

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 93

посвящается 300-летию Российской академии наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

академик РАН В.П.Колосов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

И.А.Андриевская, д-р биол. наук

Т.А.Гвозденко, д-р мед. наук

И.В.Довжикова, д-р биол. наук /отв. секретарь/

Н.А.Ишутина, д-р биол. наук

Д.Е.Наумов, канд. мед наук

Ю.М.Перельман, член-корр. РАН, д-р мед. наук,
проф. /зам. редактора/

А.Г.Приходько, д-р мед. наук

Благовещенск 2024

Редакционный совет

С.Н.Авдеев, академик РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
З.Р.Айсанов, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
М.В.Антонюк, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
А.А.Визель, д-р мед. наук, проф. (г. Казань)
Б.И.Гельцер, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
И.В.Демко, д-р мед. наук, проф. (г. Красноярск)
Г.П.Евсеева, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
К.В.Жмеренецкий, член-корр. РАН, д-р мед. наук, доц. (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)
С.П.Крыжановский, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
О.А.Лебедько, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)
Л.Г.Мананов, 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)
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)
Н.Н.Цыбиков, д-р мед. наук, проф. (г. Чита)
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 93

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

T.A.Gvozdenko, MD, PhD, DSc

I.V.Dovzhikova, PhD, DSc /Executive Editor/

N.A.Ishutina, PhD, DSc

D.E.Naumov, MD, PhD

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

A.G.Prihodko, MD, PhD, DSc

Blagoveshchensk 2024

Editorial Board

- S.N.Avdeev, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (*Moscow, Russian Federation*)
- Z.R.Aisanov, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)
- M.V.Antonyuk, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
- A.A.Vizel, MD, PhD, DSc, Professor (*Kazan, Russian Federation*)
- B.I.Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Vladivostok, Russian Federation*)
- I.V.Demko, MD, PhD, DSc, Professor (*Krasnoyarsk, Russian Federation*)
- G.P.Evseeva, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
- K.V.Zhmerenetsky, MD, PhD, DSc, Docent, Corresponding member of RAS (*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*)
- S.P.Kryzhanovsky, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Vladivostok, 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*)
- 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*)
- N.N.Tsybikov, MD, PhD, DSc, Professor (*Chita, Russian Federation*)
- B.A.Chernyak, MD, PhD, DSc, Professor (*Irkutsk, Russian Federation*)
- X.D.Zhou, MD, PhD, DSc, Professor (*Haikou, China*)
- Ya.N.Shoikhet, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Barnaul, Russian Federation*)

Editorial office:

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Phone (fax) – (8-4162) 77-28-07

E-mail: bulleten.fpd@mail.ru; dncfpd@dncfpd.ru

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

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.А.Орлова, М.В.Агальцов, М.О.Журавлев, А.Е.Руннова, О.Н.Джисоева, А.Р.Киселев, О.М.Драпкина.* Влияние нарушений дыхания во сне на устойчивые электроэнцефалографические характеристики во время ночного сна у пациентов с артериальной гипертензией..... 8
- И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр, Т.В.Заболотских.* Клинические особенности острого коронарного синдрома у пациентов пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких 17
- Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Я.Г.Горчакова, Т.А.Мальцева.* Эффект капсаицина на дифференцировку моноцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких..... 25
- Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Котова, Я.Г.Горчакова, Е.Ю.Афанасьева.* Особенности экспрессии рецепторов к гранулоцитарно-макрофагальному и макрофагальному колониестимулирующим факторам на субпопуляциях моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких..... 38
- О.И.Савушкина, И.Ц.Кулагина, М.М.Малашенко, Е.Р.Кузьмина, М.И.Чушкин, Е.В.Крюков.* Отдаленные последствия функционального состояния респираторной системы после SARS-CoV-2 – ассоциированного поражения легких..... 48
- А.С.Шульга, И.А.Андреевская, И.Г.Меньшикова, Т.В.Заболотских.* Анализ данных лабораторных и функциональных исследований у пациентов молодого возраста с COVID-19 и сердечно-сосудистыми нарушениями..... 60

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- A.A.Orlova, M.V.Agaltsov, M.O.Zhuravlev, A.E.Runnova, O.N.Dzhioeva, A.R.Kiselev, O.M.Drapkina.* Effect of sleep-disordered breathing on stable electroencephalographic characteristics during night sleep in patients with arterial hypertension
- I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar, T.V.Zabolotskikh.* Clinical features of acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease
- D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, Y.G.Gorchakova, T.A.Maltseva.* Effect of capsaicin on monocyte differentiation in patients with chronic obstructive pulmonary disease
- D.A.Gassan, D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Kotova, Y.G.Gorchakova, E.Yu.Afanas'eva.* Peculiarities of granulocyte-macrophage and macrophage colony-stimulating factors receptors expression in subpopulations of peripheral blood monocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease
- O.I.Savushkina, I.Ts.Kulagina, M.M.Malashenko, E.R.Kuzmina, M.I.Chushkin, E.V.Kryukov.* Long-term consequences of the functional state of the respiratory system after SARS-CoV-2-associated lung damage
- A.S.Shulga, I.A.Andrievskaya, I.G.Menshikova, T.V.Zabolotskikh.* Analysis of laboratory and instrumental data in young patients with COVID-19 and cardiovascular disorders

Е.Е.Минеева, М.В.Антонюк, А.В.Юренко. Состояние легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой в постковидном периоде..... 72

М.О.Иванов, Е.В.Егорова, Е.В.Фефелова, Н.Н.Цыбиков. Многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития полипозного риносинусита... 83

И.А.Андриевская, К.С.Лязгян. Характер экспрессии макрофагами CD68 и гистопатология плаценты при COVID-19, связь с акушерскими и неонатальными осложнениями..... 91

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко. Циклооксигеназа 2 и простагландин E2 в генезе невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции..... 100

И.Н.Гориков. Клинико-функциональная характеристика церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции в период беременности..... 107

ЛЕКЦИИ

А.М.Суботялова, М.А.Суботялов. Эволюция представлений об анатомии дыхательной системы..... 112

ОБЗОРЫ

А.С.Манукян, А.Г.Приходько. Роль респираторных инфекций в формировании гиперреактивности дыхательных путей у детей..... 121

Н.О.Летова, Н.Л.Потапова. Проблемы приверженности терапии бронхиальной астмы у подростков и пути их решения (обзор литературы)..... 132

E.E.Mineeva, M.V.Antonyuk, A.V.Yurenko. Lung function in patients with asthma in the post-COVID period

M.O.Ivanov, E.V.Egorova, E.V.Fefelova, N.N.Tsybikov. Multivariate regression analysis of risk factors for the development of polyposis rhinosinusitis

I.A.Andrievskaya, K.S.Lyazgyan. Expression of CD68 by macrophages and histopathology of the placenta in COVID-19: association with obstetric and neonatal complications

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko. Cyclooxygenase 2 and prostaglandin E2 in the genesis of pregnancy loss in cytomegalovirus infection

I.N.Gorikov. Clinical and functional characteristics of cerebral ischemia in newborns from mothers with exacerbation of cytomegalovirus infection during pregnancy

LECTIONS

A.M.Subotyalova, M.A.Subotyalov. Evolution of understanding the anatomy of the respiratory system

REVIEWS

A.S.Manukyan, A.G.Prikhodko. The role of respiratory infections in the formation of airway hyperresponsiveness in children

N.O.Letova, N.L.Potapova. Challenges of asthma therapy adherence in adolescents and solutions (literature review)

А.О.Голубева, А.П.Бондаренко, О.Е.Троценко, О.Н.Огиенко. Роль не-
ферментирующих грамотрицательных
бактерий *Stenotrophomonas maltophilia*
в этиологии инфекционных заболева-
ний (обзор литературы)..... 141

A.O.Golubeva, A.P.Bondarenko, O.E.Trotsenko, O.N.Ogienko. The role of non-fermenting
gram-negative bacteria *Stenotrophomonas*
maltophilia in the etiology of infectious
diseases (review)

УДК 616.12-008.331.1:612.284.2«345»]616-073.788

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-8-16

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ НА УСТОЙЧИВЫЕ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВО ВРЕМЯ НОЧНОГО СНА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.А.Орлова, М.В.Агальцов, М.О.Журавлев, А.Е.Руннова, О.Н.Джигоева, А.Р.Киселев, О.М.Драпкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990,
г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3

РЕЗЮМЕ. Введение. Обструктивное апноэ сна (ОАС) – наиболее распространенное нарушение дыхания во сне. Среди значительного числа пациентов с ОАС часто встречается сердечно-сосудистая коморбидность, и в первую очередь – артериальная гипертензия. При ОАС наблюдается изменение параметров биоэлектрической активности головного мозга, в частности замедление частоты электроэнцефалографической активности коры больших полушарий, снижение меры межполушарной синхронизации. Изменения этих показателей могут стать патофизиологическими маркерами нарушений дыхания во сне. **Цель.** Изучить влияние нарушений дыхания во сне на ряд количественных характеристик электроэнцефалограммы (ЭЭГ) во время ночного сна у пациентов с артериальной гипертензией и клинически значимым ОАС. **Материалы и методы.** Материалом для ретроспективного исследования послужили 84 полисомнографические записи пациентов преимущественно с артериальной гипертензией в качестве основного диагноза. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от значения индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ). По записям полисомнографии оценивалась мера синхронизации электрической активности головного мозга между затылочными ЭЭГ-отведениями. Для оценки синхронизации использовался метод, основанный на расчете вейвлетной бикогерентности. **Результаты.** Статистически значимые различия были получены при оценке значений в диапазоне низких частот Δf_1 – Δf_4 : 0,2–1,0 Гц, 0,8–1,6 Гц, 1,0–2,0 Гц, 1,0–4,0 Гц. В этих частотах с увеличением степени тяжести апноэ мера межполушарной синхронизации достоверно снижалась. **Заключение.** Для определения тяжести обструктивного апноэ сна может быть рассмотрен параметр, основанный на оценке меры синхронизации, рассчитанной по симметричным затылочным ЭЭГ-сигналам в частотных диапазонах 0,2–1,0 Гц, 0,8–1,6 Гц, 1,0–2,0 Гц, 1,0–4,0 Гц, что в дальнейшем может послужить основой для разработки и внедрения в практическую деятельность новых диагностических инструментов оценки тяжести нарушений дыхания во сне.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, нарушения дыхания во сне, артериальная гипертензия, количественные ЭЭГ-характеристики, непрерывный вейвлетный анализ.

EFFECT OF SLEEP-DISORDERED BREATHING ON STABLE ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHARACTERISTICS DURING NIGHT SLEEP IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

A.A.Orlova, M.V.Agaltsov, M.O.Zhuravlev, A.E.Runnova, O.N.Dzhioeva, A.R.Kiselev, O.M.Drapkina

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 10, b.3 Petroverigsky Lane, Moscow, 101990,
Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep-disordered breathing condition. A significant number of OSA patients often present with cardiovascular comorbidities, particularly arterial hypertension.

Контактная информация

Анна Андреевна Орлова, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр.3. E-mail: aorlova345@yahoo.com

Correspondence should be addressed to

Anna A. Orlova, MD, Junior Staff Scientist, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 10, b.3 Petroverigsky Lane, Moscow, 101990, Russian Federation. E-mail: aorlova345@yahoo.com

Для цитирования:

Орлова А.А., Агальцов М.В., Журавлев М.О., Руннова А.Е., Джигоева О.Н., Киселев А.Р., Драпкина О.М. Влияние нарушений дыхания во сне на устойчивые электроэнцефалографические характеристики во время ночного сна у пациентов с артериальной гипертензией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.8–16. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-8-16

For citation:

Orlova A.A., Agaltsov M.V., Zhuravlev M.O., Runnova A.E., Dzhioeva, O.N. Kiselev A.R., Drapkina O.M. Effect of sleep-disordered breathing on stable electroencephalographic characteristics during night sleep in patients with arterial hypertension. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):8–16 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-8-16

OSA is associated with changes in bioelectrical activity of the brain, such as slowing of electroencephalographic activity in the cortex and reduced interhemispheric synchronization. These changes can become pathophysiological markers of sleep-disordered breathing. **Aim.** To investigate the effect of sleep-disordered breathing on a range of quantitative electroencephalogram (EEG) characteristics during nighttime sleep in patients with arterial hypertension and clinically significant OSA. **Materials and methods.** The material for this retrospective study consisted of 84 polysomnographic records of patients predominantly diagnosed with arterial hypertension. Patients were divided into three groups based on the apnea-hypopnea index (AHI). Polysomnographic records were used to assess the synchronization measure of brain electrical activity between occipital EEG leads. The synchronization measure was evaluated using a method based on wavelet bicoherence calculation. **Results.** Statistically significant differences were observed in the low-frequency ranges Δf_1 - Δf_4 : 0.2-1.0 Hz, 0.8-1.6 Hz, 1.0-2.0 Hz, 1.0-4.0 Hz. In these frequencies, the interhemispheric synchronization measure significantly decreased with increasing severity of apnea. **Conclusion.** To determine the severity of obstructive sleep apnea, a parameter based on the synchronization measure evaluated from symmetrical occipital EEG signals in the frequency ranges 0.2-1.0 Hz, 0.8-1.6 Hz, 1.0-2.0 Hz, and 1.0-4.0 Hz can be considered. This may serve as the basis for developing and implementing new diagnostic tools for assessing the severity of sleep-disordered breathing in practice.

Key words: obstructive sleep apnea, sleep-disordered breathing, arterial hypertension, quantitative EEG characteristics, continuous wavelet analysis.

Обструктивное апноэ сна (ОАС) характеризуется периодическим полным или частичным коллапсом верхних дыхательных путей на уровне глотки и нарушением легочной вентиляции при сохраняющихся дыхательных усилиях с сопутствующим снижением степени насыщения крови кислородом, нарушением структуры сна с его фрагментацией и симптомами дневной сонливости. Основные факторы риска ОАС (ожирение, курение, избыточное употребление алкоголя) широко распространены в российской популяции [1] и могут косвенно свидетельствовать о большой представленности данной патологии в РФ.

Среди значительного числа пациентов с ОАС часто встречается сердечно-сосудистая коморбидность, и в первую очередь – артериальная гипертензия, которая в 39-82,2% случаев сопутствует ОАС [2–3]. Сочетание этих двух заболеваний нашло свое отражение в современных клинических рекомендациях. В частности, рекомендации Российского кардиологического общества оценивают вклад ОАС в развитие вторичной артериальной гипертензии (АГ) и отражают основные аспекты скрининга, диагностики и лечения апноэ [4].

Еще в 1998 году F. Morisson и соавторы выдвинули гипотезу, что снижение работоспособности, которое часто наблюдается у пациентов с апноэ, может быть связано с гипоксемической дисфункцией лобных долей коры больших полушарий [5]. Для оценки дисфункции по записям электроэнцефалограмм (ЭЭГ) пациентов с обструктивным апноэ сна и контрольной группы рассчитывались количественные характеристики электрической активности головного мозга. Показано, что во время бодрствования у пациентов с ОАС наблюдалось замедление частоты ЭЭГ-активности как фронтальной коры больших полушарий, так и теменных, затылочных и височных долей. Позднее те же исследователи описали эти изменения как во время бодрствования, так и в фазе быстрого сна у пациентов с ОАС и показали обратимость этих изменений на фоне современного метода лечения апноэ – CPAP-терапии (continuous positive airway pressure therapy) [6]. A. Mathieu и со-

авторы в 2007 году с помощью спектрального анализа ЭЭГ также подтвердили замедление частоты ЭЭГ-активности во всех областях коры головного мозга у пациентов с ОАС по сравнению со здоровыми добровольцами [7]. При сравнении пациентов с ОАС младшего (25-50 лет) и старшего возраста (51-72 года) возрастных изменений в активности ЭЭГ выявить не удалось [7].

Данный феномен широко не изучался у пациентов с сочетанием ОАС и артериальной гипертензии. Поэтому в статье изложены результаты анализа количественных характеристик ЭЭГ, полученных в ходе исследования сна – полисомнографии, у пациентов с артериальной гипертензией и клинически значимым ОАС.

Для оценки выбрана мера синхронизации, рассчитанная на основе вейвлетной бикогерентности [8-12]. Считается, что синхронизация ЭЭГ-активности может отражать механизм функциональной связи, участвующий в обработке информации в головном мозге [13]. Доказано, что этот показатель изменяется при таких заболеваниях нервной системы, как болезнь Альцгеймера [14], эпилепсия [15], болезнь Паркинсона [16] и аутизм [17]. Его изменения могут также стать патофизиологическим маркером нарушений дыхания во сне.

Предварительные результаты исследования на небольшой выборке пациентов с ОАС без разделения их по степени тяжести апноэ при сравнении со здоровыми добровольцами были опубликованы нами ранее [18]. В рамках данной статьи представлены результаты оценки меры межполушарной синхронизации между затылочными ЭЭГ-каналами, так как ранее наиболее значимые результаты были получены именно в этих отведениях.

Цель исследования: изучить влияние нарушений дыхания во сне на ряд количественных характеристик ЭЭГ во время ночного сна у пациентов с артериальной гипертензией и клинически значимым ОАС в зависимости от степени тяжести апноэ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол 02-03/22 от 17.03.2022). Информированное согласие получено от всех участников.

Материалом для ретроспективного исследования послужили 84 полисомнографические записи пациентов преимущественно с АГ в качестве основного диагноза, получавших стационарное или амбулаторное лечение в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Пациенты старше 75 лет и пациенты с сопутствующими заболеваниями нервной системы, которые могли повлиять на качество записи полисомнографии, исклю-

чались из исследования. У подавляющего числа (93%) пациентов ведущим заболеванием была гипертоническая болезнь. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от значения индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) – количества эпизодов нарушений дыхания за час сна. По значению ИАГ определяли степень тяжести заболевания.

В первую группу вошли 13 пациентов с легкой или средней степенью тяжести ОАС ($10 \leq \text{ИАГ} \leq 20$ эп/ч), во вторую группу – 48 пациентов со среднетяжелой формой заболевания ($20 \leq \text{ИАГ} \leq 50$ эп/ч). Третью группу составили 23 пациента с выраженной тяжелой степенью ОАС ($\text{ИАГ} > 50$ эп/ч). Клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

Параметры	$10 \leq \text{ИАГ} \leq 20$ эп/ч (n=13)	$20 \leq \text{ИАГ} \leq 50$ эп/ч (n=48)	$\text{ИАГ} > 50$ эп/ч (n=23)	p-value
ГБ I стадии, %	23,1	14,6	4,3	0,811
ГБ II стадии, %	7,7	31,3	30,4	
ГБ III стадии, %	61,5	47,9	56,5	
Возраст, лет	56,4[47,8;65,0]	59,2[56,0;62,3]	56,2[51,9;60,6]	0,407
СД 2 типа, %	23,1	22,9	26,1	0,956
Женский пол, %	38,5	31,3	30,4	0,868
ФВ, %	59,9 [54,8;67,5]	57,5 [47,0;69,0]	57,3 [47,3;69,0]	0,995
SpO ₂ ср, %	93,8 [92,4;95,5]	92,4 [91,4;94,1]	90,8 [89,4;92,3]	0,002
Курение, %	15,4	16,7	4,3	0,412
ИМТ, кг/м ²	32,5 [29,5;35,4]	32,7 [30,5;34,9]	38,3 [32,7;43,9]	0,064
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 [4,5;6,0]	5,0 [4,6;5,5]	5,3 [4,0;6,6]	0,874

Примечание: здесь и в таблице 2: ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, p-value – p-критерий, полученный в результате однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса; ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ФВ – фракция выброса, SpO₂ ср – средние значения насыщения крови кислородом за период ночного сна, ИМТ – индекс массы тела.

Пациенты были сопоставимы по частоте встречаемости артериальной гипертензии любой стадии, сахарного диабета 2 типа, возрасту и полу. Фракция выброса левого желудочка и уровень общего холестерина в крови так же статистически значимо не различались. Доля курящих была минимальна в третьей группе. С увеличением степени тяжести ОАС наблюдалась тенденция к увеличению ИМТ и снижению средних значений насыщения крови кислородом за период ночного сна.

Всем пациентам было проведено комплексное ночное исследование сна с использованием полисомнографа COMETplusGrassTechnologies, Astro-MedInc., USA. Монтаж полисомнограммы включал в себя за-

пись электроокулограммы (ЭОГ), ЭЭГ, электромиограммы (ЭМГ), электрокардиограммы (ЭКГ), храпа, дыхательного потока, дыхательного усилия грудной клетки и брюшной стенки, периферической электромиограммы (ЭМГ). Отдельно в виде цифровых значений представлялась частота пульса, сатурация крови кислородом и положение тела в пространстве. Каждая запись была проанализирована специалистом медицины сна и сопровождалась итоговым протоколом исследования и заключением с указанием степени тяжести апноэ.

По записям оценивалась мера синхронизации электрической активности головного мозга между затылочными ЭЭГ-отведениями за всю продолжительность

ночной записи. Мера синхронизации рассчитывалась для 14 частотных диапазонов, приведенных в таблице 2 (см. раздел Результаты).

Для оценки синхронизации использовался метод, основанный на расчете вейвлетной бикогерентности. Данная методика основана на оценке комплексных коэффициентов непрерывного вейвлет-преобразования для каждого канала ЭЭГ и последующем вычислении коэффициента взаимной синхронизации двух сигналов ЭЭГ между собой. Коэффициент синхронизации принимает значение от 0 до 1 и характеризует меру синхронизации исследуемых сигналов в заданный момент времени и на определенной частоте. Чем более согласованную (или синхронизированную) динамику демонстрируют сигналы, тем ближе это значение к 1, т.е. синхронизация высокая.

Статистический анализ полученных данных проведен в программах SPSS и Statistica. Для всех количественных величин была определена нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилкса. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного интервала. Для качественных параметров указаны доли в процентах от общего числа наблюдений в группе. Для сравнения значений между группами был проведен дисперсионный анализ, значимыми считались отличия с p -критерием $< 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средние значения меры синхронизации для каждой из групп в заданных диапазонах частот представлены в таблице 2.

Таблица 2

Средние значения меры синхронизации затылочных ЭЭГ-сигналов в зависимости от тяжести нарушений дыхания во сне

Диапазон частот	$10 \leq \text{ИАГ} \leq 20$ эп/ч (n=13)	$20 \leq \text{ИАГ} \leq 50$ эп/ч (n=48)	$\text{ИАГ} > 50$ эп/ч (n=23)	p-value
диапазон Δf_1 [0,2-1,0 Гц]	0,509 [0,477; 0,609]	0,426 [0,348; 0,502]	0,445 [0,394; 0,496]	0,022
диапазон Δf_2 [0,8-1,6 Гц]	0,532 [0,490; 0,601]	0,404 [0,350; 0,501]	0,392 [0,375; 0,518]	0,008
диапазон Δf_3 [1,0-2,0 Гц]	0,535 [0,487; 0,609]	0,424 [0,351; 0,506]	0,392 [0,375; 0,517]	0,008
диапазон Δf_4 [1,0-4,0 Гц]	0,496 [0,449; 0,585]	0,386 [0,314; 0,486]	0,349 [0,315; 0,445]	0,009
диапазон Δf_5 [4,0-6,0 Гц]	0,415 [0,343; 0,463]	0,398 [0,342; 0,496]	0,361 [0,337; 0,431]	0,279
диапазон Δf_6 [4,0-8,0 Гц]	0,439 [0,402; 0,509]	0,418 [0,384; 0,483]	0,395 [0,359; 0,433]	0,139
диапазон Δf_7 [6,0-8,0 Гц]	0,429 [0,374; 0,443]	0,444 [0,394; 0,519]	0,412 [0,391; 0,462]	0,220
диапазон Δf_8 [8,0-10,0 Гц]	0,408 [0,355; 0,441]	0,441 [0,381; 0,517]	0,418 [0,387; 0,469]	0,157
диапазон Δf_9 [8,0-12,0 Гц]	0,376 [0,331; 0,406]	0,413 [0,360; 0,499]	0,440 [0,367; 0,487]	0,103
диапазон Δf_{10} [10,0-12,0 Гц]	0,409 [0,379; 0,464]	0,424 [0,370; 0,520]	0,414 [0,372; 0,515]	0,801
диапазон Δf_{11} [12,0-14,0 Гц]	0,427 [0,377; 0,456]	0,393 [0,363; 0,479]	0,402 [0,359; 0,454]	0,874
диапазон Δf_{12} [12,0-20,0 Гц]	0,431 [0,385; 0,468]	0,458 [0,402; 0,529]	0,443 [0,401; 0,491]	0,169
диапазон Δf_{13} [20,0-30,0 Гц]	0,430 [0,399; 0,456]	0,447 [0,413; 0,542]	0,447 [0,410; 0,507]	0,165
диапазон Δf_{14} [30,0-40,0 Гц]	0,416 [0,393; 0,441]	0,454 [0,415; 0,534]	0,477 [0,413; 0,520]	0,054

Мера синхронизации была рассчитана между двумя полушарными затылочными сигналами ЭЭГ, полученными при записи за весь период ночного сна. Статистически значимые различия были получены при оценке значений в диапазоне частот Δf_1 - Δf_4 : 0,2-1,0 Гц, 0,8-1,6 Гц, 1,0-2,0 Гц, 1,0-4,0 Гц. В этих частотах с увеличением степени тяжести апноэ мера межполушарной синхронизации достоверно снижалась.

На рисунке графически отражены средние значения меры синхронизации затылочных ЭЭГ-сигналов в зависимости от тяжести нарушений дыхания во сне. Вы-

шеописанный тренд отмечался в диапазоне низких частот (1-4), в то время как, начиная с 5-го диапазона частот, значения меры синхронизации выравнивались.

По результатам исследования когорты пациентов с артериальной гипертензией мера межполушарной синхронизации электрической активности головного мозга между симметричными затылочными отведениями снижалась по мере увеличения степени тяжести ОАС. Эти результаты согласуются с ранее полученными нами данными на когорте пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний [18].

