и организаторские способности Ю.М. Перельмана позволили ему с высокой эффективностью обеспечивать управление научно-исследовательской работой в ДНЦ ФПД. При его непосредственном участии и руководстве осуществляются крупные научно-исследовательские проекты и планы НИР, включенные

в программу фундаментальных исследований РАН; многочисленные клинические исследования; успешно реализуются международные проекты в кооперации с учеными из КНР, неоднократно поддержанные грантами РФФИ и ГФЕН Китая и включенные в межправительственную Программу научно-технического сотрудничества между РФ и КНР; проводится большая работа по организации крупных научных форумов.

Профессор Ю.М. Перельман постоянно ведет активную общественную и научно-организационную работу. Многие годы он выполнял обязанности заместителя председателя Проблемной комиссии «Физиология и патология дыхания» Научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера РАМН и Минздрава РФ, деятельность которой была сосредоточена на организации взаимодействия НИУ и ВУЗов при реализации исследований в сфере пульмонологии. Ю.М. Перельман – член секции клинической медицины Отделения медицинских наук РАН, является членом нескольких диссертационных советов; заместителем главного редактора журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания»; членом редакционной коллегии журналов «Информатика и системы управления», «Вестник ДВО РАН»; членом редакционных советов журналов «Пульмонология», «Тихоокеанский медицинский журнал», «Амурский медицинский журнал»; сопредседателем научной секции «Клиническая физиология дыхания» Российского респираторного общества; федеральным экспертом научно-технической сферы; экспертом Российского научного фонда и Российской академии наук.

За личные заслуги в разработке приоритетных направлений медицинской науки в области внутренних болезней, способствующих осуществлению существенного научного прорыва, а также обеспечению лидерства Российской Федерации в сфере изучения влияния внешней среды на развитие респираторной патологии Ю.М. Перельману присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». Он награжден нагрудным знаком «Почетный наставник» Минобрнауки РФ, Почетными грамотами Российской академии медицинских наук, Администрации Амурской области, города Благовещенска и ДНЦ ФПД

Коллектив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, коллеги и друзья сердечно поздравляют Ю.М. Михайловича Перельмана с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, творческой энергии, реализации всех интересных замыслов и новых источников вдохновения! Пусть Ваши замечательные качества человека и ученого будут залогом успеха дальнейшей плодотворной работы на благо нашего Центра!

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.

Подписано к печати 14.03.2024. Дата выхода из печати 22.03.2024. Дата выхода в свет: 22.03.2024. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 17,5. 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.б.н. И.В. Довжикова.
Свободная цена.