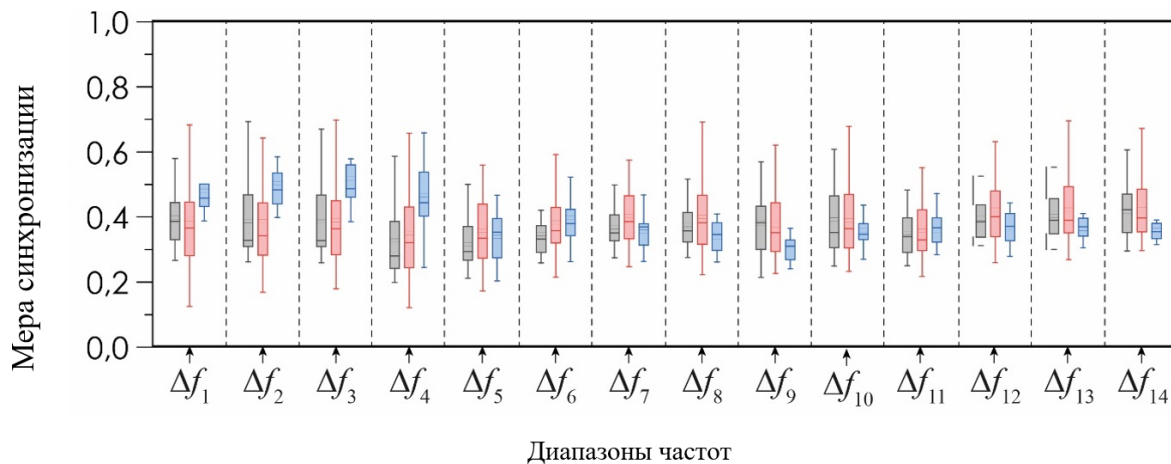


Рис. Средние значения меры синхронизации затылочных ЭЭГ-сигналов в зависимости от тяжести нарушений дыхания во сне: синий цвет – $10 \leq \text{ИАГ} \leq 20$ эп/ч, красный цвет – $20 \leq \text{ИАГ} \leq 50$ эп/ч, серый цвет – $\text{ИАГ} > 50$ эп/ч.

Изменения в электрической активности головного мозга у пациентов с ОАС по результатам количественного анализа ЭЭГ могут быть обусловлены теми патофизиологическими процессами, которые являются последствием нарушений дыхания во сне. В частности, гипоксемия, которая регистрируется у больных с ОАС, особенно при тяжелых степенях заболевания, может препятствовать восстановительным процессам во сне и вызывать структурное повреждение клеток центральной нервной системы [19]. На базе визуализационных исследований доказано, что головной мозг пациентов с ОАС характеризуется уменьшением объема серого вещества, нарушением целостности белого вещества и электрической активности в состоянии покоя [20]. Текущие данные указывают на изменения белого вещества в мозолистом теле, поясной извилине, кортикоспинальном тракте, островковой коре, базальных ганглиях и лимбических участках [21]. Эти зоны головного мозга участвуют в регуляции настроения, а также в функционировании сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы. Наблюдаемые функциональные изменения в активности головного мозга, в частности снижение меры межполушарной синхронизации, могут быть отражением вышеперечисленных структурных изменений.

Таким образом, мера межполушарной синхронизации между симметричными затылочными ЭЭГ-отведениями в перспективе может рассматриваться как маркер тяжести ОАС у пациентов с сердечно-сосудистым риском.

Ограничения

Ограничением исследования можно назвать отсутствие группы контроля. Поэтому дальнейшая работа должна быть направлена на оценку уровня межполушарной синхронизации у пациентов с АГ без ОАС.

Заключение

Методы количественной оценки электроэнцефало-

графических характеристик могут предоставить дополнительную информацию об изменениях в активности головного мозга во время сна у пациентов с клинически значимым ОАС.

Для определения тяжести обструктивного апноэ сна может быть рассмотрен параметр, основанный на оценке меры синхронизации, рассчитанной по симметричным затылочным ЭЭГ-сигналам в частотных диапазонах 0,2-1,0 Гц, 0,8-1,6 Гц, 1,0-2,0 Гц, 1,0-4,0 Гц, что в дальнейшем может послужить основой для разработки и внедрения в практическую деятельность новых диагностических инструментов оценки тяжести нарушений дыхания во сне.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка алгоритмов распознавания маркеров нарушений дыхания во сне у пациентов с различными формами сердечно-сосудистой патологии», (№122013100209-5), выполняемой в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в 2022-2024 гг.

Funding Sources

This study has been supported by the Government Procurement of the Russian Federation Ministry of Healthcare within the state assignment "Development of Algorithms for Recognizing Markers of Breathing Disorders During Sleep in Patients with Various Forms of Cardiovascular Pathology" №122013100209-5 (2022-2024), performed at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine

ЛИТЕРАТУРА

1. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутемова О.А., Барбараш И.Л., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т.13, №6. С.4–11. EDN: TBSOYN. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
2. Pinto J.A., Ribeiro D.K., Cavallini A.F., Duarte C., Freitas G.S. Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: a retrospective study // *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016. Vol.20 №2. P.145–150. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579546>
3. Muxfeldt E.S., Margallo V.S., Guimarães G.M., Salles G.F. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension // *Am. J. Hypertens.* 2014. Vol.27 №8. P.1069–1078. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu023>
4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевальде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №3. С.149–218. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
5. Morisson F., Lavigne G., Petit D., Nielsen T., Malo J., Montplaisir J. Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 11, №5. P.1135–1140. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11051135>
6. Morisson F., Décary A., Petit D., Lavigne G., Malo J., Montplaisir J. Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure // *Chest.* 2001. Vol.119, №1. P.45–52. <https://doi.org/10.1378/chest.119.1.45>
7. Mathieu A., Mazza S., Petit D., Décary A., Massicotte-Marquez J., Malo J., Montplaisir J. Does age worsen EEG slowing and attention deficits in obstructive sleep apnea syndrome? // *Clin. Neurophysiol.* 2007. Vol.118, №7. P.1538–1544. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.009>
8. Makarov V.V., Zhuravlev M.O., Runnova A.E., Protasov P., Maksimenko V.A., Frolov N.S., Pisarchik A.N., Hramov A.E. Betweenness centrality in multiplex brain network during mental task evaluation // *Phys. Rev. E.* 2018. Vol.98, Iss.6. Article number:062413. <https://doi.org/10.1103/physreve.98.062413>
9. Selskii A., Drapkina O., Agaltsov M., Posnenkova O., Simonyan M., Zhuravlev M., Runnova A. Adaptation of recurrence plot method to study a polysomnography: changes in EEG activity in obstructive sleep apnea syndrome // *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 2023. Vol. 232. P.703–714. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-00814-8>
10. Hu Q., Li M., Li Y. Single-channel EEG signal extraction based on DWT, CEEMDAN, and ICA method // *Front. Hum. Neurosci.* 2022. Vol.16. Article number:1010760. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.1010760>
11. Runnova A., Zhuravlev M., Orlova A., Agaltsov M., Drapkina O., Kiselev A. Structural abnormalities of brain electrical activity during night sleep in patients with obstructive apnoea syndrome // *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 2023. Vol.233. P.531–542. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-01056-4>
12. Selskii A.O., Egorov E.N., Ukolov R.V., Orlova A.A., Drozhdeva E.E., Mironov S.A., Doludin Yu.V., Agaltsov M.V., Drapkina O.M. Sleep-disordered breathing: statistical characteristics of joint recurrent indicators in EEG activity // *Russian Open Medical Journal.* 2023. Vol.12, Iss.4. Article number:e0401. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0401>
13. Jalili M., Barzegaran E., Knyazeva M.G. Synchronization of EEG: bivariate and multivariate measures // *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2014. Vol.22, №2. P.212–221. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2013.2289899>
14. Knyazeva M.G., Carmeli C., Khadivi A., Ghika J., Meuli R., Frackowiak R.S. Evolution of source EEG synchronization in early Alzheimer's disease // *Neurobiol. Aging.* 2013. Vol.34, №3. P.694–705. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.012>
15. Sakkalis V., Doru Giurcaneanu C., Xanthopoulos P., Zervakis M. E., Tsiaras V., Yang Y., Karakonstantaki E., Micheloyannis S. Assessment of linear and nonlinear synchronization measures for analyzing EEG in a mild epileptic paradigm // *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 2009. Vol.13, №4. P.433–441. <https://doi.org/10.1109/titb.2008.923141>

16. Moazami-Goudarzi M., Sarnthein J., Michels L., Moukhtieva R., Jeanmonod D. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients // *NeuroImage*. 2008. Vol.41, №3. P.985–997. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.032S>
17. Khan S., Gramfort A., Shetty N.R., Kitzbichler M.G., Ganesan S., Moran J.M., Lee S.M., Gabrieli J.D.E., Tager-Flusberg H.B., Joseph R.M., Herbert M.R., Hämäläinen M.S., Kenet T. Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2013. Vol.110, №8. P.3107–3112. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214533110>
18. Zhuravlev M., Agaltsov M., Kiselev A., Simonyan M., Novikov M., Selskii A., Ukolov R., Drapkina O., Orlova A., Penzel T., Runnova A. Compensatory mechanisms of reduced interhemispheric EEG connectivity during sleep in patients with apnea // *Sci. Rep.* 2023. Vol.13, №1. Article number:8444. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35376-1>
19. Rosenzweig I., Glasser M., Polsek D., Leschziner G.D., Williams S.C., Morrell M.J. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship // *Lancet Respir. Med.* 2015. Vol.3, №5. P.404–414. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00090-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00090-9)
20. Rostampour M., Noori K., Heidari M., Fadaei R., Tahmasian M., Khazaie H., Zarei M. White matter alterations in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review of diffusion MRI studies // *Sleep Med.* 2020. Vol.75. P.236–245. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.06.024>
21. Macey P.M., Kumar R., Woo M.A., Valladares E.M., Yan-Go F.L., Harper R.M. Brain structural changes in obstructive sleep apnea // *Sleep*. 2008. Vol.31, №7. P.967–977. PMID: 18652092; PMCID: PMC2491498.

REFERENCES

1. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efانov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov E.V., Nedogoda S.V., Oschepkova E.V., Romanchuk S.V., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Deev A.D., Shalnova S.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Gomysanova N.V., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaya O.A., Mamedov M.N., Metelskaya V.A., Oganov R.G., Suvorova E.I., Khudyakov M.B., Baranova E.I., Kasimov R.A., Shabunova A.A., Ledyayeva A.A., Chumachek E.V., Azarin O.G., Babenko N.I., Bondartsov L.V., Furmenko G.I., Khvostikova A.E., Belova O.A., Nazarova O.A., Shutemova E.A., Barbarash O.L., Danilchenko Ya.V., Indukaeva E.V., Maksimov S.A., Mulerova T.A., Skripchenko A.E., Cherkass N.V., Basyrova I.R., Isaeva E.N., Kondratenko V.Yu., Lopina E.A., Safonova D.V., Gudkova S.A., Cherepanova N.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N., Medvedeva I.V., Storozhok M.A., Shava V.P., Shalaeв S.V., Gutnova S.K., Tolparov G.V. [The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF]. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13(6):4-11 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
2. Pinto J.A., Ribeiro D.K., Cavallini A.F., Duarte C., Freitas G.S. Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: a retrospective study. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 20(2):145–150. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579546>
3. Muxfeldt E.S., Margallo V.S., Guimarães G.M., Salles G.F. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27(8):1069–1078. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu023>
4. 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]. *Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(3): 149–218 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
5. Morisson F., Lavigne G., Petit D., Nielsen T., Malo J., Montplaisir J. Spectral analysis of wakefulness and REM sleep EEG in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* 1998; 11(5):1135–1140. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11051135>
6. Morisson F., Décary A., Petit D., Lavigne G., Malo J., Montplaisir J. Daytime sleepiness and EEG Spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2001; 119(1):45–52. <https://doi.org/10.1378/chest.119.1.45>
7. Mathieu A., Mazza S., Petit D., Décary A., Massicotte-Marquez J., Malo J., Montplaisir J. Does age worsen EEG slowing and attention deficits in obstructive sleep apnea syndrome? *Clin. Neurophysiol.* 2007; 118(7):1538–1544. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.009>
8. Makarov V.V., Zhuravlev M.O., Runnova A.E., Protasov P., Maksimenko V.A., Frolov N.S., Pisarchik A.N., Hramov A.E. Betweenness centrality in multiplex brain network during mental task evaluation. *Phys. Rev. E* 2018; 98(6):062413. <https://doi.org/10.1103/physreve.98.062413>
9. Selskii A., Drapkina O., Agaltsov M., Posnenkova O., Simonyan M., Zhuravlev M., Runnova A. Adaptation of recurrence plot method to study a polysomnography: changes in EEG activity in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur.*

- Phys. J. Spec. Top.* 2023; 232:703–714. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-00814-8>
10. Hu Q., Li M., Li Y. Single-channel EEG signal extraction based on DWT, CEEMDAN, and ICA method. *Front. Hum. Neurosci.* 2022; 16:1010760. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.1010760>
11. Runnova A., Zhuravlev M., Orlova A., Agaltsov M., Drapkina O., Kiselev A. Structural abnormalities of brain electrical activity during night sleep in patients with obstructive apnoea syndrome. *Eur. Phys. J. Spec. Top.* 2023; 233:531–542. <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-023-01056-4>
12. Selskii A.O., Egorov E.N., Ukolov R.V., Orlova A.A., Drozhdeva E.E., Mironov S.A., Doludin Yu.V., Agaltsov M.V., Drapkina O.M. Sleep-disordered breathing: statistical characteristics of joint recurrent indicators in EEG activity. *Russian Open Medical Journal* 2023; 12(4):e0401. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2023.0401>
13. Jalili M., Barzegaran E., Knyazeva M.G. Synchronization of EEG: Bivariate and Multivariate Measures. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 2014; 22(2):212–221. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2013.2289899>
14. Knyazeva M.G., Carmeli C., Khadivi A., Ghika J., Meuli R., Frackowiak R.S. Evolution of source EEG synchronization in early Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 2013; 34(3):694–705. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.012>
15. Sakalis V., Doru Giurcaneanu C., Xanthopoulos P., Zervakis M. E., Tsiaras V., Yang Y., Karakonstantaki E., Micheloyannis S. Assessment of linear and nonlinear synchronization measures for analysing EEG in a mild epileptic paradigm. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* 2009; 13(4):433–441. <https://doi.org/10.1109/titb.2008.923141>
16. Moazami-Goudarzi M., Sarnthein J., Michels L., Moukhtieva R., Jeanmonod D. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients. *NeuroImage* 2008; 41(3):985–997. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.032S>
17. Khan S., Gramfort A., Shetty N.R., Kitzbichler M.G., Ganesan S., Moran J.M., Lee S.M., Gabrieli J.D.E., Tager-Flusberg H.B., Joseph R.M., Herbert M.R., Härmäläinen M.S., Kenet T. Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2013; 110(8):3107–3112. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214533110>
18. Zhuravlev M., Agaltsov M., Kiselev A., Simonyan M., Novikov M., Selskii A., Ukolov R., Drapkina O., Orlova A., Penzel T., Runnova A. Compensatory mechanisms of reduced interhemispheric EEG connectivity during sleep in patients with apnea. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):8444. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35376-1>
19. Rosenzweig I., Glasser M., Polsek D., Leschziner G.D., Williams S.C., Morrell M.J. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3(5):404–414. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00090-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00090-9)
20. Rostampour M., Noori K., Heidari M., Fadaei R., Tahmasian M., Khazaie H., Zarei M. White matter alterations in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review of diffusion MRI studies. *Sleep Med.* 2020; 75:236–245. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.06.024>
21. Macey P.M., Kumar R., Woo M.A., Valladares E.M., Yan-Go F.L., Harper R.M. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008; 31(7):967–977. PMID: 18652092; PMCID: PMC2491498.

Информация об авторах:

Анна Андреевна Орлова, младший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: aorlova345@yahoo.com

Михаил Викторович Агальцов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: agaltsov@rambler.ru

Максим Олегович Журавлев, канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zhuravlevmo@gmail.com

Анастасия Евгеньевна Руннова, д-р физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: a.e.runnova@gmail.com

Author information:

Anna A. Orlova, MD, Junior Staff Scientist, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; e-mail: aorlova345@yahoo.com

Mikhail V. Agaltsov, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; e-mail: agaltsov@rambler.ru

Maksim O. Zhuravlev, PhD (in Physics and Mathematics), Staff Scientist, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; e-mail: zhuravlevmo@gmail.com

Anastasiya E. Runnova, DSc (in Physics and Mathematics), Leading Staff Scientist, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; e-mail: a.e.runnova@gmail.com

Ольга Николаевна Джиева, д-р мед. наук, рук. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ODzhioeva@gnicpm.ru

Olga N. Dzhioeva, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Laboratory of Cardiac Imaging, Autonomic Regulation and Somnology, Leading Staff Scientist, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; e-mail: ODzhioeva@gnicpm.ru

Антон Робертович Киселев, д-р мед. наук, рук. Центра координации фундаментальной научной деятельности, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AKiselev@gnicpm.ru

Anton R. Kiselev, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Center for Coordination of Fundamental Scientific Activities, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; e-mail: AKiselev@gnicpm.ru

Оксана Михайловна Драпкина, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru

Oxana M. Drapkina, Academician of RAS, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Director of National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru

*Поступила 17.06.2024
Принята к печати 18.07.2024*

*Received June 17, 2024
Accepted July 18, 2024*

УДК (616.24-008.811.6-036.12+616.12-005.8)616-073.756.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-17-24

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель: изучение клинических особенностей течения острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В исследование включено 78 пациентов с ОКС: в 1 группу вошли 43 пациента с ОКС и ХОБЛ, во 2 группу – 35 пациентов с ОКС без ХОБЛ. Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование. **Результаты.** Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наиболее весомый вклад в развитие ОКС у пациентов ХОБЛ внесли курение, артериальная гипертензия, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ). У пациентов с ОКС на фоне ХОБЛ чаще регистрировался инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST). Для пациентов с коморбидной патологией были характерны более выраженные изменения в коронарных артериях за счет увеличения суммарного количества стенозов ($p=0,02$), гемодинамически значимых стенозов ($p=0,01$), окклюзий и критических стенозов ($p=0,02$), протяженных стенозов ($p=0,04$). У пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й наблюдались гемодинамически значимые стенозы, локализующиеся в проксимальных ($p=0,04$) и дистальных ($p=0,02$) сегментах коронарных артерий, а также в ветвях 2 порядка ($p=0,02$). В обеих группах не было выявлено достоверной разницы в количестве стенозов ствола левой коронарной артерии и средних сегментов основных коронарных артерий. **Заключение.** У пациентов пожилого возраста с ХОБЛ развитию ОКС чаще предшествовала клиника стенокардии, отмечалась атипичная клиника инфаркта миокарда, а в структуре инфаркта миокарда преобладал ИМбпST. Основными факторами риска ССЗ у пациентов ХОБЛ являлись курение, артериальная гипертензия, уровень СРБ. К особенностям атеросклеротического поражения коронарного русла у больных ОКС и ХОБЛ относится многососудистое поражение, преобладание средних и дистальных стенозов коронарных артерий. Значимой особенностью поражения коронарного русла у коморбидных пациентов пожилого возраста можно считать увеличение суммарного количества стенозов и количество протяженных стенозов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, острый коронарный синдром, коронароангиография, коронарные артерии.

CLINICAL FEATURES OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

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

SUMMARY. Aim. To study the clinical features of the course of acute coronary syndrome (ACS) in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** The study included 78 patients with ACS: 43 patients with ACS and COPD (group 1) and 35 patients with ACS without COPD (group 2). All patients underwent

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В., Заболотских Т.В. Клинические особенности острого коронарного синдрома у пациентов пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.17–24. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-17-24

For citation:

Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V., Zabolotskikh T.V. Clinical features of acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):17–24 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-17-24

comprehensive clinical, instrumental, and laboratory examinations. **Results.** Among the risk factors for cardiovascular diseases (CVD), the most significant contributors to the development of ACS in patients with COPD were smoking, arterial hypertension, and elevated levels of C-reactive protein (CRP). Patients with ACS and COPD more frequently had non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). For patients with comorbid pathology, more pronounced changes in the coronary arteries were characteristic due to an increase in the total number of stenoses ($p=0.02$), hemodynamically significant stenosis ($p=0.01$), occlusions and critical stenoses ($p=0.02$), and extensive stenoses ($p=0.04$). Group 1 patients, compared to group 2, had hemodynamically significant stenosis located in the proximal ($p=0.04$) and distal ($p=0.02$) segments of the coronary arteries, as well as in second-order branches ($p=0.02$). No significant differences were found between the groups in the number of stenoses of the left main coronary artery and the middle segments of the major coronary arteries. **Conclusion.** In elderly patients with COPD, ACS development was more often preceded by angina symptoms and atypical myocardial infarction presentations, with NSTEMI predominating in the myocardial infarction structure. The main CVD risk factors in COPD patients were smoking, arterial hypertension, and elevated CRP levels. Atherosclerotic coronary artery disease in ACS patients with COPD was characterized by multivessel disease, predominance of middle and distal coronary artery stenosis. A significant feature of coronary artery disease in comorbid elderly patients was the increased total number of stenoses and the number of extensive stenoses.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, acute coronary syndrome, coronary angiography, coronary arteries.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) вносят основной вклад в заболеваемость и смертность людей пожилого возраста. В мире происходит старение популяции в целом. К 2050 г. ожидается увеличение доли восьмидесятилетних в общей популяции в 3 раза, а лица старше 65 лет составят 25% населения. В Российской Федерации наблюдаются те же тенденции: средняя продолжительность жизни населения с 67,61 лет в 2007 г. увеличилась до 73,4 лет в 2023 г [1].

Пожилые пациенты часто имеют сочетания заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП).

Распространенность ХОБЛ в общей популяции практически не уступает ни СД, ни ХБП, а частая коморбидность ХОБЛ и ИБС свидетельствует о наличии общих звеньев патогенеза [2-5]. Установлено, что больные ХОБЛ чаще умирают от сердечно-сосудистых причин, чем от самой ХОБЛ, и среди них лидирующее место занимает ИБС [5, 6]. Однако на сегодняшний день существует небольшое количество публикаций, в которых изучалось бы влияние ХОБЛ на течение острого коронарного синдрома (ОКС) у пожилых пациентов. ОКС предполагает активные лечебные мероприятия с первых минут развития ишемии миокарда [7]. Соотношение риска и пользы инвазивного подхода у пожилых людей остается неясным и недоказанным, так как не учитываются риски, связанные с индивидуальными особенностями пациента, сопутствующими заболеваниями и старческой астенией. Увеличение возраста означает также и изменение общей характеристики группы пациентов с ОКС. Еще один важный аспект лечения пожилых пациентов с ОКС – невозможность быстро и достоверно отличить истинный ОКС, ассоциированный с тромбозом коронарной артерии, от вторичного нарушения баланса между доставкой и потребностью миокарда в кислороде вследствие других острых состояний [8, 9]. Таким

образом, изучение влияния коморбидных заболеваний на клинические особенности течения острого коронарного синдрома на сегодняшний день представляет собой одно из самых востребованных направлений клинической медицины, которое имеет непосредственный выход в клиническую практику.

Цель исследования: изучение клинических особенностей течения ОКС у пациентов ХОБЛ пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Нами обследовано 78 пациентов пожилого возраста с ОКС, включая 43 человека с сопутствующей ХОБЛ, которые проходили лечение в отделении для больных острым инфарктом миокарда в ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Средний возраст пациентов составил $72,5 \pm 10,9$ лет. По половому признаку преобладали мужчины – 72,5%, женщин было 23,1%. Длительность ХОБЛ у пациентов составила $19,6 \pm 1,8$ лет, ИБС – $15,2 \pm 1,9$ лет.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группу составили 43 пациента с ОКС и ХОБЛ, 2 группу – 35 пациентов с ОКС без наличия в анамнезе ХОБЛ. Пациенты 1-й группы согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ХОБЛ [10] были отнесены к группе В (средняя степень тяжести бронхиальной обструкции и частые респираторные симптомы (по результатам модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета ≥ 2 баллов)). Диагноз инфаркта миокарда подтверждался в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества: «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (2020) [11] и «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» (2020) [12].

В рамках настоящей работы всем пациентам проводилось комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование. Для выявления бронхи-

альной обструкции пациентам выполняли спирографию с помощью спирографа Spiroset 3000 (Германия). Фибробронхоскопия осуществлялась с использованием фибробронхоскопа фирмы «Olympus» (Япония). ЭКГ регистрировалась в 12 стандартных отведениях на аппарате «NIHON KONDEN Cardiofax» (Япония). Трансторакальную эходоплеркардиографию осуществляли на ультразвуковом аппарате экспертного класса «TOSHIBA Aplio» (Япония) в М-режиме, В-режиме и доплеровском режиме.

Коронарографию (КАГ) выполняли на ангиографической установке «Siemens Artis zee» (Германия) с использованием рентгенконтрастного, йодсодержащего неионного низкоосмолярного средства «Омнипак - 350» фирмы «Никомед» (Норвегия) с использованием феморального или радиального доступа. Классификацию коронарных артерий и их ветвей, а также разделение артерий на сегменты производили в соответствии со схемой Американской ассоциации кардиохирургов. Выделялись следующие артерии: ствол левой коронарной артерии, передняя межжелудочковая артерия с отходящими от нее диагональными ветвями, огибающая артерия с отходящими от нее ветвью тупого края и заднебоковыми ветвями, правая коронарная артерия с ветвью острого края, задней межжелудочковой ветвью и заднебоковой ветвью. Коронарные артерии делились на три сегмента: проксимальный, средний и дистальный с учетом локализации атеросклеротических поражений. Стенозы коронарных артерий разделяли на гемодинамически незначимые (менее 50% диаметра сосуда) и гемодинамически значимые (от 50 до 95% диаметра сосуда). При этом, стенозы более 95% диаметра сосуда выделяли как критические, 100% стенозы – как окклюзии. В зависимости от наличия гемодинамически значимых стенозов в крупных коронарных артериях (передней нисходящей, огибающей и правой коронарной) поражения описывали как одно-, двух- и трехсосудистое. При наличии гемодинамически значимого стеноза артерии, проводилась чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием коронарной артерии.

Терапия ОКС назначалась в соответствии с клиническими рекомендациями [11, 12]. Диагностика и лечение ХОБЛ проводились с учетом критериев постановки диагноза и лечения рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [10] и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества [13,14].

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA версия 10.0 для Windows. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для параметров, описываемых нормальным распределением, проводилось определение средней арифметической величины (M), стандартной ошибки среднего значения (m), для непараметрических данных вычислялась медиана, 25-й и 75-й квартили ($Me [Q25; Q75]$). При парном сравнении независимых групп уровень значимости различий оценивали по параметрическому t -критерию Стьюдента. При наличии отличий от нормального распределения применялся непараметрический U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Сравнение двух зависимых выборок при нормальном распределении данных производилось с помощью t -критерия для зависимых выборок, а при отклонении от нормального – T -критерия Вилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs T Test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении клинико-анамнестических показателей было установлено, что клиника стенокардии чаще предшествовала настоящему ОКС у пациентов 1-й группы (39,5%), тогда как во 2-й группе – только в 20,0% случаев ($p=0,01$). У пациентов без ХОБЛ в большинстве случаев ОКС был дебютом заболевания (80,0%, $p=0,01$). Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе чаще встречался у пациентов 1-й группы, чем во 2-й (18,6% и 11,4%, соответственно, $p=0,01$). У 16,3% пациентов 1-й группы и у 8,3% ($p=0,01$) пациентов 2-й группы ранее выполнялись ЧТКА, а у 9,3% пациентов 1-й группы и 5,7% 2-й группы проводилось коронарное шунтирование ($p=0,02$). Достаточно часто в 1-й группе пациентов по сравнению со 2-й встречались такие нарушения ритма, как фибрилляция предсердий (30,2% и 17,4%, соответственно, $p=0,01$) и наджелудочковая экстрасистолия (21,2% и 14,3%, соответственно, $p=0,02$). При этом, желудочковая экстрасистолия чаще регистрировалась во 2-й группе, чем в 1-й (28,6% и 18,6%, соответственно, $p=0,04$).

При оценке факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний установлено преобладание курения и артериальной гипертонии (АГ) у пациентов 1-й группы ($p=0,02$). Статистически значимых различий по концентрации в крови общего холестерина и его фракций в обеих группах не отмечалось. Однако уровень С-реактивного белка (СРБ) оказался значительно выше в 1-й группе ($p=0,04$), что, по нашему мнению, свидетельствовало об активности персистирующего воспаления у данных пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ОКС пожилого возраста

Показатель	1 группа (n=43)	2 группа (n=35)	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, n (%)	15 (34,9)	11 (31,4)	0,05
Курение, n (%)	38 (88,3)	26 (74,4)	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	35 (81,4)	25 (71,4)	0,02
Сахарный диабет, n (%)	5 (11,6)	3 (8,6)	0,05
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,4	5,4±1,5	0,05
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,62±1,12	3,58±1,15	0,05
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	0,96±0,3	1,09±0,23	0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,2±1,0	2,0±1,2	0,05
СРБ, мг/л	3,37 [2,31;5,09]	2,29 [1,71;3,28]	0,04

Примечание: p – уровень статистических различий между группами.

В структуре ОКС количество пациентов с нестабильной стенокардией в 1-й и 2-й группах достоверно не различалось (34,9% и 31,4%, соответственно, $p=0,5$). В обеих группах чаще диагностировали ИМ, который был отмечен у 65,1% пациентов 1-й группы и у 68,6% лиц 2-й группы ($p=0,1$). Среди обследованных лиц 1-й группы чаще встречался ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) – у 46,4%, во 2-й группе – у 33,3% ($p=0,02$). Во 2-й группе преобладали пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) – 66,7% пациентов, в 1-й группе – 53,6% пациентов ($p=0,02$).

Пациенты с ИМ и ХОБЛ в 2 раза чаще имели атипичные варианты начала ИМ (32,1%, $p=0,01$). При этом

астматический вариант ИМ наблюдался у 17,9%, абдоминальный вариант – у 7,1%, аритмический – у 7,1% пациентов. В группе пациентов без ХОБЛ преобладало типичное начало ИМ (83,3%, $p=0,01$).

У пациентов 1-й группы ИМ передней стенки диагностировался реже, чем во 2-й ($p=0,01$). Пациентов с нижней ($p=0,02$) и заднебоковой локализацией ИМ было достоверно больше в 1-й группе ($p=0,01$). Высокий боковой ИМ у пациентов 1-й группы встречался реже, чем во 2-й ($p=0,01$). Таким образом, по локализации инфаркта миокарда у пациентов ХОБЛ чаще встречались заднебоковой и нижний инфаркт миокарда (рис.).

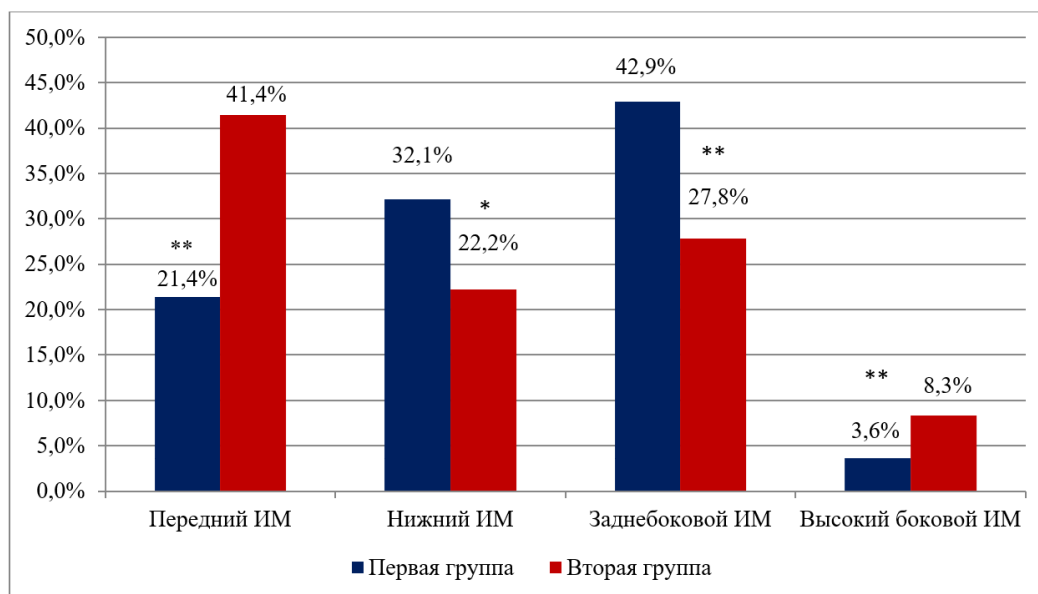


Рис. Локализация инфаркта миокарда у пациентов пожилого возраста. Статистическая значимость различий между 1 и 2 группами: * ($p=0,02$); ** ($p=0,01$).

По результатам КАГ поражение передней нисходящей артерии имело преобладающее значение и составило 53,7% и 59,4% в 1-й и 2-й группах соответственно ($p=0,1$). Выявлены различия между 1-й и 2-й группами по частоте поражения правой коронарной артерии (КА) 34,1% и 25,1% соответственно ($p=0,02$). Патология огибающей артерии диагностировалась чаще в 1-й группе (39,0% против 21,9%, $p=0,02$). Поражение ствола левой коронарной артерии в 1-й группе (9,8%) встречалось чаще, чем во 2-й группе (6,3%), но достоверных различий не было выявлено.

У пожилых пациентов с ХОБЛ в 76,7% случаев было обнаружено двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла. При этом стенозы коронарных артерий носили множественный характер, с преимущественной локализацией атеросклеротических бляшек в средних и дистальных сегментах артерий. Во 2-й группе двух- и трехсосудистое поражение коронарного русла наблюдалось реже (у 68,5% пациентов) с локализацией стенозов преимущественно в проксимальном и среднем сегментах коронарных артерий. У 18,6% пациентов 1-й группы и у 22,9% 2-й группы встречалось одно- и двухсосудистое поражение ($p=0,05$). У 4,7% пациентов 1-й группы и 8,6% 2-й группы в коронарных артериях ангиографических изменений не было выявлено ($p=0,04$).

Посегментарное описание каждой коронарной артерии с учетом выявленных стенозов, их гемодинамической значимости и протяженности (более 20 мм) позволяет составить наиболее полное представление о тяжести и распространенности поражения коронар-

ного русла и объяснить увеличение риска сердечно-сосудистых событий у пожилых пациентов с ХОБЛ. По данным нашего исследования пожилые пациенты 1-й группы имели более тяжелое поражение коронарного русла (табл. 2). При этом общее количество всех стенозов, гемодинамически значимых стенозов, окклюзий и критических стенозов было достоверно выше в данной группе пациентов по сравнению со 2-й: соответственно на 24%, 22,7%, 18,1%. У больных ХОБЛ развитие ОКС сопровождалось большей частотой протяженных стенозов, гемодинамически значимых стенозов, локализующихся в проксимальных и дистальных сегментах коронарных артерий, в ветвях 2 порядка: соответственно на 14,4%, 12,5%, 19,1%, 19,5%, что свидетельствует о влиянии коморбидной патологии на степень выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. В группах не было достоверной разницы в количестве стенозов ствола левой коронарной артерии и средних сегментов основных коронарных артерий (табл. 2). ЧТКА со стентированием выполнено 43,9% и 46,9% пациентам 1-й и 2-й группы соответственно, на коронарное шунтирование были направлены 12,2% и 9,4% больных 1-й и 2-й групп соответственно ($p=0,1$). Таким образом, в основе более тяжелого поражения коронарного русла у пожилых пациентов с ХОБЛ могут быть общие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как курение, артериальная гипертензия. Персистирующее системное воспаление в сочетании с АГ создают условия для развития и прогрессирования атеросклероза.

Таблица 2

Состояние коронарных артерий у пациентов ОКС пожилого возраста

Показатель	1 группа (n=43)	2 группа (n=35)	p
Гемодинамически значимые стенозы, n (%)	38 (88,4)	23 (65,7)	0,01
Окклюзии и критические стенозы, n (%)	25 (58,1)	14 (40,0)	0,02
Протяженные стенозы, n (%)	16 (37,2)	8 (22,8)	0,04
Стенозы ствола левой КА, n (%)	9 (20,1)	6 (17,4)	0,20
Стенозы основных ветвей КА, n (%)	20 (46,5)	14 (40)	0,10
Гемодинамически значимые стенозы основных ветвей КА, n (%)	13 (30,2)	10 (28,6)	0,70
Стенозы КА 2-го порядка, n (%)	17 (39,5)	7 (20,0)	0,02
Проксимальные стенозы, n (%)	17 (39,5)	12 (34,3)	0,20
Гемодинамически значимые проксимальные стенозы, n (%)	15 (37,9)	7 (20,0)	0,04
Стенозы среднего сегмента, n (%)	15 (37,9)	12 (34,3)	0,50
Гемодинамически значимые стенозы среднего сегмента, n (%)	14 (32,5)	10 (28,6)	0,30
Дистальные стенозы, n (%)	19 (44,2)	15 (42,8)	0,06
Гемодинамически значимые стенозы дистального сегмента, n (%)	18 (41,9)	8 (22,8)	0,02

Выводы

1. У пациентов пожилого возраста с ХОБЛ развитию ОКС чаще предшествовала клиника стенокардии, в анамнезе был инфаркт миокарда, среди нарушений ритма чаще встречалась фибрилляция предсердий.
2. У пациентов с коморбидной патологией в 2 раза чаще, чем у пациентов без ХОБЛ отмечалась атипичная клиника инфаркта миокарда.
3. В структуре инфаркта миокарда у пациентов с ХОБЛ преобладал ИМбпST, тогда как у пациентов без ХОБЛ чаще диагностировался ИМпST.
4. Среди факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний наиболее весомый вклад в развитие ОКС у пациентов с ХОБЛ внесли курение, артериальная гипертензия и уровень СРБ.
5. К особенностям атеросклеротического поражения коронарного русла у пожилых пациентов с ХОБЛ относится многососудистое поражение, увеличение

суммарного количества стенозов и количество протяженных стенозов.

6. Коморбидная патология значительно влияет на число гемодинамически значимых проксимальных и дистальных стенозов, а также ветвей коронарных артерий 2 порядка, что может ухудшать прогноз заболевания у больных с сочетанной патологией.

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. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Феоктистова К.В., Остапенко В.С., Осадчий И.А., Хохлунов С.М., Рунихина Н.К., Дупляков Д.В. Острый коронарный синдром в старческом возрасте: статус проблемы и нерешенные вопросы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т.16, №3. С.62–67. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-62-67>
2. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т.20, №3. С.91–99. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>
3. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Намитоков А.М., Шульженко Л.В., Космачева Е.Д., Першуков И.В. Прогнозирование неблагоприятных сердечнососудистых событий в отдаленном периоде после чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Кардиология. 2020. Т.60, №5. С.115–122. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1020>
4. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2019. Т.29, №2. С.199–206. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206>
5. Барбараш О.Л., Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Барбараш Л.С. Есть ли место мультидисциплинарному подходу (HEART TEAM) к выбору способа реваскуляризации миокарда у пациентов с острыми коронарными синдромами // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №2. С.120–127. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4210>
6. 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. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(1\).62-67](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(1).62-67)
7. Григорьева Н.Ю., Майорова М.В., Королева М.Е., Самолук М.О. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. 2019. Т.91, №1. С.43–47. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000027>
8. 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>
9. Рябов В.В., Гомбожатова А.Э., Демьянов С.В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №2. С.19–27. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4071>
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Update 2023). URL: <https://goldcopd.org>
11. Абугов С.А., Алесян Б.Г., Архипов М.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Васильева Е.Ю., Галявич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Затеищников Д.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Панченко Е.П., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шляхто Е.В., Шпектор А.В., Явелов И.С., Якушин С.С. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т.25, №11 С.251–310. <https://doi.org/10.15829/1560->

4071-2020-4103

12. Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищikov Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Аbugov С.А., Алекян Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галевич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, №4. С.149–202. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>

13. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: https://www.spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

14. Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Баздырев Е.Д. Частота выявления атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких средней степени тяжести // Кардиология. 2015. Т.55, №7. С.26–31. EDN: UCLFSD.

REFERENCES

1. Tkacheva O.N. Kotovskaja Ju.V., Feoktistova K.V., Ostapenko V.S., Osadchij I.A., Hohlnunov S.M., Runihina N.K., Dupljakov D.V. [Acute coronary syndrome in elderly: current status and unresolved issues]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)* 2017; 16(3):62–67 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-62-67>

2. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. [Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases]. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian)* 2021; 20(3):91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2539>

3. Zafiraki V.K., Skaleckij K.V., Namitokov A.M., Shul'zhenko L.V., Kosmacheva E.D., Pershukov I.V. [Prediction of long-term adverse cardiovascular events after percutaneous coronary interventions in patients with coronary artery disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya = Kardiologija* 2020; 60(5):115–122 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1020>

4. Avdeev S.N., Trushenko N.V. [Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2019; 29(2):199–206 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206>

5. Barbarash O.L., Ganjukov V.I., Tarasov R.S., Barbarash L.S. [Is there a place for a multidisciplinary “Heart Team” approach to the selection of myocardial revascularization method in patients with acute coronary syndromes]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian journal of cardiology* 2021; 26(2):120–127 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4210>

6. 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 sovremennoy klinicheskoy meditsiny = 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)

7. Grigor'eva N.Yu., Majorova M.V., Koroleva M.E., Samoljuk M.O. [Comorbidity and polymorbidity of the patient with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases]. *Terapevticheskij arkhiv* 2019; 91(1):16–47 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000027>

8. 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>

9. Ryabov V.V., Gombozhatova A.Je., Dem'yanov S.V. [Profile of a patient with non-ST segment elevation myocardial infarction in actual clinical practice]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian journal of cardiology* 2021; 26(2):19–27 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4071>

10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (Update 2023). Available at: <https://goldcopd.org>

11. Abugov S.A., Alekjan B.G., Arhipov M.V., Barbarash O.L., Bojcov S.A., Vasil'eva E.Ju., Galjovich A.S., Ganjukov V.I., Giljarevskij S.R., Goluhova E.Z., Gracianskij N.A., Zatejshnikov D.A., Karpov Ju.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Ju.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Panchenko E.P., Pevzner D.V., Pogosova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshhenko S.N., Ustjugov S.A., Hripun A.V., Shalaev S.V., Shljahto E.V., Shpektor A.V., Javelov I.S., Jakushin S.S. [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2020; 25(11): 251–310 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>

12. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateyshnikov D.A., Panchenko E.P., Shahnovich R.M., Javelov I.S., Jakovlev A.N., Abugov S.A., Alekjan B.G., Arhipov M.V., Vasil'eva E.Ju., Galjovich A.S., Ganjukov V.I., Giljarevskij S.R., Golubev E.P., Goluhova E.Z., Gracianskij N.A., Karpov Ju.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Ju.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Pevzner D.V., Pogosova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshhenko S.N., Ustjugov S.A., Hripun A.V., Shalaev S.V., Shpektor A.V., Jakushin S.S. [2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation]. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal = Russian journal of cardiology* 2021; 26(4):149–202 (in Russian).

<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4449>

13. [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). Available at: https://www.spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2021.pdf

14. Polikutina O.M., Slepynina Ju.S., Bazdyrev E.D. [Rate of detection of atherosclerosis in patients with ST elevation myocardial infarction and concomitant chronic obstructive pulmonary disease of light or moderate degree of severity]. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2015; 55(70):26–31 (in Russian).

Информация об авторах:

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

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

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

Татьяна Владимировна Заболотских, д-р мед. наук, профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. e-mail: AmurSMA@AmurSMA.su

Author information:

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

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

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

Tatyana V. Zabolotskikh, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Rector of the Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@amursma.su

Поступила 06.05.2024
Принята к печати 16.07.2024

Received May 06, 2024
Accepted July 16, 2024

УДК [(615.322:582.622.2)519.653:612.112.95]616.24-008.811.6-036.12(.001.5)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-25-37

ЭФФЕКТ КАПСАИЦИНА НА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МОНОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Известно, что моноциты и дифференцирующиеся из них макрофаги играют важную роль в развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Ранее мы установили, что каналы TRPV1, чувствительные к сигаретному дыму, имеют более высокую экспрессию на моноцитах и макрофагах больных ХОБЛ. **Цель.** Исследовать влияние хронической активации TRPV1 на дифференцировку моноцитов в макрофаги *in vitro*. **Материалы и методы.** В исследование были включены 11 больных ХОБЛ и 7 здоровых некурящих добровольцев (контроль). Моноциты получали из мононуклеаров периферической крови методом адгезии к пластику. Культивирование клеток производили на протяжении 10 дней в присутствии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) либо GM-CSF и агониста TRPV1 капсаицина. На 11 день выполняли стимуляцию клеток липополисахаридами (LPS). Экспрессию генов факторов транскрипции *STAT1*, *STAT6*, *IRF3*, *JUN*, *MAF*, *RELA*, цитокинов *IL1B*, *IL6*, *IL8* и трех референсных генов *B2M*, *RACK1* и *HPRT1* оценивали методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. **Результаты.** Исходно в макрофагах больных ХОБЛ, дифференцированных в присутствии GM-CSF, была увеличена экспрессия *STAT1* (в 2,98 раз, $p=0,03$) и *JUN* (в 1,6 раз, $p=0,02$). Стимуляция LPS сопровождалась апрегуляцией *IRF3* (в 4,3 раза, $p=0,04$), *RELA* (в 1,3 раза, $p=0,05$) и генов интерлейкинов. На фоне действия LPS макрофаги ХОБЛ отличались более высокой экспрессией *IRF3* – в 3,2 раза по сравнению с контролем ($p=0,05$). Капсаицин также вызывал апрегуляцию *IRF3* в клетках больных ХОБЛ в 3,2 раза выше, чем в контрольной группе ($p=0,03$). Дифференцировка с капсаицином сенсibilizировала макрофаги к действию LPS. При этом экспрессия *JUN* увеличивалась как в культуре клеток ХОБЛ (в 1,8 раза, $p=0,01$), так и в контрольной группе (в 2,2 раза, $p=0,02$), по сравнению с дифференцировкой только с GM-CSF. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что в исходном состоянии для макрофагов больных ХОБЛ в большей степени характерна провоспалительная M1 поляризация. Действие LPS, вероятно, приводит к дополнительному сдвигу поляризации в сторону M2b фенотипа по сравнению с контролем, на что указывает увеличение уровня транскриптов *IRF3*. Капсаицин также способствует M2b поляризации макрофагов ХОБЛ и может усиливать воспалительную реакцию клеток на LPS.

Ключевые слова: ХОБЛ, моноциты, макрофаги, капсаицин, TRPV1, экспрессия, факторы транскрипции.

EFFECT OF CAPSAICIN ON MONOCYTE DIFFERENTIATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

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

SUMMARY. Introduction. It is known that monocytes and derived macrophages play an important role in the development of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Previously, we found that cigarette smoke-sensitive TRPV1 channels have higher expression on monocytes and macrophages of COPD patients. Aim. To investigate the effect of

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Эффект капсаицина на дифференцировку моноцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.25–37. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-25-37

For citation:

Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Gorchakova Y.G., Maltseva T.A. Effect of capsaicin on monocyte differentiation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):25–37 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-25-37

chronic TRPV1 activation on the differentiation of monocytes into macrophages *in vitro*. **Materials and methods.** The study included 11 patients with COPD and 7 healthy non-smoking volunteers (control). Monocytes were obtained from peripheral blood mononuclear cells by plastic adhesion. Cells were cultured for 10 days in the presence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) or GM-CSF and the TRPV1 agonist capsaicin. On the 11th day, the cells were stimulated with lipopolysaccharides (LPS). Expression of the genes encoding the transcription factors *STAT1*, *STAT6*, *IRF3*, *JUN*, *MAF*, *RELA*, cytokines *IL1B*, *IL6*, *IL8*, and three reference genes *B2M*, *RACK1* and *HPRT1* was assessed by quantitative PCR with reverse transcription. **Results.** Initially, macrophages of COPD patients differentiated in the presence of GM-CSF had higher expression of *STAT1* (2.98-fold, $p=0.03$) and *JUN* (1.6-fold, $p=0.02$). LPS stimulation was accompanied by upregulation of *IRF3* (4.3-fold, $p=0.04$), *RELA* (1.3-fold, $p=0.05$) and interleukin genes. Under the action of LPS COPD macrophages had 3.2-fold higher expression of *IRF3* as compared to the control ($p=0.05$). Capsaicin also caused upregulation of *IRF3* in cells from COPD patients, thus the expression of this factor became 3.2-fold higher than in the control group ($p=0.03$). Differentiation with capsaicin sensitized macrophages to LPS. Under these conditions *JUN* expression increased both in COPD patients (1.8-fold, $p=0.01$) and in the control group (2.2-fold, $p=0.02$) as compared with cells differentiated with GM-CSF alone. **Conclusion.** The obtained results indicate that in resting state macrophages from COPD patients are mostly characterized by a proinflammatory M1 polarization. LPS probably leads to an additional polarization towards M2b phenotype, when compared with the control, as indicated by an increase in the level of *IRF3* transcripts. Capsaicin also promotes M2b polarization of COPD macrophages and may enhance the inflammatory response of cells to LPS.

Key words: COPD, monocytes, macrophages, capsaicin, TRPV1, expression, transcription factors.

Макрофаги традиционно считаются ключевыми клетками, координирующими воспалительную реакцию при различных заболеваниях. Установлено, что при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отмечается нарастание числа альвеолярных макрофагов, прежде всего, за счет их дифференцировки из моноцитов и повышения выживаемости данных клеток. Однако патологические нарушения в легких больных ХОБЛ обусловлены не только увеличением числа макрофагов, но и изменением их нормального фенотипа. Известно, что в условиях патологии макрофаги продуцируют большое количество провоспалительных медиаторов, в том числе, являющихся факторами хемотаксиса для других лейкоцитов, а также активных форм кислорода и азота, что усиливает оксидативный и нитрозативный стресс и сопровождается повреждением ДНК и белков [1]. Вместе с этим, наблюдаемая воспалительная реакция не носит защитный характер и не способствует элиминации патогенов ввиду сниженной подвижности макрофагов, уменьшения экспрессии ими молекул главного комплекса гистосовместимости, отвечающих за презентацию антигенов, угнетения фагоцитарной способности и дисфункции митохондрий [2].

Курение является одной из важнейших причин развития ХОБЛ. Экспериментальная экспозиция с сигаретным дымом индуцирует воспаление в легких с нарастанием числа нейтрофилов и макрофагов, образующихся из классических моноцитов. При этом, как было установлено, данные макрофаги играют принципиальную роль в формировании воспалительного ответа на сигаретный дым и характеризуются генными сигнатурами, ассоциированными с ремоделированием легочной ткани [3]. Ранее, изучая рецепторы семейства TRP, чувствительные к компонентам сигаретного дыма, мы заметили, что экспрессия TRPV1 увеличена как на моноцитах, так и на макрофагах у больных

ХОБЛ [4, 5].

Существующие исследования роли каналов TRPV1 на моноцитах и макрофагах немногочисленны. Установлено, что в невысоких концентрациях, агонист TRPV1 капсаицин повышал метаболическую активность и выживаемость линии моноцитов THP-1, а также увеличивал продукцию интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- α под действием липополисахаридов (LPS), но снижал экспрессию IL-1 β , TNF- α , моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP)-1 и IL-6 при действии фитогемагглютинаина [6]. В макрофагах капсаицин снижал проявления остеоартрита, ингибируя M1 поляризацию клеток [7]. Аналогичные результаты были получены при изучении роли капсаицина при периодонтите. Активация TRPV1 сопровождалась снижением продукции клетками TNF- α , IL-6 и активных форм кислорода при стимуляции LPS [8]. Работа Vasek D. et al. также указывает на противовоспалительный эффект капсаицина в макрофагах линии J774, свидетельствуя, что стимуляция TRPV1 способствует поляризации клеток в M2b фенотип [9].

Как видно из приведенных данных, ни одна из работ не рассматривала влияние TRPV1 на процесс дифференцировки моноцитов в макрофаги. Кроме того, эффекты активации TRPV1 оценивали в основном по продукции цитокинов и экспрессии некоторых мембранных белков. Таким образом, цель настоящего исследования состояла в оценке влияния активности канала TRPV1 на дифференцировку моноцитов с дальнейшей характеристикой полученных макрофагов по экспрессии ряда факторов транскрипции, обычно ассоциируемых с M1 или M2 фенотипом клеток.

Материалы и методы исследования

Исследования проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием

людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства здравоохранения российской Федерации №200н от 01.04.2016. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике.

В исследование было включено 11 мужчин больных ХОБЛ со средним возрастом $63,9 \pm 2,90$ лет, из них 4 – со средней тяжестью заболевания, 5 и 2 – с тяжелым и крайне тяжелым ХОБЛ, соответственно, и 7 здоровых добровольцев мужского пола со средним возрастом $53,9 \pm 3,11$ лет (контрольная группа). Все больные ХОБЛ, включенные в исследование, были курильщиками с индексом курения 40,0 (26,0; 40,0) пачка-лет, в то время как лица контрольной группы никогда не курили.

Венозную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 мин. при 1000g для получения лейкоцитов. Лейкоциты отбирали пастеровской пипеткой и переносили в новую пробирку. К отобраным клеткам добавляли фосфатно-солевой буфер (ФСБ) до конечного объема 9 мл и перемешивали. В новой пробирке объемом 15 мл полученную суспензию медленно наслаивали на 3 мл фиколла с плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) и затем центрифугировали при 400g в течение 40 мин. при температуре 23°C. В стерильную коническую пробирку объемом 15 мл отбирали мононуклеары периферической крови. Для удаления тромбоцитов полученные клетки трижды отмывали, добавляя стерильный ФСБ до полного объема пробирки, и осажда центрифугированием при 150g 10 мин. После третьей отмывки супернатант декантировали и ресуспендировали осадок в 1 мл среды RPMI-1640 (Corning, США).

Клетки рассевали в лунки 12-луночных планшетов в среде RPMI-1640, содержащей 10% телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина и 50 нг/мл гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Кроме этого, в часть лунок при засеве добавляли 50 мкМ агониста TRPV1 – капсаицина или 10 мкМ антагониста TRPV1 – AMG-9810 (далее AMG). Дождавшись прикрепления моноцитов к пластику, через 2 часа клетки в лунках отмывали и добавляли среду как при первичном посеве, в том числе агонист или антагонист TRPV1. В данных условиях моноциты культивировали в течение 10 дней, производя замену среды через день. К 11 дню дифференцировавшимся макрофагам проводили замену среды, однако более не добавляли капсаицин или AMG. Вместо этого в часть лунок вносили LPS *E. coli* O55:B5 в концентрации 100 нг/мл и выдерживали клетки в течение 24 часов. После завершения инкубации с LPS макрофаги открепляли 0,3% раствором коллагеназы (Биолот, Россия), добавляли буфер для лизиса

LB (Биолабмикс, Россия) и замораживали при -80°C для последующего выделения РНК.

Выделение РНК выполняли модифицированными наборами RUplus с использованием центрифужных колонок (Биолабмикс, Россия) согласно инструкции производителя. В процессе выделения образцы обрабатывали ДНКазой, не содержащей РНКаз (Magen, КНР). Полученную РНК подвергали обратной транскрипции наборами RNAscribe RT (Биолабмикс, Россия) согласно протоколу, рекомендуемому производителем.

Экспрессию генов транскрипционных факторов *STAT1*, *STAT6*, *IRF3*, *JUN*, *MAF*, *RELA*, цитокинов *IL1B*, *IL6*, *IL8*, и трех референсных генов *B2M*, *RACK1* и *HPRT1* оценивали с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen (Синтол, Россия). Реакции для каждого образца выполняли в тройных повторях на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Смесь для ПЦР включала в себя: кДНК-матрица 100 нг; 1x ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, $MgCl_2$ – 2,5 мМ (*B2M* – 2,0 мМ), dNTP – 0,25 мМ, праймеры – по 0,2 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимеразы, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 96°C/1,5 мин.; 45 циклов – денатурация 96°C/5 сек.; отжиг при температуре, специфичной для каждого гена, в течение 10 сек.; элонгация 72°C/10 сек.; финальная элонгация – 72°C/1 мин. Последовательности праймеров и температура отжига для каждого гена приведены в таблице 1.

Для анализа экспрессии использовали программное обеспечение REST 2009 V2.0.13 (Qiagen GmbH, Германия). Кратность различий экспрессии получали, рассчитывая показатель $2^{-\Delta\Delta Ct}$. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Мы заметили стимулирование пролиферации макрофагов капсаицином, особенно в культуре клеток контрольной группы, которые умеренно реагировали на GM-CSF. При этом долгосрочное ингибирование базальной активности TRPV1 антагонистом AMG, напротив, негативно отражалось на пролиферации и жизнеспособности макрофагов, вследствие чего к окончанию срока дифференцировки число клеток в лунках с AMG было существенно снижено. По данной причине, учитывая высокую вероятность неспецифических изменений, происходящих на фоне апоптоза, экспрессию генов на фоне блокирования TRPV1 не анализировали.

В исходном состоянии макрофаги больных ХОБЛ, дифференцированные с GM-CSF, отличались от макрофагов лиц контрольной группы повышенной экспрессией *STAT1* и *JUN* (табл. 2). Кроме этого, макрофаги больных ХОБЛ экспрессировали в 4 раза больше *IRF3*, однако различия не достигали статисти-

ческой значимости. Интересно, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в экспрессии генов про-

воспалительных цитокинов, уровни их экспрессии были снижены у лиц с ХОБЛ.

Таблица 1

Последовательности праймеров и температура отжига, используемые в количественной ПЦР для оценки экспрессии генов

Ген	Нуклеотидная последовательность праймеров	Температура отжига, °C
<i>STAT1</i>	прямой 5'-GTGGCGGAACCCAGGAATCT-3' обратный 5'-GAGGGAGCAGGTGTTTTTAATGAGT-3'	64
<i>STAT6</i>	прямой 5'-ATCAAGATGACCGTGGAAGGGAC-3' обратный 5'-AACACGTTGACTGATTCTTCTGGGGA-3'	65
<i>IRF3</i>	прямой 5'-GGAACCCCAAAGCCACGGAT-3' обратный 5'-GGTTGAGGGCAGAGCGGAAAT-3'	65
<i>JUN</i>	прямой 5'-CCTCAGACAGTGCCCGAGATG-3' обратный 5'-GCTGTGCCACCTGTTCCCT-3'	65
<i>MAF</i>	прямой 5'-AAGGAGAAATACGAGAAGTTGGTGAG-3' обратный 5'-GGTAAGTACACGATGCTGGGG-3'	62
<i>RELA</i>	прямой 5'-TTTCTCATCCCATCTTTGACAATC-3' обратный 5'-AATACACCTCAATGTCTCTTTCT-3'	60
<i>IL1B</i>	прямой 5'-TGAAATGATGGCTTATTACAGTGG-3' обратный 5'-TGTAGTGGTGGTCGGAGA-3'	60
<i>IL6</i>	прямой 5'-CCACTCACCTCTTCAGAACGA-3' обратный 5'-CACCAGGCAAGTCTCCTCAT-3'	62
<i>IL8</i>	прямой 5'-CATACTCCAAACCTTTCCACCCC-3' обратный 5'-ATTCTCAGCCCTCTTCAAAAACCTCTC-3'	63
<i>B2M</i>	прямой 5'-CCGTGTGAACCATGTGACTTTGT-3' обратный 5'-TGCGGCATCTTCAAACCTCC-3'	62
<i>RACK1</i>	прямой 5'-CCATACCAAGGATGTGCTGAGTGT-3' обратный 5'-GACGATGATAGGGTTGCTGCTGTT-3'	65
<i>HPRT1</i>	прямой 5'-CCCTGGCGTCGTGATTAAGT-3' обратный 5'-ACCCTTTCCAAATCCTCAGCATA-3'	62

Таблица 2

Различие экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF, у больных ХОБЛ по сравнению с клетками лиц контрольной группы

Ген	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Значимость (p)
<i>STAT1</i>	2,98	0,034
<i>STAT6</i>	1,534	0,21
<i>IRF3</i>	4,162	0,252
<i>JUN</i>	1,606	0,022
<i>MAF</i>	1,306	0,427
<i>RELA</i>	1,169	0,184
<i>IL1B</i>	0,774	0,779
<i>IL6</i>	0,589	0,523
<i>IL8</i>	0,775	0,681

Клетки лиц контрольной группы и больных ХОБЛ реагировали на стимуляцию LPS приблизительно одинаково – отмечалась апрегуляция *IRF3* и *RELA*, а также тенденции к увеличению экспрессии генов интерлейкинов (табл. 3).

Таблица 3
Изменение экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF, в ответ на стимуляцию LPS у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Ген	Группа контроля		Больные ХОБЛ	
	2 ^{-ΔΔCt}	p	2 ^{-ΔΔCt}	p
<i>STAT1</i>	1,291	0,774	1,088	0,809
<i>STAT6</i>	1,24	0,451	1,208	0,478
<i>IRF3</i>	5,69	0,215	4,322	0,037
<i>JUN</i>	1,403	0,212	1,284	0,119
<i>MAF</i>	0,778	0,358	0,711	0,18
<i>RELA</i>	1,506	0,161	1,323	0,05
<i>IL1B</i>	3,407	0,148	3,463	0,061
<i>IL6</i>	2,618	0,108	2,859	0,105
<i>IL8</i>	2,668	0,087	2,827	0,061

В итоге, после стимуляции LPS у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой сохранялись тенденции к апрегуляции *STAT1*, *IRF3* и *JUN*. При этом значимость различий для *IRF3* возрастала, а для *STAT1* и *JUN*, напротив, снижалась (табл. 4). Достоверные различия в экспрессии генов цитокинов на фоне действия LPS по-прежнему отсутствовали.

Таблица 4
Различия экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF, на фоне стимуляции LPS у больных ХОБЛ по сравнению с клетками лиц контрольной группы

Ген	2 ^{-ΔΔCt}	Значимость (p)
<i>STAT1</i>	2,512	0,088
<i>STAT6</i>	1,494	0,261
<i>IRF3</i>	3,162	0,053
<i>JUN</i>	1,47	0,127
<i>MAF</i>	1,193	0,578
<i>RELA</i>	1,027	0,92
<i>IL1B</i>	0,787	0,735
<i>IL6</i>	0,644	0,534
<i>IL8</i>	0,821	0,758

Дифференцировка макрофагов в присутствии капсаицина сопровождалась дополнительной апрегуляцией *IRF3*, как у больных, так и у лиц группы контроля, хотя тенденция к значимым изменениям отмечалась только при ХОБЛ (табл. 5).

По сравнению с контрольной группой в клетках, дифференцированных в присутствии капсаицина, у больных ХОБЛ сохранялась апрегуляция *IRF3*, но утрачивались достоверные различия по генам *STAT1* и в особенности *JUN*, поскольку в ответ на капсаицин экспрессия данного гена возрастала в культуре контрольной группе, но не менялась при ХОБЛ (табл. 6).

Таблица 5

Изменение экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF в присутствии капсаицина, у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Ген	Группа контроля		Больные ХОБЛ	
	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p
<i>STAT1</i>	1,692	0,329	1,126	0,727
<i>STAT6</i>	0,961	0,931	1,075	0,793
<i>IRF3</i>	4,534	0,353	3,532	0,068
<i>JUN</i>	1,763	0,175	0,947	0,734
<i>MAF</i>	0,994	0,986	1,025	0,92
<i>RELA</i>	1,045	0,767	1,012	0,923
<i>IL1B</i>	0,669	0,662	1,061	0,933
<i>IL6</i>	0,676	0,666	0,85	0,79
<i>IL8</i>	0,643	0,567	0,798	0,661

Таблица 6

Различия экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF в присутствии капсаицина, у больных ХОБЛ по сравнению с клетками лиц контрольной группы

Ген	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Значимость (p)
<i>STAT1</i>	1,983	0,178
<i>STAT6</i>	1,714	0,115
<i>IRF3</i>	3,242	0,03
<i>JUN</i>	0,863	0,626
<i>MAF</i>	1,347	0,354
<i>RELA</i>	1,132	0,477
<i>IL1B</i>	1,226	0,824
<i>IL6</i>	0,74	0,732
<i>IL8</i>	0,961	0,953

Ключевым отличием в реакции макрофагов, дифференцированных в присутствии капсаицина, в ответ на LPS у больных ХОБЛ была даунрегуляция *IRF3*, тогда как в контрольной группе экспрессия данного гена возрастала. В части остальных генов в клетках больных ХОБЛ значимо увеличивалась экспрессия *JUN*, *RELA*, а также цитокинов *IL1B*, *IL6* и *IL8* (табл. 7).

В результате упомянутого снижения экспрессии *IRF3* в ответ на стимуляцию LPS клеток, дифференцированных в присутствии капсаицина, у больных ХОБЛ различия по данному гену с лицами из группы контроля пропадали. При этом *STAT1* оставался значимо апрегулируемым, а экспрессия цитокинов, несмотря

на отсутствие достоверных различий, становилась выше у больных ХОБЛ (табл. 8).

Анализируя как макрофаги, дифференцированные в присутствии капсаицина или без него, реагируют на LPS, мы отметили, что капсаицин потенцирует апрегуляцию *JUN* как у больных, так и у лиц контрольной группы, однако при этом вызывает даунрегуляцию *IRF3* у больных ХОБЛ (табл. 9). Также, несмотря на отсутствие статистической значимости, можно отметить, что макрофаги больных ХОБЛ, дифференцированные с капсаицином, отличались более выраженной транскрипцией генов провоспалительных цитокинов в ответ на LPS, в то время как у лиц группы контроля экспрессия данных генов становилась ниже.

Таблица 7

Изменение экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF в присутствии капсаицина, в ответ на стимуляцию LPS у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Ген	Группа контроля		Больные ХОБЛ	
	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p
<i>STAT1</i>	0,899	0,919	1,141	0,653
<i>STAT6</i>	1,666	0,27	1,433	0,155
<i>IRF3</i>	1,728	0,413	0,494	0,088
<i>JUN</i>	1,722	0,198	2,379	0,001
<i>MAF</i>	0,905	0,599	0,797	0,284
<i>RELA</i>	1,456	0,284	1,624	0,001
<i>IL1B</i>	2,688	0,266	4,876	0,009
<i>IL6</i>	2,106	0,372	5,38	0,011
<i>IL8</i>	2,051	0,375	3,996	0,012

Таблица 8

Различия экспрессии генов в макрофагах, дифференцированных с GM-CSF в присутствии капсаицина, на фоне стимуляции LPS у больных ХОБЛ по сравнению с клетками лиц контрольной группы

Ген	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Значимость (p)
<i>STAT1</i>	2,517	0,017
<i>STAT6</i>	1,475	0,293
<i>IRF3</i>	0,926	0,91
<i>JUN</i>	1,192	0,532
<i>MAF</i>	1,186	0,423
<i>RELA</i>	1,262	0,315
<i>IL1B</i>	2,225	0,242
<i>IL6</i>	1,892	0,385
<i>IL8</i>	1,872	0,315

Таблица 9

Изменение экспрессии генов в макрофагах контрольной группы и больных ХОБЛ, дифференцированных в присутствии капсаицина, по сравнению с клетками, культивирование которых проводили без капсаицина на фоне стимуляции LPS

Ген	Группа контроля		Больные ХОБЛ	
	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	p
<i>STAT1</i>	1,178	0,675	1,181	0,6
<i>STAT6</i>	1,292	0,561	1,275	0,351
<i>IRF3</i>	1,377	0,58	0,403	0,043
<i>JUN</i>	2,165	0,023	1,755	0,011
<i>MAF</i>	1,156	0,592	1,149	0,514
<i>RELA</i>	1,01	0,995	1,242	0,167
<i>IL1B</i>	0,528	0,282	1,494	0,451
<i>IL6</i>	0,544	0,265	1,599	0,393
<i>IL8</i>	0,495	0,276	1,128	0,811

Как упоминалось прежде, гипотеза настоящего исследования заключалась в патологическом влиянии каналов TRPV1 на дифференцировку моноцитов в макрофаги, с формированием клеток с увеличенным провоспалительным потенциалом, способствующих формированию хронического воспаления в респираторном тракте больных ХОБЛ. Основанием для данного предположения может служить увеличенная экспрессия TRPV1 при ХОБЛ [4, 5] и чувствительность данного канала к компонентам сигаретного дыма [10]. Тем не менее, даже у некурящих больных возможна активации TRPV1 эндогенными лигандами, среди которых отмечают различные производные полиненасыщенных жирных кислот (12-(S)-гидропероксидэйкозатетраеновая кислота, гепоксилины НХА3 и НХВ3, 20-гидроксидэйкозатетра- и пентаеновые кислоты, 22-гидроксидокозагексаеновая кислота, 9- и 13-гидроксиоксадекадиеновые кислоты и другие), эндоканнабиноиды (анадамид), N-ациламины (N-ацил-гамма-аминомасляная кислота и схожие по структуре соединения), N-ацилэтаноламины, N-ацил аминокислоты, окситоцин, глицерофосфолипиды [11]. К сожалению, влияние данных соединений не изучалось при ХОБЛ, по этой причине охарактеризовать их TRPV1-активирующий потенциал в условиях данной патологии затруднительно. С текущих позиций более вероятными эндогенными активаторами TRPV1 можно считать активные формы кислорода [12], генерация которых увеличена на фоне воспаления.

Мы провели сравнительный анализ экспрессии ряда генов, кодирующих факторы транскрипции или их субъединицы, регулирующие поляризацию клеток (*STAT1*, *STAT6*, *IRF3*, *JUN*, *MAF* и *RELA*). Известно, что *STAT1* – провоспалительный фактор, опосредующий M1 поляризацию макрофагов под действием интерферона (IFN)- γ с активацией транскрипции индуцибельной синтазы оксида азота (*NOS2*), *IL12* и других генов, тогда как *STAT6* – ключевой фактор транскрипции в M2a макрофагах, дифференцирующихся под влиянием IL-4 или IL-13 [13]. Активация *IRF3* может быть опосредована сигналингом toll-подобного рецептора (TLR) 3 и IFN- γ и сопровождаться увеличением экспрессии интерферон-стимулируемого гена (*ISG*) 49, IL-15, хемокинового лиганда, содержащий CXCL мотив 10 (CXCL-10), и интерферонов I типа – молекул, обеспечивающих противовирусный иммунитет [14, 15]. Данные о роли *IRF3* в поляризации макрофагов противоречивы, тем не менее, последние работы указывают на ключевую роль этого транскрипционного фактора в дифференцировке M2b макрофагов [16]. Ген *JUN* кодирует белок c-Jun, который в типичном случае образует гетеродимеры с белком c-Fos, формируя провоспалительный транскрипционный фактор AP-1, активация которого сопряжена с поляризацией макрофагов в M1 фенотип и продукцией TNF- α и IL-1 β [17]. Однако, в случае если c-Jun будет димеризоваться не с c-Fos, а с активирующим транскрипционным фактором

(ATF) 2, может быть индуцирован противовоспалительный ответ с дифференцировкой M2 клеток [18]. *MAF* – ген транскрипционного фактора c-Maf, играющего важную роль в стимуляции продукции IL-10 макрофагами и характерного для M2 фенотипа клеток [19], а *RELA* кодирует субъединицу p65 провоспалительного фактора транскрипции NF-kB, который является одним из основных для M1 макрофагов [20].

Было обнаружено, что дифференцированные только в присутствии GM-CSF макрофаги больных ХОБЛ отличаются повышенной экспрессией *STAT1* и *JUN*, что соответствует представлениям о преобладании провоспалительного фенотипа клеток при данном заболевании. Несмотря на то, что нарастание *IRF3* в ответ на LPS происходит и у контрольной группы, его результирующая экспрессия на фоне стимуляции оказывалась выше при ХОБЛ, что может свидетельствовать о дополнительной M2b поляризации. Следует отметить, что M2b фенотип является «смешанным», поскольку секретирует как про-, так и противовоспалительные медиаторы, а его формирование рассматривается как неблагоприятный фактор, увеличивающий восприимчивость к инфекции и способствующий персистенции инфекционных агентов. Кроме того, M2b макрофаги не могут превращаться в M1 и тормозят дифференцировку соответствующего фенотипа [16].

Макрофаги больных ХОБЛ, дифференцированные в условиях хронической активации TRPV1, с одной стороны, характеризовались дополнительной апрегуляцией *IRF3*, а с другой – были более чувствительны к стимуляции LPS, что проявлялось более высокой экспрессией *JUN*, *RELA* и генов интерлейкинов. Остаются не вполне понятными причины снижения экспрессии *IRF3* в макрофагах, дифференцированных с капсаицином, у больных лиц, в ответ на стимуляцию LPS. Неизвестно, отмечается ли тот же самый феномен в первичных клетках, полученных из легких, или он является особенностью, характерной лишь для макрофагов, дифференцированных *in vitro*. Возможно, что к моменту стимуляции LPS экспрессия *IRF3* на макрофагах больных ХОБЛ оказывается максимальной, таким образом задействуются неизвестные компенсаторные механизмы, предотвращающие ее дальнейший рост. Подробнее рассматривая роль *IRF3* при ХОБЛ, можно отметить важность данного фактора для формирования эмфиземы. Мыши, нокаутные по *IRF3*, были защищены от формирования эмфиземы, а альвеолярные макрофаги, изолированные от этих мышей, демонстрировали сниженную экспрессию CXCL-10 и MIP-1 α . При этом сигаретный дым снижал экспрессию TNF- α и MCP-1 в альвеолярных макрофагах как «диких», так и нокаутных животных [21].

Полученные результаты, свидетельствующие о M2b поляризации макрофагов под действием капсаицина, в наибольшей степени согласуются с данными Vasek D. et al. [9], несмотря на то, что использованные клетки и условия эксперимента заметно отличались. В то же

время, сенситизирующий эффект капсаицина на стимуляцию LPS не находит подтверждений. Например, капсаицин *in vivo* изменял поляризацию макроглии в черной субстанции с M1 на M2 со снижением экспрессии NOS2 и IL-6, но увеличением уровня аргиназы 1 и CD206 [22]. В другом исследовании капсаицин увеличивал фагоцитоз, но снижал индуцированную LPS продукцию провоспалительных цитокинов и оксида азота перитонеальными макрофагами мышей, ингибируя сигналинг с участием NF-κB [23]. Тем не менее, можно заметить, что перечисленные работы, выполненные с использованием клеток лабораторных животных, не предусматривали хронического воздействия капсаицина, а также исследовали эффект капсаицина на уже дифференцированных макрофагах, тогда как в своем исследовании мы использовали первичные человеческие моноциты с последующей дифференцировкой в макрофаги *in vitro*.

Ограничения данного исследования состоят, прежде всего, в невозможности гарантировать, что все индуцированные капсаицином изменения опосредованы активностью канала TRPV1. Несмотря на то, что капсаицин часто используется в качестве селективного агониста TRPV1, известны механизмы реализации его эффектов, не связанные с активностью катионного канала [24]. Для уточнения результатов может потребоваться эксперимент со стимуляцией альтернативными агонистами TRPV1, либо использование контрольных клеток с нокдауном соответствующего гена. Другим недостатком является то, что мы изучали экспрессию транскрипционных факторов лишь на уровне мРНК, в то время как на уровне белка она может отличаться. Кроме того, приниматься во внимание должен не только уровень экспрессии, но и активность соответствующего фактора, индикаторами которой могут служить ядерная локализация и фосфорилирование специфических аминокислотных остатков.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в исходном состоянии для макрофагов больных ХОБЛ в большей степени характерна провоспалительная M1

поляризация с увеличенной экспрессией *STAT1* и *JUN*. Действие LPS, вероятно, приводит к сдвигу поляризации в сторону M2b по сравнению с контролем, на что указывает увеличение уровня транскриптов *IRF3*. Действие капсаицина, предположительно, обусловленное активацией TRPV1, также сопровождается апрегуляцией *IRF3*, характерной для M2b макрофагов, и может усиливать ответ клеток на LPS.

Дальнейшие исследования могут быть направлены на уточнение экспрессии факторов транскрипции в моноцитах и альвеолярных макрофагах *in vivo*, с расширением их спектра (*IRF1*, *IRF4*, *IRF5*, *STAT3*) и оценкой внутриклеточного уровня соответствующих фосфорилированных форм белка. С целью верификации эффекта TRPV1 на поляризацию M2b макрофагов предпочтительно использовать дополнительные селективные агонисты канала и альтернативные маркеры для идентификации фенотипа клеток. Стоит заметить, что патофизиологическое значение M2b макрофагов при ХОБЛ не изучено, поэтому необходимы исследования, которые позволили бы провести корреляции между количеством M2b клеток в легких и различными клинико-функциональными особенностями заболевания. Наконец, интерес представляет анализ потенциальных эндогенных лигандов TRPV1 при ХОБЛ и другой хронической патологии респираторного тракта.

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 выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2022-0005)

Funding Sources

The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2022-0005)

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD // COPD. 2004. Vol.1, Iss.1. P.59–70. <https://doi.org/10.1081/COPD-120028701>
2. Baßler K., Fujii W., Kapellos T.S., Dudkin E., Reusch N., Horne A., Reiz B., Luecken M.D., Osei-Sarpong C., Warntat-Herresthal S., Bonaguro L., Schulte-Schrepping J., Wagner A., Günther P., Pizarro C., Schreiber T., Knoll R., Holsten L., Kröger C., De Domenico E., Becker M., Händler K., Wohnhaas C.T., Baumgartner F., Köhler M., Theis H., Kraut M., Wadsworth M.H. 2nd, Hughes T.K., Ferreira H.J., Hinkley E., Kaltheuner I.H., Geyer M., Thiele C., Shalek A.K., Feißt A., Thomas D., Dickten H., Beyer M., Baum P., Yosef N., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Hasenauer J., Theis F.J., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophages in early stage COPD show functional deviations with properties of impaired immune activation // Front. Immunol. 2022. Vol.13. Article number:917232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.917232>
3. Wohnhaas C.T., Baßler K., Watson C.K., Shen Y., Lepar G.G., Tilp C., Heinemann F., Kind D., Stierstorfer B., Delić D., Brunner T., Gantner F., Schultze J.L., Viollet C., Baum P. Monocyte-derived alveolar macrophages are key drivers of smoke-induced lung inflammation and tissue remodeling // Front. Immunol. 2024. Vol.15. Article number:1325090. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1325090>

4. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Экспрессия каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т.38, №4. С.125–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
5. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Сравнительная характеристика уровней экспрессии TRP каналов на макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.37–46. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>
6. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 β release in human THP-1 monocytes // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2018. Vol.360. P.9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.025>
7. Lv Z., Xu X., Sun Z., Yang Y.X., Guo H., Li J., Sun K., Wu R., Xu J., Jiang Q., Ikegawa S., Shi D. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca²⁺/CaMKII/Nrf2 signaling pathway // Cell Death Dis. 2021. Vol.12, Iss.6. Article number:504. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03792-8>
8. Li Y., Guo X., Zhan P., Huang S., Chen J., Zhou Y., Jiang W., Chen L., Lin Z. TRPV1 Regulates proinflammatory properties of M1 macrophages in periodontitis via NRF2 // Inflammation. 2024. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02024-3>
9. Vašek D., Fikarová N., Marková V.N., Honc O., Pacáková L., Porubská B., Somova V., Novotný J., Melkes B., Krušlová M. Lipopolysaccharide pretreatment increases the sensitivity of the TRPV1 channel and promotes an anti-inflammatory phenotype of capsaicin-activated macrophages // J. Inflamm. (Lond). 2024. Vol.21, Iss.1. Article number:17. <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00391-0>
10. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model // Free Radic. Biol. Med. 2019. Vol.134. P.229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
11. Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol.21, Iss.10. Article number:3421. <https://doi.org/10.3390/ijms21103421>
12. Kievit B., Johnstone A.D., Gibon J., Barker P.A. Mitochondrial reactive oxygen species mediate activation of TRPV1 and calcium entry following peripheral sensory axotomy // Front. Mol. Neurosci. 2022. Vol.15. Article number:852181. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.852181>
13. Li H., Jiang T., Li M.Q., Zheng X.L., Zhao G.J. Transcriptional regulation of macrophages polarization by MicroRNAs // Front. Immunol. 2018. Vol.9. Article number:1175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01175>
14. Guinn Z.P., Petro T.M. Interferon regulatory factor 3 plays a role in macrophage responses to interferon- γ // Immunobiology. 2019. Vol.224, Iss.4. P.565–574. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.04.004>
15. Yanai H., Chiba S., Hangai S., Kometani K., Inoue A., Kimura Y., Abe T., Kiyonari H., Nishio J., Taguchi-Atarashi N., Mizushima Y., Negishi H., Grosschedl R., Taniguchi T. Revisiting the role of IRF3 in inflammation and immunity by conditional and specifically targeted gene ablation in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2018. Vol.115, Iss.20. P.5253–5258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803936115>
16. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J., Rong X.L., Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases // J. Leukoc. Biol. 2019. Vol.106, Iss.2. P.345–358. <https://doi.org/10.1002/JLB.3RU1018-378RR>
17. Tugal D., Liao X., Jain M.K. Transcriptional control of macrophage polarization // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013. Vol.33, Iss.6. P.1135–1144. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301453>
18. Srivastava M., Saqib U., Naim A., Roy A., Liu D., Bhatnagar D., Ravinder R., Baig M.S. The TLR4-NOS1-API1 signaling axis regulates macrophage polarization // Inflamm. Res. 2017. Vol.66, Iss.4. P.323–334. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-1017-z>
19. Cao S., Liu J., Song L., Ma X. The protooncogene c-Maf is an essential transcription factor for IL-10 gene expression in macrophages // J. Immunol. 2005. Vol.174, Iss.6. P.3484–3492. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3484>
20. Mussbacher M., Derler M., Basílio J., Schmid J.A. NF- κ B in monocytes and macrophages – an inflammatory master regulator in multitasked immune cells // Front. Immunol. 2023. Vol.14. Article number:1134661. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134661>
21. Ishii T., Hosoki K., Nikura Y., Yamashita N., Nagase T., Yamashita N. IFN Regulatory factor 3 potentiates emphysematous aggravation by lipopolysaccharide // J. Immunol. 2017. Vol.198, Iss.9. P.3637–3649. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601069>
22. Bok E., Chung Y.C., Kim K.S., Baik H.H., Shin W.H., Jin B.K. Modulation of M1/M2 polarization by capsaicin contributes to the survival of dopaminergic neurons in the lipopolysaccharide-lesioned substantia nigra in vivo // Exp. Mol. Med. 2018. Vol.50, Iss.7. P.1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0111-4>
23. Li J., Wang H., Zhang L., An N., Ni W., Gao Q., Yu Y. Capsaicin affects macrophage anti-inflammatory activity via the MAPK and NF- κ B signaling pathways // Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2023. Vol.93, Iss.4. P.289–297.

<https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000721>

24. Braga Ferreira L.G., Faria J.V., Dos Santos J.P.S., Faria R.X. Capsaicin: TRPV1-independent mechanisms and novel therapeutic possibilities // Eur. J. Pharmacol. 2020. Vol.887. Article number:173356. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173356>

REFERENCES

1. Barnes P.J. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD* 2004; 1(1):59–70. <https://doi.org/10.1081/COPD-120028701>
2. Baßler K., Fujii W., Kapellos T.S., Dudkin E., Reusch N., Horne A., Reiz B., Luecken M.D., Osei-Sarpong C., Warnat-Herresthal S., Bonaguro L., Schulte-Schrepping J., Wagner A., Günther P., Pizarro C., Schreiber T., Knoll R., Holsten L., Kröger C., De Domenico E., Becker M., Händler K., Wohnhaas C.T., Baumgartner F., Köhler M., Theis H., Kraut M., Wadsworth M.H. 2nd, Hughes T.K., Ferreira H.J., Hinkley E., Kaltheuner I.H., Geyer M., Thiele C., Shalek A.K., Feißt A., Thomas D., Dickten H., Beyer M., Baum P., Yosef N., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Hasenauer J., Theis F.J., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophages in early stage COPD show functional deviations with properties of impaired immune activation. *Front. Immunol.* 2022; 13:917232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.917232>
3. Wohnhaas C.T., Baßler K., Watson C.K., Shen Y., Lepar G.G., Tilp C., Heinemann F., Kind D., Stierstorfer B., Delić D., Brunner T., Gantner F., Schultze J.L., Viollet C., Baum P. Monocyte-derived alveolar macrophages are key drivers of smoke-induced lung inflammation and tissue remodeling. *Front. Immunol.* 2024; 15:1325090. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1325090>
4. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. Expression of transient receptor potential channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2023; 38(4):125–132 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
5. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Ya.G., Maltseva T.A. Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):37–46 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>
6. Kunde D.A., Yingchoncharoen J., Jurković S., Geraghty D.P. TRPV1 mediates capsaicin-stimulated metabolic activity but not cell death or inhibition of interleukin-1 β release in human THP-1 monocytes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2018; 360:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.025>
7. Lv Z., Xu X., Sun Z., Yang Y.X., Guo H., Li J., Sun K., Wu R., Xu J., Jiang Q., Ikegawa S., Shi D. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca²⁺/CaMKII/Nrf2 signaling pathway. *Cell Death Dis.* 2021; 12(6):504. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03792-8>
8. Li Y., Guo X., Zhan P., Huang S., Chen J., Zhou Y., Jiang W., Chen L., Lin Z. TRPV1 regulates proinflammatory properties of M1 macrophages in periodontitis via NRF2. *Inflammation* 2024; <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02024-3>
9. Vašek D., Fikarová N., Marková V.N., Honc O., Pacáková L., Porubská B., Somova V., Novotný J., Melkes B., Krušlová M. Lipopolysaccharide pretreatment increases the sensitivity of the TRPV1 channel and promotes an anti-inflammatory phenotype of capsaicin-activated macrophages. *J. Inflamm. (Lond)* 2024; 21(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00391-0>
10. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
11. Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10):3421. <https://doi.org/10.3390/ijms21103421>
12. Kievit B., Johnstone A.D., Gibon J., Barker P.A. Mitochondrial Reactive oxygen species mediate activation of TRPV1 and calcium entry following peripheral sensory axotomy. *Front. Mol. Neurosci.* 2022; 15:852181. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.852181>
13. Li H., Jiang T., Li M.Q., Zheng X.L., Zhao G.J. Transcriptional regulation of macrophages polarization by MicroRNAs. *Front. Immunol.* 2018; 9:1175. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01175>
14. Guinn Z.P., Petro T.M. Interferon regulatory factor 3 plays a role in macrophage responses to interferon- γ . *Immunobiology* 2019; 224(4):565–574. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.04.004>
15. Yanai H., Chiba S., Hangai S., Kometani K., Inoue A., Kimura Y., Abe T., Kiyonari H., Nishio J., Taguchi-Atarashi N., Mizushima Y., Negishi H., Grosschedl R., Taniguchi T. Revisiting the role of IRF3 in inflammation and immunity by conditional and specifically targeted gene ablation in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2018; 115(20):5253–5258. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803936115>
16. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J., Rong X.L., Guo J. M2b macrophage polarization and its roles in diseases. *J.*

Leukoc. Biol. 2019; 106(2):345–358. <https://doi.org/10.1002/JLB.3RU1018-378RR>

17. Tugal D., Liao X., Jain M.K. Transcriptional control of macrophage polarization. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33(6):1135–1144. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301453>

18. Srivastava M., Saqib U., Naim A., Roy A., Liu D., Bhatnagar D., Ravinder R., Baig M.S. The TLR4-NOS1-API signaling axis regulates macrophage polarization. *Inflamm. Res.* 2017; 66(4):323–334. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-1017-z>

19. Cao S., Liu J., Song L., Ma X. The protooncogene c-Maf is an essential transcription factor for IL-10 gene expression in macrophages. *J. Immunol.* 2005; 174(6):3484–3492. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.6.3484>

20. Mussbacher M., Derler M., Basilio J., Schmid J.A. NF- κ B in monocytes and macrophages – an inflammatory master regulator in multitasked immune cells. *Front. Immunol.* 2023; 14:1134661. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134661>

21. Ishii T., Hosoki K., Nikura Y., Yamashita N., Nagase T., Yamashita N. IFN regulatory factor 3 potentiates emphysematous aggravation by lipopolysaccharide. *J. Immunol.* 2017; 198(9):3637–3649. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601069>

22. Bok E., Chung Y.C., Kim K.S., Baik H.H., Shin W.H., Jin B.K. Modulation of M1/M2 polarization by capsaicin contributes to the survival of dopaminergic neurons in the lipopolysaccharide-lesioned substantia nigra in vivo. *Exp. Mol. Med.* 2018; 50(7):1–14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0111-4>

23. Li J., Wang H., Zhang L., An N., Ni W., Gao Q., Yu Y. Capsaicin affects macrophage anti-inflammatory activity via the MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2023; 93(4):289–297. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000721>

24. Braga Ferreira L.G., Faria J.V., Dos Santos J.P.S., Faria R.X. Capsaicin: TRPV1-independent mechanisms and novel therapeutic possibilities. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 887:173356. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173356>

Информация об авторах:

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

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Елизавета Григорьевна Шелудько, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Яна Геннадьевна Горчакова, младший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

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

Author information:

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

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Elizaveta G. Sheludko, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Yana G. Gorchakova, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

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

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

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

*Поступила 01.08.2024
Принята к печати 15.08.2024*

*Received August 01, 2024
Accepted August 15, 2024*

УДК 577.218:577.354.26:612.112.95]616.24-008.811.6-036.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-38-47

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОМУ И МАКРОФАГАЛЬНОМУ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИМ ФАКТОРАМ НА СУБПОПУЛЯЦИЯХ МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Моноциты играют важную роль в развитии ХОБЛ и одновременно являются предшественниками макрофагов, которым приписывается большое значение в индукции и регуляции воспалительного процесса, в том числе, ассоциированного с действием аэрополлютантов. Различная экспрессия рецепторов к гранулоцитарно-макрофагальному (CD116) и макрофагальному (CD115) колониестимулирующим факторам может указывать на потенциал дифференцировки данных клеток в M1 или M2 макрофаги. **Цель.** Определение экспрессии рецепторов CD116 и CD115 на моноцитах больных ХОБЛ и анализ ее взаимосвязи с клинико-функциональными показателями. **Материалы и методы.** В исследование было включено 47 больных ХОБЛ различной степени тяжести и 25 лиц контрольной группы. Всем обследованным проводилась спирометрия для оценки вентиляционной функции легких. Экспрессию рецепторов CD116 и CD115 на моноцитах определяли методом проточной цитометрии. **Результаты.** Наиболее высокая экспрессия CD115 была характерна для неклассических моноцитов, а CD116, напротив, – для классических форм. У больных ХОБЛ отмечалась более высокая экспрессия CD116 на неклассических моноцитах (9,4 (5,7-13,6) % против 6,8 (4,8-11,0)%, $p=0,04$) у лиц контрольной группы. При анализе соотношения экспрессии CD116/CD115 также было выявлено его увеличение на неклассических моноцитах при ХОБЛ (0,22 (0,18-0,31) против 0,17 (0,11-0,24), $p=0,03$) у лиц контрольной группы. Среди больных ХОБЛ достоверно чаще встречались лица с соотношением экспрессии CD116/CD115 >1 на классических моноцитах (69,6% против 32,0%, $p=0,002$). Лица с преобладанием экспрессии CD116 над CD115 на классических моноцитах чаще регистрировались среди курильщиков без бронхиальной обструкции, чем у не куривших лиц контрольной группы (50,0% против 15,4%, $p=0,06$). Среди больных ХОБЛ, с индексом курения >20 пачка-лет чаще выявлялись пациенты с отношением CD116/CD115 >1 на классических моноцитах (48,6% против 9,1%, $p=0,02$). При анализе показателей вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ с преобладанием экспрессии CD116 на классических моноцитах (CD116/CD115 >1) определялась более тяжелая бронхиальная обструкция (ОФВ₁ 36,5 (27,0-41,0)% против 48,0 (30,0-67,0)%, $p=0,02$). **Заключение.** Проведенное исследование позволило установить особенности экспрессии CD115 и CD116 на различных субпопуляциях моноцитов. Установлено, что для ХОБЛ характерно увеличение количества рецепторов CD116, экспрессия которых преобладает над CD115. Это, вероятно, свидетельствует о повышенном потенциале моноцитов к дифференцировке в M1 макрофаги, а также сочетается с более тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова: моноциты, макрофаги, ГМ-КСФ, М-КСФ, экспрессия, ХОБЛ, курение.

PECULIARITIES OF GRANULOCYTE-MACROPHAGE AND MACROPHAGE COLONY-STIMULATING FACTORS RECEPTORS EXPRESSION IN

Контактная информация

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dani-shi@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dani-shi@mail.ru

Для цитирования:

Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Афанасьева Е.Ю. Особенности экспрессии рецепторов к гранулоцитарно-макрофагальному и макрофагальному колониестимулирующим факторам на субпопуляциях моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.38–47. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-38-47

For citation:

Gassan D.A., Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gorchakova Y.G., Afanas'eva E.Yu. Peculiarities of granulocyte-macrophage and macrophage colony-stimulating factors receptors expression in subpopulations of peripheral blood monocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):38–47 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-38-47

SUBPOPULATIONS OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

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

SUMMARY. Introduction. To analyze of the severity of respiratory symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), depending on the presence of an exacerbation or novel coronavirus infection (NCVI), taking into account the activity of acute phase blood parameters. **Materials and methods.** The medical documentation of 162 patients with COPD was studied, which were divided into 3 groups: group 1 (n=61) – COPD and NCVI, group 2 (n=53) – stable COPD, group 3 (n=48) – COPD exacerbation. The severity of respiratory symptoms was assessed using points. To assess the activity of inflammation the following biochemical indicators were used – C-reactive protein (CRP) and fibrinogen (g/L). **Results.** According to the severity of cough and the intensity of dyspnea on the mMRC scale, the first, second and third groups did not differ statistically ($p=0.07$). Patients of the first group (82.5%) characterized by the absence of classical criteria for exacerbation of COPD. In terms of the severity of sputum production, the first, second and third groups are statistically different ($p=0.0001$). The first, second and third groups differ significantly in the level of serum CRP ($p=0.0001$) and fibrinogen ($p=0.009$). According to the results of the correlation analysis, some relationships found between respiratory symptoms and the level of CRP and fibrinogen. **Conclusion.** The clinical feature of the associated course of stable COPD and NCVI is the presence of severe dyspnea and the absence of classic criteria for exacerbation of COPD. Systemic inflammation in NCVI and stable COPD are more pronounced than in isolated stable COPD or exacerbation and correlates with cough and dyspnea. Practitioners for the differential diagnosis of NCVI in stable COPD can use the data obtained.

Key words: monocytes, macrophages, GM-CSF, M-CSF, expression, COPD, smoking.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных респираторных заболеваний и считается серьезной проблемой мирового здравоохранения. Она характеризуется необратимой обструкцией дыхательных путей, хроническим воспалением и эмфиземой [1]. ХОБЛ поражает и мужчин, и женщин, начинается в среднем и медленно прогрессирует в зрелом возрасте, что приводит к обструкции и ремоделированию легочной ткани [2]. Основными этиологическими факторами развития ХОБЛ являются курение, воздействие аэрополлютантов, инфекции, генетическая восприимчивость и ускоренное старение легких [3].

Воспаление является самым важным патогенетическим звеном при ХОБЛ, по этой причине интерес исследователей часто сосредоточен на поиске инициирующих его событий, на регуляторных механизмах и клинических последствиях. Доказано, что в воспалительном процессе при ХОБЛ участвуют нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты и макрофаги [4], при этом медиаторы, секретируемые данными клетками, способствуют хроническому воспалению и повреждению легочной ткани [5].

Моноциты и тканевые макрофаги обеспечивают как немедленную защиту от чужеродных агентов, так и помогают в запуске и развитии адаптивного иммунного ответа. Данные клетки изначально дифференцируются из миелоидных клеток-предшественников $CD34^+$ в костном мозге под действием макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF, CSF-1), циркулируют в кровотоке и попадают в периферические ткани, где созревают в различные типы резидентных

макрофагов, характеризующихся низким потреблением кислорода, низкой скоростью синтеза белка и скромной продукцией цитокинов [6, 7]. Воспаление, вызванное повреждением тканей или инфекцией, приводит к активации резидентных макрофагов, что увеличивает продукцию цитокинов, хемокинов, а также рекрутирование моноцитов.

Субпопуляции моноцитов можно различить по экспрессии поверхностных маркеров $CD14$ и $CD16$. $CD14^+ CD16^-$ («классические» моноциты) считаются провоспалительными, $CD14^+ CD16^+$ – промежуточными, а «неклассические» клетки $CD14^{dim} CD16^+$ играют важную роль в восстановлении тканей [8].

Рекрутинг моноцитов в легкие является важным патогенетическим звеном при ХОБЛ. Моноциты выделяют различные макромолекулы и низкомолекулярные продукты, которые опосредуют воспаление и репарацию [9]. Макрофаги в свою очередь могут поляризоваться в отдельные субпопуляции с различающейся функциональной активностью. Фенотип M1 (классически активированный) продуцирует провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 бета, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-6), в то время как фенотип M2 (альтернативно активированный) экспрессирует высокие уровни маннозных рецепторов ($CD206$), рецепторов-мусорщиков (включая $CD163$), интерлейкина-10 и фибронектина [10, 11].

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF, CSF-2) и M-CSF были впервые идентифицированы как гемопоэтические факторы роста, но впоследствии было доказано, что они играют важную роль в регуляции зрелых популяций миелоид-

ных клеток, как в гомеостатических, так и в воспалительных условиях [12, 13]. Данные факторы имеют разные паттерны экспрессии. В то время как М-CSF продуцируется многими клетками и тканями организма, GM-CSF в основном вырабатывается активированными лейкоцитами, которые появляются в ответ на инфекцию или повреждение [14]. Ожидается, что М-CSF и GM-CSF также вызывают противоположный ответ в макрофагах: М-CSF индуцирует дифференцировку противовоспалительного фенотипа клеток, тогда как GM-CSF, напротив, способствует провоспалительной поляризации [15].

Целью настоящей работы было исследование экспрессии рецепторов к GM-CSF и М-CSF на моноцитах больных ХОБЛ и анализ ее взаимосвязи с клинико-функциональными показателями.

Материалы и методы исследования

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

В исследовании принимали участие 47 больных ХОБЛ и 25 лиц контрольной группы. Средний возраст обследованных в группах составил $63,0 \pm 1,42$ лет и $51,0 \pm 2,00$ лет, соответственно. Большинство пациентов в группе ХОБЛ (85%) и все лица контрольной группы были мужчинами. Больные ХОБЛ имели преимущественно среднюю (52,2%) и тяжелую (32,6%) степень заболевания. В группе с ХОБЛ все пациенты были курильщиками (индекс курения – $35,1 \pm 2,51$ пачка-лет), в контрольной – только 48% (индекс курения – $18,7 \pm 4,39$ пачка-лет).

Бронхиальную обструкцию оценивали с помощью спирометрического исследования на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария). Оценивали величины объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость на уровнях 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), среднюю объемную скорость (СОС₂₅₋₇₅).

Периферическую венозную кровь собирали в про-

бирку, содержащую ЭДТА, эритроциты подвергали лизису в течение 15 минут с буфером BD Pharm Lyse (BD Biosciences, США), затем однократно отмывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ) для получения суспензии лейкоцитов. К полученным лейкоцитам добавляли антитела к CD45 APC-Cy7 (Elabscience, КНР), CD14 PE-Cy7 (Elabscience, КНР), CD16 PerCP-Cy5.5 (Elabscience, КНР), CD115 FITC (Atagenix, КНР) и CD116 PE (Atagenix, КНР) и инкубировали при 4°C в течение ночи. После окончания инкубации клетки отмывали 2 мл ФСБ, ресуспендировали и анализировали на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dickinson, США), используя программное обеспечение FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США). Классические (CD14⁺CD16⁻), промежуточные (CD14⁺CD16⁺) и неклассические (CD14^{dim}CD16⁺) моноциты определяли на графиках PE-Cy7 × PerCP-Cy5.5 и выражали в процентах от общей популяции моноцитов. Экспрессию CD115 и CD116 выражали в виде % и как нормализованную медианную интенсивность флуоресценции (nMFI). Дополнительно рассчитывали показатели соотношения экспрессии CD116/CD115.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в формате Me (Q1-Q3) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия Стьюдента (для нормально распределенных переменных) или критерия У Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ρ . Ассоциации для качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве критического уровня значимости (α) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Экспрессия рецепторов к М-CSF (CD115) была минимальной на классических моноцитах, имела средний уровень на промежуточных и становилась максимальной на неклассических формах (табл. 1). Экспрессия рецепторов к GM-CSF (CD116) имела обратную закономерность – она была минимальной на неклассических моноцитах, возрастала на промежуточных формах и достигала максимума на классических моноцитах. Данные закономерности прослеживались как среди больных ХОБЛ, так и у лиц, не имевших бронхиальной обструкции. При сравнительном анализе у больных ХОБЛ отмечалась более высокая экспрессия рецепторов CD116 на неклассических моноцитах. Различия были значимы при сравнении процентного значения и прослеживались для показателя, выраженного как nMFI.

Таблица 1

Экспрессия рецепторов к М-CSF и GM-CSF на субпопуляциях моноцитов периферической крови
у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Показатель	Больные ХОБЛ	Группа контроля	Значимость (p)
CD115, % (мон. кл.)	22,4 (15,9-31,8)	25,7 (15,2-38,4)	0,88
CD116, % (мон. кл.)	17,8 (11,7-31,4)	17,3 (10,2-23,2)	0,40
CD115, % (мон. промежут.)	39,8 (21,8-51,4)	35,0 (30,5-46,2)	0,57
CD116, % (мон. промежут.)	13,6 (8,7-24,8)	17,2 (7,7-21,8)	0,77
CD115, % (мон. некл.)	48,3 (30,0-72,8)	52,1 (24,7-66,7)	0,60
CD116, % (мон. некл.)	9,4 (5,7-13,6)	6,8 (4,8-11,0)	0,04
CD115, nMFI (мон. кл.)	1,77 (1,62-2,00)	1,89 (1,70-2,12)	0,51
CD116, nMFI (мон. кл.)	1,87 (1,62-2,14)	1,79 (1,60-1,97)	0,27
CD115, nMFI (мон. промежут.)	1,94 (1,70-2,14)	1,95 (1,78-2,13)	0,96
CD116, nMFI (мон. промежут.)	1,76 (1,56-2,02)	1,73 (1,54-1,94)	0,47
CD115, nMFI (мон. некл.)	2,20 (1,86-3,14)	2,32 (1,67-3,03)	0,82
CD116, nMFI (мон. некл.)	1,60 (1,43-1,81)	1,48 (1,40-1,72)	0,12
CD115, nMFI (мон. общ.)	1,81 (1,65-2,07)	1,86 (1,75-2,05)	0,61
CD116, nMFI (мон. общ.)	1,84 (1,63-2,06)	1,70 (1,63-1,96)	0,21

Ориентируясь на полученные значения соотношения экспрессии CD116/CD115, можно отметить, что у подавляющего числа обследованных лиц экспрессия рецепторов к М-CSF превалировала на моноцитах, в особенности это относилось к промежуточным и неклассическим формам (табл. 2). Соотношение экспрессии CD116/CD115 было увеличено на неклассических моноцитах больных ХОБЛ по сравнению с группой контроля, что просматривалось как для процентных показателей, так и для nMFI. Кроме этого, соотношение nMFI CD116/CD115 у больных ХОБЛ было выше на классических формах и общем пуле моноцитов.

Среди больных ХОБЛ достоверно чаще встречались лица с соотношением экспрессии nMFI

CD116/CD115 выше 1 на классических формах (69,6% против 32,0%, $p=0,002$) и общем пуле моноцитов (52,2% против 28,0%, $p=0,04$), что свидетельствовало о преобладании рецепторов GM-CSF. Несмотря на отсутствие статистической значимости, неклассические моноциты с преобладанием экспрессии CD116 встречались только среди больных ХОБЛ и отсутствовали в контрольной группе.

При сравнении экспрессии CD115 и CD116 у лиц контрольной группы было отмечено, что у курильщиков по сравнению с не курившими имеется тенденция к снижению nMFI CD115 на классических и промежуточных моноцитах, тогда как уровень CD116 значимо не изменяется (табл. 3).

Таблица 2

Соотношение экспрессии рецепторов к GM-CSF и M-CSF на субпопуляциях моноцитов периферической крови у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Показатель	Больные ХОБЛ	Группа контроля	Значимость (p)
CD116/CD115, % (мон. кл.)	0,86 (0,48-1,37)	0,67 (0,37-1,25)	0,48
CD116/CD115, % (мон. промежут.)	0,46 (0,24-0,93)	0,45 (0,28-0,67)	0,81
CD116/CD115, % (мон. некл.)	0,22 (0,18-0,31)	0,17 (0,11-0,24)	0,03
CD116/CD115, nMFI (мон. кл.)	1,06 (0,99-1,17)	0,93 (0,83-1,14)	0,02
CD116/CD115, nMFI (мон. промежут.)	0,97 (0,78-1,12)	0,87 (0,79-1,08)	0,46
CD116/CD115, nMFI (мон. некл.)	0,72 (0,64-0,85)	0,65 (0,55-0,74)	0,07
CD116/CD115, nMFI (мон. общ.)	1,02 (0,90-1,13)	0,89 (0,82-1,04)	0,03

Таблица 3

Экспрессия рецепторов к M-CSF и GM-CSF на субпопуляциях моноцитов периферической крови у лиц без бронхиальной обструкции

Показатель	Курильщики	Не курившие	Значимость (p)
CD115, % (мон. кл.)	16,4 (12,7-34,1)	28,4 (17,1-40,2)	0,17
CD116, % (мон. кл.)	17,2 (9,8-24,7)	17,3 (10,9-20,5)	0,89
CD115, % (мон. промежут.)	31,2 (26,6-45,9)	37,8 (35,0-46,2)	0,15
CD116, % (мон. промежут.)	15,9 (7,7-25,5)	17,2 (11,9-20,3)	0,73
CD115, % (мон. некл.)	42,3 (24,1-59,5)	57,3 (24,7-66,7)	0,50
CD116, % (мон. некл.)	6,6 (4,8-11,6)	6,8 (4,8-10,9)	0,85
CD115, nMFI (мон. кл.)	1,75 (1,52-1,97)	2,00 (1,81-2,14)	0,06
CD116, nMFI (мон. кл.)	1,86 (1,59-2,97)	1,70 (1,60-1,94)	0,73
CD115, nMFI (мон. промежут.)	1,85 (1,74-1,98)	2,00 (1,83-2,25)	0,06
CD116, nMFI (мон. промежут.)	1,86 (1,56-1,99)	1,66 (1,54-1,94)	0,47
CD115, nMFI (мон. некл.)	2,06 (1,68-2,35)	2,83 (1,67-3,20)	0,44
CD116, nMFI (мон. некл.)	1,48 (1,40-1,58)	1,52 (1,40-1,73)	0,77
CD115, nMFI (мон. общ.)	1,85 (1,59-2,00)	1,97 (1,77-2,28)	0,21
CD116, nMFI (мон. общ.)	1,76 (1,56-1,97)	1,68 (1,63-1,91)	0,81

Вследствие этого у курильщиков также нарастало соотношение CD116/CD115 (nMFI), в особенности на классических и промежуточных формах моноцитов (табл. 4). Лица с преобладанием экспрессии CD116 над

CD115 на классических моноцитах чаще встречались среди курильщиков без бронхиальной обструкции, чем у не куривших лиц контрольной группы (50,0% против 15,4%, $p=0,06$).

Таблица 4

Соотношение экспрессии рецепторов к GM-CSF и M-CSF на субпопуляциях моноцитов периферической крови у лиц без бронхиальной обструкции

Показатель	Курильщики	Не курившие	Значимость (p)
CD116/CD115, % (мон. кл.)	0,87 (0,44-1,62)	0,57 (0,37-1,25)	0,98
CD116/CD115, % (мон. промежут.)	0,46 (0,25-0,78)	0,41 (0,31-0,58)	0,53
CD116/CD115, % (мон. некл.)	0,15 (0,12-0,29)	0,17 (0,11-0,20)	0,98
CD116/CD115, nMFI (мон. кл.)	1,04 (0,86-1,23)	0,87 (0,80-0,96)	0,06
CD116/CD115, nMFI (мон. промежут.)	0,98 (0,83-1,12)	0,80 (0,78-0,91)	0,07
CD116/CD115, nMFI (мон. некл.)	0,72 (0,62-0,78)	0,59 (0,55-0,74)	0,34
CD116/CD115, nMFI (мон. общ.)	0,98 (0,86-1,17)	0,84 (0,81-0,90)	0,08

При сравнении больных ХОБЛ и здоровых не куривших лиц также фиксировалось преобладание экспрессии CD116 на клетках больных ХОБЛ. Значимые различия обнаруживались для показателей соотношения CD116/CD115 (%) на неклассических моноцитах ($p=0,06$) и для соотношения CD116/CD115 (nMFI) на классических ($p=0,002$) и неклассических моноцитах ($p=0,04$), а также на общем пуле моноцитов ($p=0,004$).

Несмотря на отсутствие корреляционных взаимосвязей с индексом курения, злостное курение (>20 пачка-лет) служило фактором, вызывающим увеличение количества рецепторов CD116 по отношению к CD115, на классических моноцитах больных ХОБЛ. Так, среди злостных курильщиков было выявлено 48,6% лиц с отношением CD116/CD115 (%) >1, в то время как у больных с индексом пачка-лет менее 20 – лишь 9,1% ($p=0,02$). Значимые различия выявлялись при анализе аналогичного соотношения для показателей nMFI на классических моноцитах (77,1% против 45,5%, $p=0,04$). При этом промежуточные и неклассические моноциты не имели различий в преобладании экспрессии CD116 в зависимости от анамнеза курения.

Показатели экспрессии рецепторов к GM-CSF и M-CSF сами по себе не были связаны с особенностями вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ (табл. 5). Однако корреляционный анализ отношения CD116/CD115 выявил обратные взаимосвязи со спирометрическими показателями. Например, показатель CD116/CD115 (nMFI) обратно коррелировал с ОФВ₁

($r=-0,28$, $p=0,07$), ЖЕЛ ($r=-0,30$, $p=0,04$) и ФЖЕЛ ($r=-0,28$, $p=0,07$). Кроме этого, при анализе показателей вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ с преобладанием экспрессии CD116 на классических моноцитах (CD116/CD115 >1) определялась более тяжелая бронхиальная обструкция.

В проведенном исследовании нами впервые была одновременно проанализирована экспрессия рецепторов к GM-CSF и M-CSF на различных субпопуляциях моноцитов, что позволило оценить их соотношение на моноцитах больных ХОБЛ и здоровых лиц. Полученные результаты соотносятся с выявленной высокой экспрессией CD115 [16], но низким уровнем CD116 [17] на неклассических моноцитах. Можно предположить, что преобладание экспрессии CD115 говорит о большей восприимчивости неклассических моноцитов к M-CSF, что, в свою очередь, будет обеспечивать преимущественную дифференцировку в M2 противовоспалительный фенотип макрофагов, участвующий в процессах репарации тканей. Действительно, экспериментальные данные Olingy C.E. et al. подтверждают данное предположение, указывая, что неклассические моноциты дифференцируются в альтернативно-активированные макрофаги [18].

Ранее нам удалось продемонстрировать, что ХОБЛ ассоциирована не только с относительным снижением числа неклассических моноцитов, но и с изменением их фенотипа. Неклассические моноциты больных ХОБЛ отличались повышенной экспрессией CD116 и

увеличением соотношения CD116/CD115, что указывает на снижение их противовоспалительного потенциала. В то же время, и на классических моноцитах больных ХОБЛ чаще (до 70% случаев) отмечалось преобладание экспрессии CD116 над CD115, что говорит о провоспалительной поляризации клеток, тогда как у здоровых лиц все было наоборот – экспрессия CD115 чаще преобладала над CD116. Согласно нашим данным, курение являлось основным фактором, нарушающим нормальный баланс экспрессии CD115 и CD116. Относительная гиперэкспрессия CD116 отмечалась и

у больных ХОБЛ с длительным анамнезом курения по сравнению с пациентами, имевшими не столь высокий индекс курения, и у курильщиков без бронхиальной обструкции по сравнению с не курившими лицами. Кроме того, преобладание экспрессии CD116 было связано с более выраженным снижением бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ, однако однозначно определить, обусловлена ли данная взаимосвязь изменением экспрессии рецепторов GM-CSF или же является простым следствием злостного курения, на настоящем этапе не представляется возможным.

Таблица 5

Показатели вентиляционной функции легких у больных ХОБЛ с соотношением экспрессии CD116/CD115 (в %) >1 или ≤1 на классических моноцитах периферической крови

Показатель	CD116/CD115 >1	CD116/CD115 ≤1	Значимость (p)
ЖЕЛ, %	61,0 (49,0-72,0)	75,0 (56,0-86,0)	0,02
ФЖЕЛ, %	63,0 (47,0-71,0)	75,0 (57,0-87,0)	0,03
ОФВ ₁ , %	36,5 (27,0-41,0)	48,0 (30,0-67,0)	0,02
ИТ, %	42,9 (34,2-52,4)	55,2 (40,6-64,2)	0,04
ПОС, %	37,0 (30,0-42,0)	56,0 (36,0-68,0)	0,03
МОС ₂₅ , %	13,5 (11,0-18,0)	26,0 (13,0-48,0)	0,02
МОС ₅₀ , %	14,0 (12,0-16,0)	21,0 (12,6-29,0)	0,08
МОС ₇₅ , %	20,5 (16,0-27,0)	20,0 (15,5-32,5)	0,71
СОС ₂₅₋₇₅ , %	14,5 (10,0-18,0)	20,0 (13,0-32,0)	0,07

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило установить градиентное увеличение экспрессии рецепторов к М-CSF (CD115) от классических моноцитов к неклассическим, и, напротив, экспрессия рецепторов к GM-CSF (CD116) снижалась, достигая минимума на неклассических моноцитах. Это наблюдение соотносится с представлением о неклассических моноцитах как о противовоспалительных клетках.

Полученные результаты указывают, что моноциты больных ХОБЛ характеризуются нарушениями в экспрессии рецепторов к основным факторам, регулирующим их дифференцировку. В частности, по-видимому, происходит снижение противовоспалительного потенциала неклассических моноцитов, о чем свидетельствует низкая экспрессия CD115 и увеличенное соотношение CD116/CD115. Кроме того, преобладание экспрессии CD116 над CD115 отмечается и на наиболее распространенных классических формах моноцитов у большей части больных ХОБЛ, что является отклонением от нормы и сопровождается нарастанием бронхиальной обструкции.

Наконец, мы установили, что курение служит важным фактором в индукции наблюдаемых изменений, поскольку преобладание экспрессии CD116 на моноцитах обнаруживается не только у больных ХОБЛ, но

и у здоровых курильщиков, а злостное курение ассоциировано с соотношением CD116/CD115 >1.

В качестве перспективных направлений для дальнейших исследований можно рассматривать изучение молекулярных механизмов, регулирующих экспрессию рецепторов CD115 и CD116, проведение сравнительного анализа уровней циркулирующих М- и GM-CSF у больных ХОБЛ и здоровых лиц, а также определение влияния соотношения экспрессии CD116/CD115 на функциональные характеристики моноцитов, в том числе их способности дифференцироваться в макрофаги различных фенотипов.

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 выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2022-0005)

Funding Sources

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2022-0005)

ЛИТЕРАТУРА

1. Kapellos T.S., Bassler K., Aschenbrenner A.C., Fujii W., Schultze J.L. Dysregulated functions of lung macrophage populations in COPD // *J. Immunol. Res.* 2018. Vol.2018. Article number:2349045. <https://doi.org/10.1155/2018/2349045>
2. Gershon A.S., Warner L., Cascagnette P., Victor J.C., To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study // *Lancet*. 2011. Vol.378, №9795. P.991–996. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60990-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60990-2)
3. Lopez-Campos J. L., Tan W., Soriano J. B. Global burden of COPD // *Respirology*. 2016. Vol.21, Iss.6. P.14–23. <https://doi.org/10.1111/resp.12660>
4. Corrigan C.J., Kay A.B. The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. Vol.143, №5(Pt1). P.1165–1168. https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1165
5. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J. Suppl.* 2001. Vol.34. P.50s–59s.
6. Grage-Griebenow E., Flad H.D., Ernst M. Heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets // *J. Leukoc. Biol.* 2001. Vol.69, №1. P.11–20. <https://doi.org/10.1189/jlb.69.1.11>
7. Hume D.A., Ross I.L., Himes S.R., Sasmono R.T., Wells C.A., Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited // *J. Leukoc. Biol.* 2002. Vol.72, Iss.4. P. 621–627. <https://doi.org/10.1189/jlb.72.4.621>
8. Auffray C., Sieweke M.H., Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells // *Annu. Rev. Immunol.* 2009. Vol.27. P.669–692. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132557>
9. Cornwell W.D., Kim V., Fan X., Vega M.E., Ramsey F.V., Criner G.J., Rogers T.J. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease // *BMC Pulm. Med.* 2018. Vol.18, Iss.1. Article number:101. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0664-y>
10. Martinez F., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression // *J. Immunol.* 2006. Vol.177, №10. P.7303–7311. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.7303>
11. Martinez F., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective // *Annu. Rev. Immunol.* 2009. Vol.27. P.451–483. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132532>
12. Hamilton J.A., Achuthan A. Colony stimulating factors and myeloid cell biology in health and disease // *Trends Immunol.* 2013. Vol.34, №2. P.81–89. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.08.006>
13. Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol.8, №7. P.533–544. <https://doi.org/10.1038/nri2356>
14. Ushach I., Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage // *J. Leukoc. Biol.* 2016. Vol.100, Iss.3. P.481–489. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0316-144R>
15. Trus E., Basta S., Gee K. Who's in charge here? Macrophage colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor: Competing factors in macrophage polarization // *Cytokine*. 2020. Vol. 127. Article number:154939. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154939>
16. Wong K.L., Tai J.J., Wong W.C., Han H., Sem X., Yeap W.H., Kourilsky P., Wong S.C. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets // *Blood*. 2011. Vol.118, Iss.5. P.e16–31. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326355>
17. Evren E., Ringqvist E., Tripathi K.P., Sleiers N., Rives I.C., Alisjahbana A., Gao Y., Sarhan D., Halle T., Sorini C., Lepzien R., Marquardt N., Michaëlsson J., Smed-Sörensen A., Botling J., Karlsson M.C.I., Villablanca E.J., Willinger T. Distinct developmental pathways from blood monocytes generate human lung macrophage diversity // *Immunity*. 2021. Vol.54, Iss.2. P.259–275.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.12.003>
18. Olingy C.E., San Emeterio C.L., Ogle M.E., Krieger J.R., Bruce A.C., Pfau D.D., Jordan B.T., Peirce S.M., Botchwey E.A. Non-classical monocytes are biased progenitors of wound healing macrophages during soft tissue injury // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7, Iss.1. Article number:447. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00477-1>

REFERENCES

1. Kapellos T.S., Bassler K., Aschenbrenner A.C., Fujii W., Schultze J.L. Dysregulated functions of lung macrophage populations in COPD. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018:2349045. <https://doi.org/10.1155/2018/2349045>
2. Gershon A.S., Warner L., Cascagnette P., Victor J.C., To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378(9795):991–996. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60990-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60990-2)
3. Lopez-Campos J.L., Tan W., Soriano J.B. Global burden of COPD. *Respirology* 2016; 21(6):14–23. <https://doi.org/10.1111/resp.12660>
4. Corrigan C.J., Kay A.B. The roles of inflammatory cells in the pathogenesis of asthma and of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143(5Pt1):1165–1168. https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1165

5. Chung K.F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2001; 34:50s–59s.
6. Grage-Griebenow E., Flad H.D., Ernst M. Heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 69(1):11–20. <https://doi.org/10.1189/jlb.69.1.11>
7. Hume D.A., Ross I.L., Himes S.R., Sasmono R.T., Wells C.A., Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited. *J. Leukoc. Biol.* 2002; 72(4):621–627. <https://doi.org/10.1189/jlb.72.4.621>
8. Auffray C., Sieweke M.H., Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27:669–692. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132557>
9. Cornwell W.D., Kim V., Fan X., Vega M.E., Ramsey F.V., Criner G.J., Rogers T.J. Activation and polarization of circulating monocytes in severe chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2018; 18(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0664-y>
10. Martinez F., Gordon S., Locati M., Mantovani A. Transcriptional Profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. *J. Immunol.* 2006; 177(10):7303–7311. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.7303>
11. Martinez F., Helming L., Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27:451–483. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132532>
12. Hamilton J.A., Achuthan A. Colony stimulating factors and myeloid cell biology in health and disease. *Trends Immunol.* 2013; 34(2):81–89. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.08.006>
13. Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(7):533–544. <https://doi.org/10.1038/nri2356>
14. Ushach I., Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage. *J. Leukoc. Biol.* 2016; 100(3): 481–489. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0316-144R>
15. Trus E., Basta S., Gee K. Who's in charge here? Macrophage colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor: Competing factors in macrophage polarization. *Cytokine* 2020; 127:154939. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154939>
16. Wong K.L., Tai J.J., Wong W.C., Han H., Sem X., Yeap W.H., Kourilsky P., Wong S.C. Gene expression profiling reveals the defining features of the classical, intermediate, and nonclassical human monocyte subsets. *Blood* 2011; 118(5):e16–31. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326355>
17. Evren E., Ringqvist E., Tripathi K.P., Sleiers N., Rives I.C., Alisjahbana A., Gao Y., Sarhan D., Halle T., Sorini C., Lepzien R., Marquardt N., Michaëlsson J., Smed-Sörensen A., Botling J., Karlsson M.C.I., Villablanca E.J., Willinger T. Distinct developmental pathways from blood monocytes generate human lung macrophage diversity. *Immunity* 2021; 54(2):259–275.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.12.003>
18. Olingy C.E., San Emeterio C.L., Ogle M.E., Krieger J.R., Bruce A.C., Pfau D.D., Jordan B.T., Peirce S.M., Botchwey E.A. Non-classical monocytes are biased progenitors of wound healing macrophages during soft tissue injury. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):447. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00477-1>

Информация об авторах:

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

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

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

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Author information:

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

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

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

Olesya O. Kotova, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Яна Геннадьевна Горчакова, младший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Yana G. Gorchakova, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: yana.janet.gorchakova@gmail.com

Евгения Юрьевна Афанасьева, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

Evgeniya Yu. Afanas'eva, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgeniyananev@yandex.ru

*Поступила 01.08.2024
Принята к печати 15.08.2024*

*Received August 01, 2024
Accepted August 15, 2024*

УДК 616.24-036.8-06:612.216/.235]«SARS-CoV-2»

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-48-59

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ SARS-CoV-2 – АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

О.И.Савушкина^{1,2}, И.Ц.Кулагина¹, М.М.Малашенко¹, Е.Р.Кузьмина¹, М.И.Чушкин³, Е.В.Крюков⁴

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, 105094, г. Москва, Госпитальная пл., 3

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», 107564, г. Москва, Яузская аллея, 2

⁴Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж

РЕЗЮМЕ. Цель – изучение динамики функциональных показателей респираторной системы у пациентов без бронхолегочной патологии в анамнезе после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких. **Материалы и методы.** Выполнено ретроспективное исследование 29 пациентов (медиана возраста 46 (43–51) лет) в 2 этапа: визит 1 – через 1–4 мес., визит 2 – 8–13 мес. от начала COVID-19. Проанализированы данные спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, импульсной осциллометрии (ИОС), результаты компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, полученные в острый период заболевания (КТ_{макс}), одышка по шкале mMRC. **Результаты.** Медиана КТ_{макс} составила 75%, 66% пациентов проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. На момент визита 1 одышка у пациентов была легкой или умеренной степени. Медианы жизненной емкости легких (ЖЕЛ), общей емкости легких, остаточного объема легких, диффузионной способности легких (DLco) были снижены (<80% долж.), медиана объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и показатели ИОС были в пределах нормы. Однако было установлено увеличение площади реактанса (AX) и абсолютной частотной зависимости резистанса (R5–R20) в 59% и 24% случаев, соответственно. На момент визита 2 сохранялась одышка легкой степени. Легочные объемы были в пределах нормы, их медианы между визитами различались статистически значимо. Медиана DLco на момент визита 1 была снижена, на момент визита 2 увеличилась до нормы и различия медиан между визитами также были статистически значимыми. Медианы показателей ИОС сохранялись в пределах нормы, статистически значимых различий между визитами выявлено не было. Однако на визите было выявлено увеличение показателей AX и (R5–R20) в 59% и 24%, на визите 2 – в 45% и 17% случаев, соответственно, статистически значимых различий между визитами установлено не было. **Выводы.** Среди отдаленных функциональных последствий перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-

Контактная информация

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России, 105094, Россия, г. Москва, Госпитальная пл., 3. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Olga I. Savushkina, PhD (Biol.), Head of the Department of External Respiratory Function Research, Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, Senior Scientist of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute" under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, 3 Gospitalnaya square, Moscow, 105229, Russian Federation. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Для цитирования:

Савушкина О.И., Кулагина И.Ц., Малашенко М.М., Кузьмина Е.Р., Чушкин М.И., Крюков Е.В. Отдаленные последствия функционального состояния респираторной системы после SARS-CoV-2 – ассоциированного поражения легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.48–59. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-48-59

For citation:

Savushkina O.I., Kulagina I.Ts., Malashenko M.M., Kuzmina E.R., Chushkin M.I., Kryukov E.V. Long-term consequences of the functional state of the respiratory system after SARS-CoV-2-associated lung damage. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):48–59 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-48-59

ассоциированным поражением легких следует отметить нарушение диффузионной способности легких (снижение DLco) и дисфункцию мелких дыхательных путей у части пациентов (в случае увеличения AX и/или R5-R20). С целью диагностики дисфункции мелких дыхательных путей в план комплексного функционального обследования пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 целесообразно включать импульсную осциллометрию.

Ключевые слова: инфекция SARS-CoV-2, COVID-19, отдаленные последствия, легочные функциональные тесты, импульсная осциллометрия.

LONG-TERM CONSEQUENCES OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE RESPIRATORY SYSTEM AFTER SARS-CoV-2-ASSOCIATED LUNG DAMAGE

O.I.Savushkina^{1,2}, I.Ts.Kulagina¹, M.M.Malashenko¹, E.R.Kuzmina¹, M.I.Chushkin³, E.V.Kryukov⁴

¹Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry, 3 Gospitalnaya square, Moscow, 105229, Russian Federation

²Pulmonology Scientific Research Institute under FMBA of Russia, 28 Orekhovy boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation

³Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Tuberculosis Research Institute", 2 Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russian Federation

⁴S.M.Kirov Military Medical Academy, 6G Akademika Lebedeva Str., Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the dynamics of respiratory system function in patients without a history of bronchopulmonary pathology after SARS-CoV-2 infection with virus-associated lung damage. **Materials and methods.** A retrospective study was conducted on 29 patients (median age 46 [43-51] years) at two stages: visit 1 (1-4 months) and visit 2 (8-13 months) from the onset of COVID-19. Data from spirometry, bodyplethysmography, diffusion capacity test, impulse oscillometry (IOS), and chest computed tomography (CT) obtained during the acute phase of the disease (CTmax), as well as dyspnea assessed by the mMRC scale, were analyzed. **Results.** The median CTmax was 75%, and 66% of patients received treatment in the intensive care unit. At visit 1, dyspnea was of mild or moderate severity. Medians of vital capacity (VC), total lung capacity (TLC), residual volume (RV), and diffusion capacity of the lungs (DLco) were reduced (<80% predicted). The median forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and IOS parameters were within normal ranges. However, increased reactance area (AX) and absolute frequency dependence of resistance (R5-R20) were found in 59% and 24% of cases, respectively. At visit 2, mild dyspnea persisted. Lung volumes were within normal limits, with statistically significant differences between visits. The median DLco was reduced at visit 1 but increased to normal at visit 2, with statistically significant differences between visits. The median IOS parameters remained within normal limits, with no statistically significant differences between visits. However, in visit 1 increased AX and (R5-R20) were observed in 59% and 24%, in visit 2 – 45% and 17% of cases, respectively, with no statistically significant differences between visits. **Conclusions.** Among the long-term functional consequences of SARS-CoV-2 infection with virus-associated lung damage, decreased lung diffusion capacity (reduced DLco) and small airway dysfunction (increased AX and/or R5-R20) were noted in some patients. Impulse oscillometry should be included in the comprehensive functional assessment plan for patients after SARS-CoV-2 infection to diagnose small airway dysfunction.

Key words: SARS-CoV-2 infection, COVID-19, long-term consequences, pulmonary function tests, impulse oscillometry.

С начала пандемии инфекции SARS-CoV-2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) стали постепенно накапливаться сведения как о патогенезе COVID-19 (коронавирусное заболевание 2019 года), так и о его последствиях. В ранее проведенных исследованиях было показано, что остаточные изменения в легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки могут сохраняться длительное время [1-4].

Абдуллаева Г.Б. и соавторы [5] наблюдали 45 пациентов, средний возраст которых составил 61 год, через 3, 6 и 12 месяцев после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с поражением легких более 50% по данным КТ в острую фазу заболевания. За время наблюдения было отмечено уменьшение степени выраженности рентгенологических признаков перенесенного вирусного воспаления легких и отклонений функциональных

показателей респираторной системы. Однако через 1 год наблюдения у всех пациентов были выявлены «матовые стекла» и ретикулярные изменения в той или иной степени выраженности, тогда как зоны консолидации не определялись ни у одного пациента. Одышка, утомляемость и тревожные расстройства оставались наиболее часто выявляемыми симптомами в конце наблюдения. Нарушение диффузионной способности легких (ДЛ) через 1 год наблюдения сохранялось у 69% пациентов, нарушение вентиляции по рестриктивному типу – у 20% пациентов. Черняк А.В. с коллегами [6] обследовали 60 пациентов в динамике через 1-6 и 12-24 месяцев после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких. Медиана возраста пациентов составила 61 год. У 60% включенных в исследование пациентов COVID-19 протекал с поражением легких более 75% по данным КТ

в острую фазу заболевания. Результаты показали, что через 1 год у 57% пациентов сохранялось нарушение ДЛ, у 29% – нарушение вентиляции по рестриктивному типу. Вместе с тем наблюдалась выраженная положительная динамика функциональных показателей респираторной системы между визитами. Следовательно, к настоящему времени уже опубликованы результаты отдаленных последствий влияния вируса SARS-CoV-2 на функциональное состояние респираторной системы. Однако сравнивать результаты, полученные в разных исследованиях, сложно из-за отсутствия единообразия дизайна исследования, гетерогенности обследованных групп, выбора системы должных значений, временного интервала от начала COVID-19. Кроме того, ни в одном из приведенных исследований не применялся метод импульсной осциллометрии, который позволяет выявлять дисфункцию мелких дыхательных путей.

Таким образом, цель настоящего исследования – изучение динамики функциональных показателей респираторной системы после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких с помощью широкого спектра легочных функциональных методов исследования.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование 29 пациентов без бронхолегочной патологии в анамнезе, которые перенесли инфекцию SARS-CoV-2, осложненную вирус-ассоциированным поражением легких. Все пациенты наблюдались в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (ГВКГ).

Критериями включения были возраст 18 лет и старше; перенесенная инфекция SARS-CoV-2, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции; результаты КТ органов грудной клетки, полученные в острый период заболевания, с указанием максимального объема поражения легочной ткани (КТ_{макс}). Критериями невключения были заболевания легких в анамнезе, а также состояния, которые могут влиять на функциональные показатели респираторной системы. Критерием исключения было неудовлетворительное выполнение хотя бы одного легочного функционального исследования.

Исследование было одобрено независимым Этическим комитетом ГВКГ (протокол №254 от 20.04.2022.). Все пациенты, проходившие обследования в ГВКГ, дали информированное согласие на проведение легочных функциональных тестов.

Исследование выполнено в 2 этапа: визит 1 – через 1-4 месяца, визит 2 – через 8-13 месяцев от начала COVID-19. Были проанализированы демографические данные, КТ_{макс}, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), данные КТ органов грудной клетки на момент обоих визитов. Легочные функциональные методы исследования

включали спирометрию, бодиплетизмографию, диффузионный тест, импульсную осциллометрию (ИОС). Были проанализированы: жизненная емкость легких (ЖЕЛ); объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁); отношение ОФВ₁/ЖЕЛ; общая емкость легких (ОЕЛ); остаточный объем легких (ООЛ); аэродинамическое бронхиальное сопротивление (R_{aw}); показатель ДЛ по монооксиду углерода, скорректированный на уровень гемоглобина (DL_{CO}); альвеолярный объем (VA); резистивное сопротивление (резистанс) при частоте осцилляций 5 Гц (R5) и 20 Гц (R20); отклонение от должного значения реактивного сопротивления (реактанса) при частоте осцилляций 5 Гц: $\Delta X5 = X5_{\text{долж}} - X5_{\text{факт}}$; абсолютная частотная зависимость резистанса: (R5-R20); резонансная частота (f_{res}); площадь реактанса (AX). Кроме того, оценивались выраженность одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council).

Исследования проводились на аппаратах MasterScreen Jager Erich (Viasys Healthcare (2009) и Vyair Medical (2020), Германия. Исследования были выполнены согласно рекомендациям по их проведению [7–9]. Полученные данные спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста сравнивались с должными величинами Европейского общества угля и стали (ECCS 1993) [10, 11]. За нижнюю границу нормы показателей ЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ, ООЛ, DL_{CO}, VA было принято фиксированное значение 80% от должного (%долж.).

Рестриктивный тип нарушения вентиляции диагностировался при снижении ОЕЛ менее 80%долж., обструкция дыхательных путей – при снижении отношения ОФВ₁/ЖЕЛ менее 70%.

Бронхиальное сопротивление считалось увеличенным, если показатель Raw превышал 0,3 кПа•сек/л.

Показатели ИОС были интерпретированы как норма, если: R5 < 150 %долж. [12] (в этом случае были использованы уравнения должных значений Vogel J. и Smidt U. [13]); R5-R20 < 0,08 кПа•с/л [14–16]; $\Delta X5 < 0,15 \text{ кПа} \cdot \text{с/л}$ [12]; AX < 0,33 кПа/л [17].

Анализ результатов был выполнен с использованием статистических программ Medcalc v18.2.1. (MedCalc Software Inc) и MS Excel 2016. Количественные данные, распределенные по закону, отличному от нормального, описывались с использованием медианы и 25^{го} и 75^{го} квартилей – Me(Q1-Q3); для сравнения двух зависимых выборок применялся критерий Уилкоксона. Описание качественных переменных производилось путем расчета частоты встречаемости признака в общей выборке (n, %), оценка различий осуществлялась с использованием критерия МакНемара. Различия считались статистически значимыми при p<0,05 (p – достигнутый уровень значимости различий).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Характеристика пациентов без бронхолегочной патологии в анамнезе после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких на момент визита 1

Показатель	n=29
Пол, муж/ жен, n	25/4
Возраст, лет	46 (43-51)
Рост, см	178 (168-182)
ИМТ, кг/м ²	31 (29-32)
Курящие, n (%)	8 (28)
Не курящие/экс-курильщики, n (%)	21 (72)
КТ _{макс.} , %	75(65-80)
КТ _{макс} - 1,2, n (%)	2 (7)
КТ _{макс} - 3,4, n (%)	27 (93)
ОРИТ, n (%)	19 (66)
Длительность лечения в ОРИТ, сут	9 (3,5-10,5)

Примечание: Здесь и в таблице 2: данные представлены как медиана (25^й-75^й квартили) или n (%) – количество пациентов. ИМТ – индекс массы тела; КТ_{макс} – максимальный объем поражения легочной ткани в острый период COVID-19; КТ_{макс} -1,2 – объем поражения < 50%; КТ_{макс} -3,4 – объем поражения ≥ 50%; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Из таблицы 1 следует, что большинство обследованных пациентов были мужчинами, медианный возраст – 46 лет. Медиана индекса массы тела составила 31 кг/м². Большинство (21 пациент) на момент исследования были некурящими или экс-курильщиками. Медиана КТ_{макс} составила 75% (у 27 пациентов КТ_{макс} превышал 50%), 66% пациентов проходили лечение в ОРИТ, медиана длительности пребывания в ОРИТ составила 9 дней. На момент визита 1 (1-4 мес. от начала COVID-19) по данным КТ органов грудной клетки характерные для COVID-19 зоны «матового стекла» у большинства пациентов регрессировали в мелкоочаговые уплотнения, уплотнения меж- и внутридольковых перегородок, перибронхиального интерстиция. На момент визита 2 по данным КТ органов грудной клетки у большинства пациентов сохранялись зоны фиброза в обоих легких.

Из таблицы 2 следует, что на момент визита 1 в целом по группе одышка была от легкой до умеренной степени, на момент визита 2 одышка сохранялась в легкой степени.

На момент визита 1 медианы ЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ были снижены (< 80%долж.) и частоты их снижения составили 52%, 55% и 59%, соответственно. Медиана ОФВ₁ была в пределах нормальных значений. Однако у 14 (48%) пациентов показатель ОФВ₁ был снижен. На момент визита 2 (табл. 2) легочные объемы были в пределах нормы, и статистические различия медиан между визитами были значимыми. Вместе с тем показатели ЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ были снижены у 3 (10%), 2

(7%) и 29 (31%) пациентов, соответственно, и статистические различия по частотам их снижения между визитами также были значимыми. Медиана ОФВ₁ была выше по сравнению с визитом 1, и различия между визитами были статистически значимыми. Снижение ОФВ₁ было зарегистрировано лишь у 1 пациента. Показатель R_{aw} и отношение ОФВ₁/ЖЕЛ сохранялись в пределах нормы в период наблюдения, статистически значимые различия их медиан между визитами выявлены не были. Нарушение ДЛ на момент визита 1 было выявлено у 26 (86%) пациентов, и медиана DLco составила 59,8%долж. (снижение умеренной степени). На момент визита 2 ДЛ была нарушена у 17 (59%) пациентов, и медиана DLco составила 77%долж. (снижение легкой степени). Медианы и частоты снижения показателя DLco между визитами различались статистически значимо. Медиана альвеолярного объема на момент визита 1 была снижена (69%долж.), на момент визита 2 увеличилась до нормы (87%долж.), и различия медиан между визитами также были статистически значимыми.

Динамика показателей ЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ, DLco между визитами представлена на рисунках 1-4. Медианы показателей ИОС сохранялись в пределах нормальных значений, статистически значимых различий между визитами выявлено не было. Вместе с тем на момент визита 1 было установлено увеличение показателей AX, (R5–R20) и ΔX5 в 17 (59%), 7 (24%) и 2 (7%) случаев, соответственно. На момент визита 2 увеличение показателей AX, (R5–R20) и ΔX5 было вы-

явлено в 13 (45%), 5 (17%) случаев и у 1 пациента, соответственно. Различия по частотам патологических отклонений показателей (R5–R20) и $\Delta X5$ между визи-

тами были статистически значимыми.

На рисунках 5 и 6 представлена динамика показателей (R5–R20) и AX между визитами.

Таблица 2

Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, импульсной осциллометрии у пациентов без бронхолегочной патологии в анамнезе после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких

Показатель	Визит 1 n=29	Визит 2 n=29	p
Время визита от начала COVID-19, дни	61 (29-112)	312 (259-399)	-
Одышка по шкале mMRC	1,5 (1-2)	1 (0-2)	<0,001
ЖЕЛ, %долж.	79 (65,5-102,5)	105 (89,5-113)	<0,001
ЖЕЛ < 80%долж., n (%)	15 (52)	3 (10%)	0,008
ОФВ ₁ , %долж.	84 (69,5-106)	105 (95-115,3)	<0,001
ОФВ ₁ < 80%долж., n (%)	14 (48)	1	<0,001
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	84 (80-86)	83 (79-86)	NS
ОФВ ₁ /ЖЕЛ < 70%	0	0	-
ОЕЛ, %долж.	79 (66-97)	95 (84,5-106,8)	0,005
ОЕЛ < 80%долж., n (%)	16 (55)	2 (7)	<0,001
ООЛ, %долж.	77 (65-89)	85 (78-95)	0,002
ООЛ < 80%долж., n (%)	17 (59)	9 (31)	0,035
Raw _{общ} , кПа·сек/л	0,24 (0,20-0,28)	0,22 (0,18-0,30)	NS
DL _{CO} , %долж.	59,8 (43,5-68)	77 (67,5-89)	<0,001
DL _{CO} < 80%долж., n (%)	25(86)	17(59)	0,005
VA, %долж.	69 (58-78)	87 (77-97)	<0,001
R5,%долж.	110 (93-119)	100 (88-132)	NS
R20,%долж.	102 (92-115)	107 (84-124)	NS
(R5–R20), кПа·сек/л	0,055 (0,035-0,08)	0,05 (0,02-0,06)	NS
(R5–R20) ≥ 0,08 кПа·сек/л, n(%)	7 (24)	5 (17)	0,002
$\Delta X5$, кПа·сек/л	0,08 (0,06-0,10)	0,06 (0,05-0,09)	0,013
$\Delta X5 \geq 0,15$ кПа·сек/л, n(%)	2 (7)	1	<0,001
AX, кПа/л	0,30 (0,12-0,44)	0,13 (0,10-0,43)	NS
AX ≥ 0,33 кПа/л, n(%)	17 (59)	13 (45)	NS

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий; NS – статистических различий между визитами 1 и 2 не выявлено.

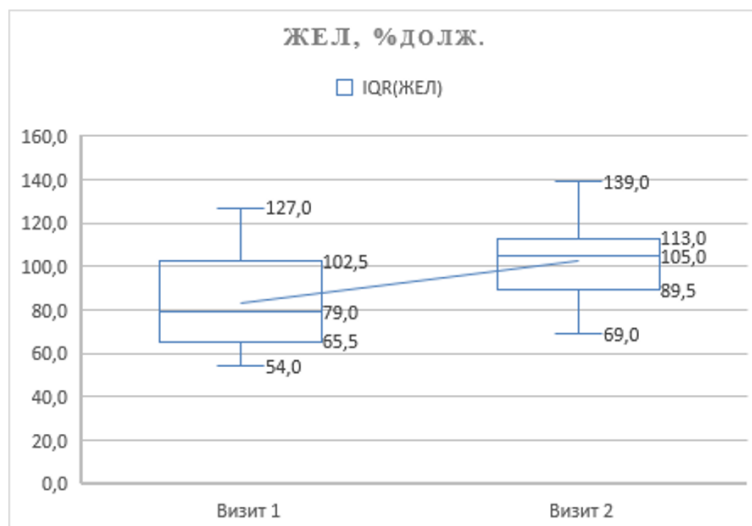


Рис. 1. Динамика жизненной емкости легких между визитами пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких. Здесь и далее в рис. 2-6: IQR – интерквартильный размах.

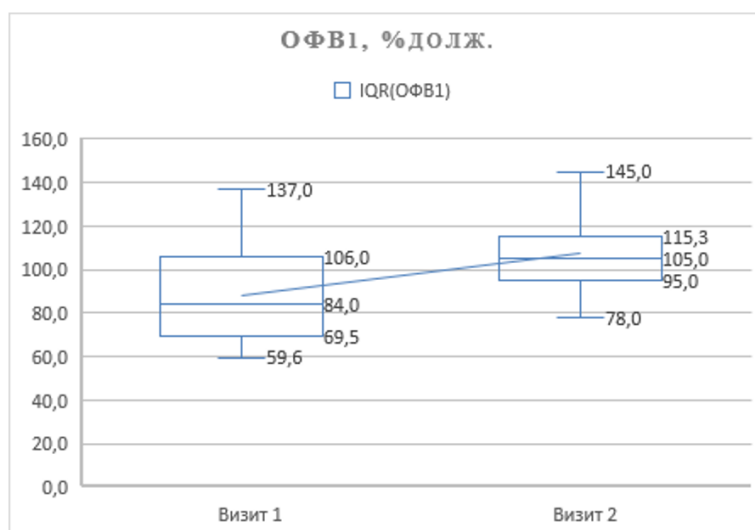


Рис. 2. Динамика объема форсированного выдоха за первую секунду между визитами пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких.

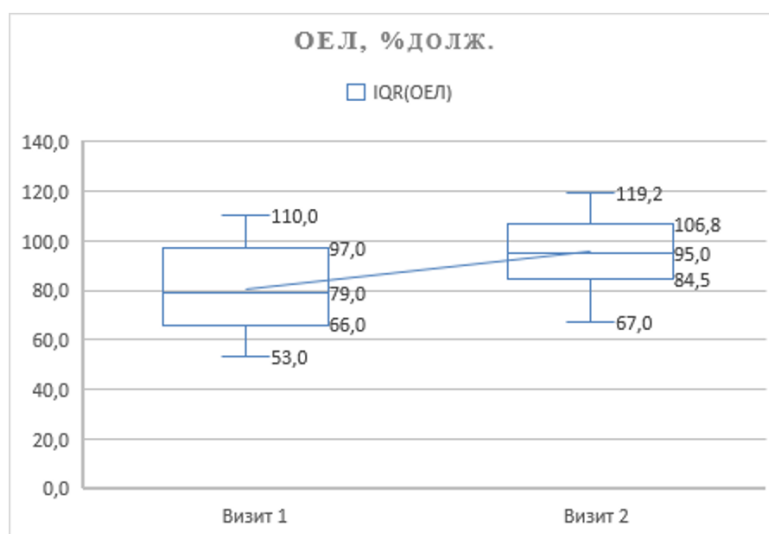


Рис. 3. Динамика общей емкости легких между визитами пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких.

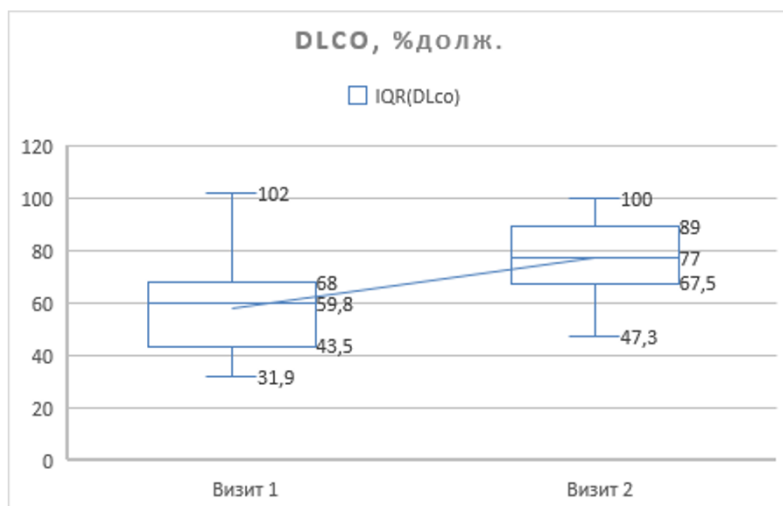


Рис. 4. Динамика DLco между визитами пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких, IQR – интерквартильный размах.

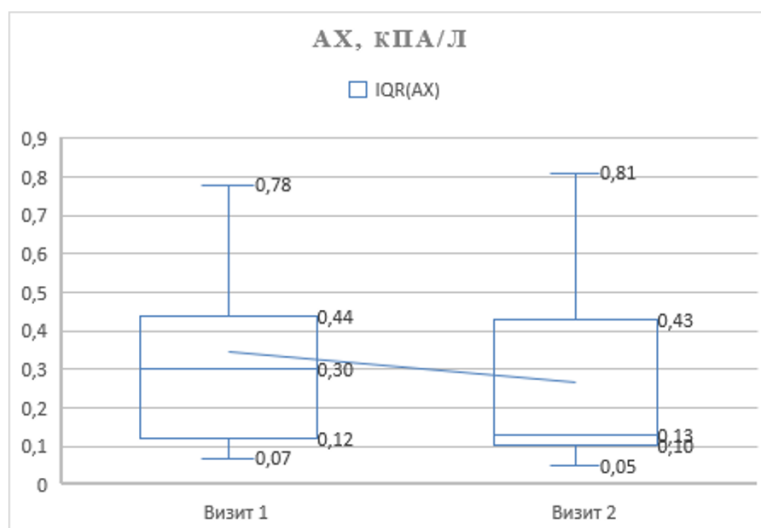


Рис. 5. Динамика площади реактанса между визитами пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких.

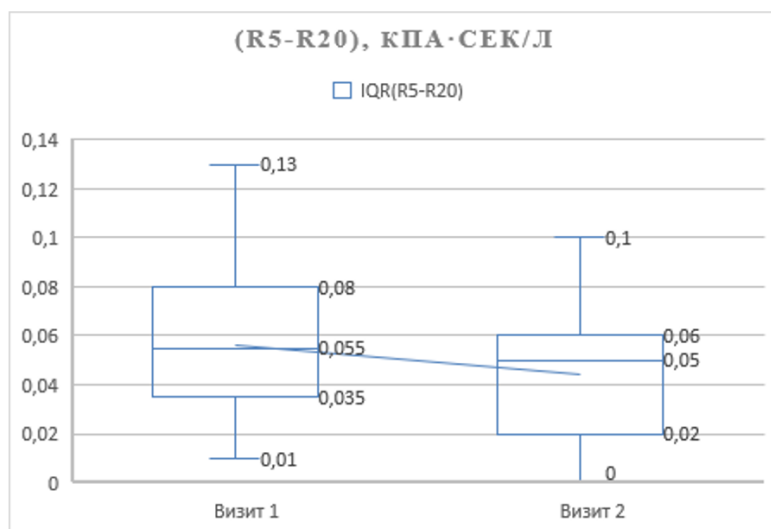


Рис. 6. Динамика абсолютной частотной зависимости резистанса между визитами пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждают ранее полученные данные о том, что нарушение ДЛ после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких является одним из самых распространенных отдаленных функциональных отклонений. Частота снижения показателя DLco и его медиана на момент визита 2 в период 8-13 месяцев с момента начала COVID-19 совпадают с данными других отечественных исследований [5, 6]. Вместе с тем следует обратить внимание, что нарушение вентиляции по рестриктивному типу в период 8-13 месяцев от начала COVID-19 в настоящем исследовании было зарегистрировано лишь у 2-х пациентов, тогда как в исследованиях Г.Б. Абдуллаевой и соавторов [5] и А.В. Черняка и соавторов [6] через 1 год от начала COVID-19 – в 20% и 29% случаев, соответственно. Тяжесть перенесенного COVID-19, объем поражения легочной ткани в острый период заболевания в упомянутых исследованиях были одинаковыми. Возможно, выявленное расхождение связано с тем, что в наше исследование были включены более молодые пациенты, медиана возраста которых составила 46 лет, по сравнению с пациентами в исследованиях Абдуллаевой Г.Б. и Черняка А.В., медиана возраста которых составила 61 год, что могло повлиять на скорость восстановления легочных объемов.

Относительно ИОС следует сказать, что лишь в единичных исследованиях, в том числе наших, данный метод применялся для оценки функционального состояния мелких дыхательных путей после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [18–23].

Проблема дисфункции мелких дыхательных путей, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, широко обсуждается в литературе. Так, более чем у половины пациентов в течение двух лет после перенесенного COVID-19 имеет место постковидный синдром [24], включающий, в том числе одышку, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, тогда как функциональные показатели респираторной системы, получаемые с помощью спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста, находятся в пределах нормальных значений. Одной из причин сохраняющихся жалоб (в настоящем исследовании одышка легкой степени на момент визита 2 была зарегистрирована у большинства пациентов) может являться дисфункция мелких дыхательных путей [25], о наличии которой судят в случае увеличения показателей ИОС, таких как (R5–R20) и AX [26].

В нашем предыдущем исследовании [23], включающем 315 пациентов, было продемонстрировано увеличение показателей AX и (R5–R20) у 29,8% и 17,8% человек, соответственно. Более высокая частота патологических отклонений показателей AX и (R5–R20) (в 59% и 24% случаев, соответственно) в настоящем исследовании, вероятнее всего, обусловлена более тяжелым течением COVID-19 у включенных в анализ пациентов.

Также обращает на себя внимание, что статистически значимых различий по частоте увеличения показателя AX между визитами выявлено не было. Данное наблюдение позволяет предположить необратимость патологических изменений мелких дыхательных путей у пациентов с сохраняющимися жалобами на одышку, несмотря на положительную динамику и восстановление до нормы большинства показателей спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких.

Выявленную патологию мелких дыхательных путей по данным ИОС и поствоспалительные изменения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, по нашему мнению, необходимо учитывать при составлении программ медицинской реабилитации после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. С этой целью целесообразно применять методики медицинской реабилитации, влияющие на микроциркуляцию в легких и тонус гладких мышц дыхательных путей, а именно: ультразвуковую терапию, лазеротерапию, магнитотерапию, импульсные токи, дыхательные упражнения и др. Таким образом, учитывая данные наших предыдущих исследований и принимая во внимание, что ИОС выполняется при спокойном дыхании и не требует выполнения форсированных дыхательных маневров, можно рекомендовать включение ИОС в план обследования пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2.

Выводы

1. В течение периода наблюдения у большинства пациентов без бронхолегочной патологии в анамнезе после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких более 50% по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в острый период заболевания отмечена положительная динамика большинства изучаемых функциональных показателей респираторной системы.

2. Среди отдаленных функциональных последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции с вирус-ассоциированным поражением легких следует отметить нарушение диффузионной способности легких и у части пациентов дисфункцию мелких дыхательных путей.

3. С целью диагностики дисфункции мелких дыхательных путей и коррективы индивидуальных программ медицинской реабилитации в план комплексного функционального обследования пациентов после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 с вирус-ассоциированным поражением легких целесообразно включать импульсную осциллометрию.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность инженеру ЗАО «Медицинские системы» Заитову Марату Ринатовичу за техническую поддержку

Acknowledgments

The authors express their gratitude to Marat Rinatovich Zaitov, an engineer at ZAO (CJSC) "Medical Systems," for his technical support

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests

Источники финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи

Funding Sources

The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров А.С., Юдин А.Л. Необратимые изменения лёгких в исходе повреждения при COVID-19 –размышления на тему и примеры лучевых изображений // Архив внутренней медицины. 2022. Т.12, №5(67). С.370–379. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379>
2. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б., Соколова О.Ю., Жетишева Р.А., Терновой С.К., Бойцов С.А. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022. Т.18, №2. С.118–126. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03>
3. Костычева Т.В., Першукова Т.Н., Бикейкин А.В. Отдаленные последствия вирусного поражения легких на фоне COVID-19 у военнослужащих // Военно-медицинский журнал. 2024. №2. С.44–49. https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_2_44
4. Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В., Мигунова Е.В., Лещинская О.В., Калманова Е.Н., Буланов А.Ю., Островская Е.А., Костин А.И., Никулина В.П., Кравченко Н.Ю., Белевский А.С., Петриков С.С. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19 // Терапевтический архив. 2022. Т.94, №3. С.378–388. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>
5. Абдуллаева Г.Б., Авдеев С.Н., Фоминых Е.В., Гордина Г.С., Мустафина М.Х. Оценка отдаленных клинко-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких // Пульмонология. 2023. Т.33, №4. С.461–471. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>
6. Черняк А.В., Мустафина М.Х., Науменко Ж.К., Калманова Е.Н., Зыков К.А. Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара // Пульмонология. 2023. Т.33, №5. С.611–621. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621>
7. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // Пульмонология. 2023. Т.33, №3. С.307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>
8. Wanger J., Clausen J.L., Coates A., Pedersen O.F., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pellegrino R., Viegi G. Standardisation of the measurement of lung volumes // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, Iss.3. P.511–522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035005>
9. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung // Eur. Respir. J. 2017. Vol. 49, Iss.1. Article number: 1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>
10. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. official statement of the European Respiratory Society // Eur. Respir. J. Suppl. 1993. Vol.16. P.5–40.
11. Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H., Roca J., Yernault J.C. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society // Eur. Respir. J. Suppl. 1993. Vol.16. P.41–52.
12. Bednarek M., Grabicki M., Piorunek T., Batura-Gabryel H. Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases // Respir. Med. 2020. Vol.170. Article number: 105952. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105952>
13. Vogel J., Smidt U. Impulse oscillometry: analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt am Main; Moskau; Sennwald; Wien: Pmi-Verl.-Gruppe, 1994. 176 p. ISBN: 3891193165.
14. Pisi R., Aiello M., Frizzelli A., Feci D., Aredano I., Manari G., Calzetta L., Pelà G., Chetta A. Detection of small

airway dysfunction in asthmatic patients by spirometry and impulse oscillometry system // *Respiration*. 2023. Vol.102, №7. P.487–494. <https://doi.org/10.1159/000531205>

15. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M., Vigna M., Tzani P., Torres A., Bertorelli G., Chetta A. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease // *Respiration*. 2017. Vol.93, Iss.1. P.32–41. <https://doi.org/10.1159/000452479>

16. Galant S.P., Komarow H.D., Shin H.W., Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017. Vol.118, Iss.6. P.664–671. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>

17. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system // *Breathe*. 2015. Vol.11, Iss.1. P.57–65. <https://doi.org/10.1183/20734735.020514>

18. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase // *Respir. Res.* 2020. Vol.21, №1. P.163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>

19. Tamminen P., Kerimov D., Viskari H., Aittoniemi J., Syrjänen J., Lehtimäki L. Lung function during and after acute respiratory infection in COVID-19 positive and negative outpatients // *Eur. Respir. J.* 2022. Vol.59, Iss.3. Article number:2102837. <https://doi.org/10.1183/13993003.02837-2021>

20. Lindahl A., Reijula J., Malmberg L.P., Aro M., Vasankari T., Mäkelä J. Small airway function in Finnish COVID-19 survivors // *Respir. Res.* 2021. Vol.22, Iss.1. P.237. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01830-9>

21. Lopes A.J., Litrento P.F., Provenzano B.C., Carneiro A.S., Monnerat L.B., da Cal M.S., Ghetti A.T.A., Mafort T.T. Small airway dysfunction on impulse oscillometry and pathological signs on lung ultrasound are frequent in post-COVID-19 patients with persistent respiratory symptoms // *PLoS One*. 2021. Vol.16, Iss.11. Article number:e0260679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260679>

22. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Асеева Н.А., Зайцев А.А. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19 // *Пульмонология*. 2021. Т.31, №5. С.580–586. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>

23. Савушкина О.И., Астанин П.А., Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н., Зайцев А.А. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функциональных нарушений бронхолегочной системы после перенесенного COVID-19 // *Терапевтический архив*. 2023. Т.95, №11. С.924–929. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.11.202474>

24. Fernández-de-Las-Peñas C., Rodríguez-Jiménez J., Cancela-Cilleruelo I., Guerrero-Peral A., Martín-Guerrero J.D., García-Azorín D., Cornejo-Mazzuchelli A., Hernández-Barrera V., Pellicer-Valero O.J. Post-COVID-19 symptoms 2 years after SARS-CoV-2 infection among hospitalized vs nonhospitalized patients // *JAMA Netw. Open*. 2022. Vol.5, Iss.11. Article number:e2242106. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.42106>

25. Cherrez-Ojeda I., Osorio M. F., Robles-Velasco K., Calderón J.C., Cortés-Télles A., Zambrano J., Guarderas C., Intriago B., Gochicoa-Rangel L. Small airway disease in post-acute COVID-19 syndrome, a non-conventional approach in three years follow-up of a patient with long COVID: a case report // *J. Med. Case Rep.* 2023. Vol.17, Iss.1. Article number:386. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04113-7>

26. Савушкина О.И., Черняк А.В. Методы диагностики дисфункции мелких дыхательных путей и равномерности вентиляции лёгких: их применение после перенесенной новой коронавирусной инфекции // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып.84. С.137–143. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-137-143>

REFERENCES

1. Vinokurov A.S., Yudin A.L. [Irreversible lung transformation resulting from damage in COVID-19 – discourses and examples of CT images]. *Arkhiv' vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2022; 12(5):370–379 (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2022-12-5-370-379>

2. Pogosova N.V., Paleev F.N., Ausheva A.K., Kuchiev D.T., Gaman S.A., Veselova T.N. Belkind M.B., Sokolova O.Yu., Zhetisheva R.A., Ternovoy S.K., Boytsov S.A. [Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022; 18(2):118–126 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03>

3. Kostycheva T.V., Pershukova T.N., Bikeikin A.V. [Term consequences of viral lung damage against the background of COVID-19 in military personnel]. *Voenno- meditsinskiy zhurnal = The Military Medical Journal* 2024; 2:44–49 (in Russian). https://doi.org/10.52424/00269050_2024_345_2_44

4. Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Cherniak A.V., Migunova E.V., Leshchinskaya O.V., Kalmanova E.N., Bulanov A.I., Ostrovskaya E.A., Kostin A.I., Nikulina V.P., Kravchenko N.Iu., Belevskiy A.S., Petrikov S.S. [Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients]. *Terapevticheskii Arkhiv = Terapevticheskiy arkhiv* 2022; 94(3):378–388 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201399>

5. Abdullaeva G.B., Avdeev S.N., Fominykh E.V., Gordina G.S., Mustafina M.Kh. [Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage]. *Pul'monologiya = Russian*

Pulmonology 2023; 33(4):461–471 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471>

6. Chernyak A.V., Mustafina M.Kh., Naumenko Zh.K., Kalmanova E.N., Zykov K.A. [Dynamics of functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury at one year after hospital discharge]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(5):611–621 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621>

7. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(3): 307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>

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

9. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49(1):1600016. <https://doi.org/10.1183/13993003.00016-2016>

10. Quanjer Ph.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.-C. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16:5–40.

11. Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H., Roca J., Yernault J.C. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report working party standardization of lung function tests, European community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J. Suppl.* 1993; 16:41–52.

12. Bednarek M., Grabicki M., Piorunek T., Batura-Gabryel H. Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases. *Respir. Med.* 2020; 170:105952. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105952>

13. Vogel J., Smidt U. Impulse oscillometry: analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. Frankfurt am Main; Moskau; Sennwald; Wien: Pmi-Verl.-Gruppe; 1994. ISBN: 3891193165.

14. Pisi R., Aiello M., Frizzelli A., Feci D., Aredano I., Manari G., Calzetta L., Pelà G., Chetta A. Detection of small airway dysfunction in asthmatic patients by spirometry and impulse oscillometry system. *Respiration* 2023; 102(7):487–494. <https://doi.org/10.1159/000531205>

15. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M., Vigna M., Tzani P., Torres A., Bertorelli G., Chetta A. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration* 2017; 93(1):32–41. <https://doi.org/10.1159/000452479>

16. Galant S.P., Komarow H.D., Shin H.W., Siddiqui S., Lipworth B.J. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(6):664–671. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.04.009>

17. Brashier B., Salvi S. Measuring lung function using sound waves: role of the forced oscillation technique and impulse oscillometry system. *Breathe* 2015; 11(1):57–65. <https://doi.org/10.1183/20734735.020514>

18. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., Luo L., Zhou X., Liu X., Huang X., Yuan S., Chen C., Gao F., Huang J., Shan H., Liu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>

19. Tamminen P., Kerimov D., Viskari H., Aittoniemi J., Syrjänen J., Lehtimäki L. Lung function during and after acute respiratory infection in COVID-19 positive and negative outpatients. *Eur. Respir. J.* 2022; 59(3):2102837. <https://doi.org/10.1183/13993003.02837-2021>

20. Lindahl A., Reijula J., Malmberg L.P., Aro M., Vasankari T., Mäkelä J. Small airway function in Finnish COVID-19 survivors. *Respir. Res.* 2021; 22(1):237. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01830-9>

21. Lopes A.J., Litrento P.F., Provenzano B.C., Carneiro A.S., Monnerat L.B., da Cal M.S., Ghetti A.T.A., Mafort T.T. Small airway dysfunction on impulse oscillometry and pathological signs on lung ultrasound are frequent in post-COVID-19 patients with persistent respiratory symptoms. *PLoS One* 2021; 16(11):e0260679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260679>

22. Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Aseeva N.A., Zaytsev A.A. [Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2021; 31(5):580–586 (in Russian) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>

23. Savushkina O.I., Astanin P.A., Nekudova G.V., Avdeev S.N., Zaytsev A.A. [The possibilities of impulse oscillometry in the diagnosis of the lung function disorders after COVID-19]. *Terapevticheskii Arkhiv = Terapevticheskii arkhiv* 2023; 95(11):924–929 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.11.202474>

24. Fernández-de-Las-Peñas C., Rodríguez-Jiménez J., Cancela-Cilleruelo I., Guerrero-Peral A., Martín-Guerrero J.D., García-Azorín D., Cornejo-Mazzuchelli A., Hernández-Barrera V., Pellicer-Valero O.J. Post-COVID-19 symptoms 2 years

after SARS-CoV-2 infection among hospitalized vs nonhospitalized patients. *JAMA Netw. Open* 2022; 5(11):e2242106. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.42106>

25. Cherrez-Ojeda I., Osorio M. F., Robles-Velasco K., Calderón J.C., Cortés-Télles A., Zambrano J., Guarderas C., Intriago B., Gochicoa-Rangel L. Small airway disease in post-acute COVID-19 syndrome, a non-conventional approach in three years follow-up of a patient with long COVID: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2023; 17(1):386. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04113-7>

26. Savushkina O.I., Cherniak A.V. [Methods for diagnosing dysfunction of small airways and uniformity of lung ventilation: their use after a novel coronavirus infection]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):137–143 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-137-143>

Информация об авторах:

Ольга Игоревна Савушкина, канд. биол. наук, зав. отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Ирина Цалиховна Кулагина, канд. мед. наук, зав. 20 пульмонологическим отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5387-5244>; e-mail: irina-kulagina@mail.ru

Мария Михайловна Малашенко, канд. мед. наук, зав. отделением физиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8204-6269>; e-mail: mar-malashenko@yandex.ru

Екатерина Рафаильевна Кузьмина, канд. мед. наук, врач отделения исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9969-9051>; e-mail: damieta@mail.ru

Михаил Иванович Чушкин, док. мед. наук, ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>; e-mail: mchushkin@yandex.ru

Евгений Владимирович Крюков, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, начальник академии, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Author information:

Olga I. Savushkina, PhD (Biol.), Head of the Department of External Respiratory Function Research, Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko Russian Defense Ministry, Senior Scientist of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Pulmonology Scientific Research Institute under FMBA of Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Irina Ts. Kulagina, PhD (Med.), Head of the Pulmonology Department, Main Military Clinical Hospital named after academician N. N. Burdenko Russian Defense Ministry; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5387-5244>; e-mail: irina-kulagina@mail.ru

Maria M. Malashenko, PhD (Med.), Head of Department of Physiotherapy, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8204-6269>; e-mail: mar-malashenko@yandex.ru

Ekaterina R. Kuzmina, PhD (Med), Doctor of the Department of External Respiratory Function Research, Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko Russian Defense Ministry; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9969-9051>; e-mail: damieta@mail.ru

Mikhail I. Chushkin, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist of the Center for Diagnosis and Rehabilitation of Respiratory Diseases, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Tuberculosis Research Institute”; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>; e-mail: mchushkin@yandex.ru

Evgeniy V. Kryukov, MD, PhD, DSc (Med.), Academician of RAS, Head of the Academy, Kirov Military Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Поступила 05.05.2024
Принята к печати 30.06.2024

Received May 05, 2024
Accepted June 30, 2024

УДК 616-07:616-053.8/-84(«COVID-19»+616.12)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-60-71

АНАЛИЗ ДАННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С COVID-19 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

А.С.Шульга¹, И.А.Андриевская², И.Г.Меньшикова¹, Т.В.Заболотских¹

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Несмотря на значительный объем информации о поражениях сердечно-сосудистой системы у больных с COVID-19 старшего возраста, нет четких представлений о вариабельности кардиологических проявлений заболевания у пациентов молодого возраста. Также нами не найдено обобщенных данных, характеризующих тяжесть повреждения миокарда у таких пациентов. **Цель.** Провести сопоставление данных лабораторных и функциональных исследований и определить предикторы повреждения сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста с COVID-19. **Материалы и методы.** Произведен анализ 4453 историй болезней за период с 2020 по 2022 годы. При анализе учитывался возраст пациентов, основной диагноз и тяжесть течения COVID-19, сопутствующая патология, сроки появления признаков сердечно-сосудистых нарушений, данные лабораторных и функциональных исследований, характеризующих поражение сердечно-сосудистой системы. В соответствии с критериями включения и исключения было отобрано 132 истории болезни пациентов от 18 до 44 лет со среднетяжелым течением COVID-19, из них 49 – с сердечно-сосудистыми нарушениями и 83 – без кардиоваскулярной патологии. **Результаты.** Сравнительный анализ показал, что поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста со среднетяжелым течением COVID-19 по сравнению с пациентами без кардиоваскулярной патологии были связаны с повышением уровней С-реактивного белка (СРБ) ($p=0,001$), мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) ($p<0,0001$), D-димера ($p<0,0001$) и тропонина I ($p<0,0001$). Содержание СРБ в подгруппах пациентов с перикардитом и острым инфарктом миокарда (ОИМ) было выше, чем в подгруппе с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) ($p=0,001$, соответственно). Различий в показателях D-димера между подгруппами выявлено не было ($p>0,05$). Уровни тропонина I и NTproBNP в подгруппе у пациентов с ОИМ были выше, чем в подгруппе с перикардитом ($p<0,0001$ и $p=0,047$, соответственно) и ОНМК ($p=0,001$ и $p=0,043$, соответственно). У пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями отмечалось снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ($p=0,005$) без существенных изменений конечно-систолического ($p=0,200$) и конечно-диастолического объемов ЛЖ ($p=0,119$). Наименьшая ФВ была выявлена в подгруппах с ОИМ и ОНМК ($p=0,001$). Проведенный корреляционно-регрессионный анализ выявил ассоциации между развитием сердечно-сосудистых осложнений и показателями NTproBNP ($r=0,673$, $p<0,001$), тропонина I ($r=0,543$, $p<0,001$) и D-димера ($r=0,363$, $p<0,001$), а также ФВ ЛЖ ($r=-0,341$, $p<0,001$). Кроме того, были выявлены значимые взаимосвязи между значениями D-димера и тропонина I ($r=0,532$, $p<0,001$), NTproBNP ($r=0,545$, $p<0,001$); между ФВ ЛЖ и тропонином I ($r=-0,420$, $p<0,001$), NTproBNP ($r=-0,314$, $p<0,001$). Многомерный регрессионный анализ показал, что NTproBNP с чувствительностью 86,5% и специфичностью 81,9% является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста со среднетяжелым течением COVID-19 (OR=1,175, $p=0,001$). **Заключение.**

Контактная информация

Андрей Сергеевич Шульга, аспирант, кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: mig2994@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Andrey S. Shulga, Postgraduate Student, Department of Hospital Surgery with a Pediatric Surgery Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: mig2994@mail.ru

Для цитирования:

Шульга А.С., Андриевская И.А., Меньшикова И.Г., Заболотских Т.В. Анализ данных лабораторных и функциональных исследований у пациентов молодого возраста с COVID-19 и сердечно-сосудистыми нарушениями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.60–71. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-60-71

For citation:

Shulga A.S., Andrievskaya I.A., Menshikova I.G., Zabolotskikh T.V. Analysis of laboratory and instrumental data in young patients with COVID-19 and cardiovascular disorders. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):60–71 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-60-71

ние. Результаты исследования показали, что повреждение сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста со среднетяжелым течением COVID-19 связано с высокими уровнями С-реактивного белка, NTproBNP, D-димера и тропонина I, а также снижением показателей ФВ ЛЖ. Уровень NTproBNP может быть ранним маркером кардиоваскулярного риска у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пациенты молодого возраста, нарушения сердечно-сосудистой системы.

ANALYSIS OF LABORATORY AND INSTRUMENTAL DATA IN YOUNG PATIENTS WITH COVID-19 AND CARDIOVASCULAR DISORDERS

A.S.Shulga¹, I.A.Andrievskaya², I.G.Menshikova¹, T.V.Zabolotskikh¹

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

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

SUMMARY. Introduction. Despite significant information on cardiovascular damage in older patients with COVID-19, there is no clear understanding of the variability of cardiac diseases manifestations in young patients. Additionally, summarized data characterizing the severity of myocardial damage in these patients is lacking. **Aim.** To compare laboratory and functional study data and identify predictors of cardiovascular damage in young patients with COVID-19. **Materials and methods.** An analysis of 4,453 medical records from 2020 to 2022 was conducted. The focus was on patient age (18-44 years), primary diagnosis, severity of COVID-19, comorbid conditions, timing of cardiovascular symptom onset, and laboratory and functional study data characterizing cardiovascular system damage. According to the inclusion and exclusion criteria, 132 medical records of patients aged 18 to 44 years with moderate COVID-19 were selected, including 49 with cardiovascular issues and 83 without cardiovascular pathology. **Results.** Comparative analysis showed that cardiovascular system damage in young patients with moderate COVID-19, compared to those without cardiovascular pathology, was associated with elevated levels of C-reactive protein (CRP) ($p=0.001$), brain natriuretic peptide (NTproBNP) ($p<0.0001$), D-dimer ($p<0.0001$), and troponin I ($p<0.0001$). CRP levels in patients with pericarditis and acute myocardial infarction (AMI) were higher than in those with acute cerebrovascular accident (ACVA) ($p=0.001$). No differences in D-dimer levels were found between subgroups ($p>0.05$). Troponin I and NTproBNP levels in the AMI subgroup were higher than in the pericarditis ($p<0.0001$ and $p=0.047$, respectively) and ACVA ($p=0.001$ and $p=0.043$, respectively) subgroups. Patients with cardiovascular disorders had a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) ($p=0.005$) without significant changes in left ventricular end-systolic ($p=0.200$) and end-diastolic volumes ($p=0.119$). The lowest LVEF was found in the AMI and ACVA subgroups ($p=0.001$). Correlation-regression analysis revealed associations between cardiovascular complications and NTproBNP ($r=0.673$, $p<0.001$), troponin I ($r=0.543$, $p<0.001$), and D-dimer ($r=0.363$, $p<0.001$), as well as LVEF ($r=-0.341$, $p<0.001$). Significant stochastic relationships were also found between D-dimer and troponin I ($r=0.532$, $p<0.001$), NTproBNP ($r=0.545$, $p<0.001$); and between LVEF and troponin I ($r=-0.420$, $p<0.001$), NTproBNP ($r=-0.314$, $p<0.001$). Multivariate regression analysis showed that NTproBNP, with a sensitivity of 86.5% and specificity of 81.9%, is an independent predictor of cardiovascular complications in young patients with moderate COVID-19 (OR=1.175, $p=0.001$). **Conclusion.** The results indicate that the severity of COVID-19, regardless of patient age and comorbidities, can be a factor in the development of cardiovascular complications. NTproBNP levels in the blood of COVID-19 patients can be an early marker of cardiovascular risk. However, further research is needed to confirm the pathogenetic role of cardiotropic protein in the development of pericarditis, AMI, and ACVA in these patients.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, young patients, cardiovascular disorders.

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным COVID-19 может быть причиной поражения не только респираторной, но и сердечно-сосудистой системы, что обусловлено экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE 2) [2]. По данным российского регистра «АКТИВ» у 31,8% пациентов, перенесших COVID-19, в структуре причин летального исхода в постгоспитальном периоде преобладали острый коронарный синдром, инсульт, острая сердечная недостаточность [3]. В мировой литературе показано, что возраст пациентов 60 лет и старше увеличивает риск летального исхода при COVID-19 [4, 5]. Если в начале пандемии число госпитализированных больных младше 50 лет не превышало 0,5%, то в

период ее разгара достигало 20% и более. В России процент смертности от COVID-19 по возрасту варьировал в различных регионах, но более 40% людей, попавших в реанимацию с осложнениями, были младше 40 лет. По официальным данным средний возраст заболевших по стране – 41 год, а максимальное количество смертей приходилось на возрастную группу старше 65 лет [6].

Предполагается, что у молодых пациентов COVID-19 протекает легко и бессимптомно, но может иметь неблагоприятные последствия с развитием тяжелых осложнений, в том числе сердечно-сосудистых. Важно отметить, что первичные признаки нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы способны воз-

никать на любом этапе госпитализации, но, как правило, риск кардиальной патологии увеличивается с 15-го дня от начала появления первых симптомов инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Развитие сердечно-сосудистых осложнений нередко происходит после стабилизации или улучшения респираторного статуса больного [7], а также в постковидный период через 3 месяца после дебюта заболевания [8].

Согласно исследованиям, повреждение миокарда связано с прямым действием вируса SARS-CoV-2 [9] или нарушением экспрессии ACE 2 и регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [10]. Появление воспалительных изменений в миокарде и развитие иммунотромбоза [11] также приводит к возникновению осложнений сердечно-сосудистой системы: сердечной недостаточности, нарушению сердечного ритма и проводимости [12]. Как показывают исследования, развитию аритмии может способствовать повышение активности катехоламинергической системы, что связывают с увеличением синтеза интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухоли (TNF)- α , продлевающих потенциал действия желудочков путем изменения экспрессии K^+ и Ca^{2+} ионных каналов кардиомиоцитов [13]. Также высказывается мнение, что одной из возможных причин повреждения при COVID-19 является разрушение нестабильных атеросклеротических бляшек, обусловленное выраженной воспалительной реакцией [12, 14]. Доказано, что воспаление и повреждение эндотелия сосудов увеличивает риск тромботических нарушений, влияющих на тяжесть течения и исход заболевания у больных с COVID-19 [15].

Несмотря на большой объем информации о поражениях сердечно-сосудистой системы у больных с COVID-19 старшего возраста [16, 17] четких представлений о вариабельности кардиологических проявлений заболевания у пациентов молодого возраста в доступной нам литературе не обнаружено. Также нами не найдено обобщенных данных лабораторных и инструментальных исследований, характеризующих тяжесть повреждения миокарда у таких пациентов.

Цель исследования: провести сопоставление данных лабораторных и функциональных исследований и определить предикторы повреждения сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста с COVID-19.

Материалы и методы исследования

Произведен анализ 4453 историй болезней (форма №003) пульмонологического отделения и инфекционного госпиталя Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» за 2020–2022 годы. При изучении результатов обследования пациентов учитывались: основной диагноз и тяжесть течения COVID-19, возраст, сопутствующая патология, срок появления признаков сердечно-сосу-

дистых нарушений на этапе госпитализации, показатели С-реактивного белка (СРБ), D-димера, мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), тропонина I и эхографических данных, характеризующих состояние сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ), конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО)).

В соответствии с критериями включения и исключения для исследования было отобрано 132 истории болезни пациентов молодого возраста со среднетяжелым течением COVID-19, из них 49 – с первично диагностированными нарушениями сердечно-сосудистой системы (основная группа). Пациенты без кардиоваскулярной патологии составили группу сравнения (n=83).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 44 лет, лабораторно подтвержденная молекулярно-генетическим методом в мазках рото- и носоглотки COVID-19 инфекция, среднетяжелое течение заболевания с паренхиматозным повреждением легких, первично выявленные в период госпитализации сердечно-сосудистые нарушения.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 44 лет, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких.

Исследование проведено с учетом этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (с поправками 2013 г.) и правил клинической практики в РФ (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №200н от 1 апреля 2016 г.). Информированного согласия от пациентов не требовалось в связи с ретроспективным анализом исследования. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, протокол №6 от 01.02.2024 г.

Анализ данных проведен с использованием пакета статистических программ IBM® SPSS® Statistics, версия 23.0 (США). Для определения нормальности распределения признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Количественные данные в работе представлены как медиана (Me) и интерквартильный размах (Q_1 ; Q_2), категориальные величины – в виде долей, частот и процентов. Поскольку большинство параметров не имело нормального распределения, сравнения в независимых группах проводились с использованием критерия Манна-Уитни. Для множественных сравнений (три и более группы) применяли критерий Краскела-Уоллиса. Сравнение категориальных данных проводили по критерию Хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при значении абсолютных величин меньше 10 применяли поправку χ^2 Йейтса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценку относи-

тельных рисков (ОР) проводили с помощью четырёх-польных таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ДИ). Проверка гипотез о связи между переменными проводилась по Спирмену. Для выявления предикторов и построения прогнозной модели использовали методы регрессионного анализа и ROC-анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

На рисунке 1 представлена частота встречаемости осложнений сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста с COVID-19. Из 4453 проанализированных историй болезней сердечно-сосудистые

нарушения развились у 49 (1,1%) пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, из них перикардит – у 25 (0,56 %), острый инфаркт миокарда (ОИМ) – у 10 (0,22%) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – у 14 (0,31%). Значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST был диагностирован у 8 (80%) и без подъема – у 2 (20%) ($\chi^2=72,00$, $p<0,001$). Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу развилось у 12 (85,7%), по геморрагическому типу – у 2 (14,3%) ($\chi^2=126,37$, $p<0,001$).

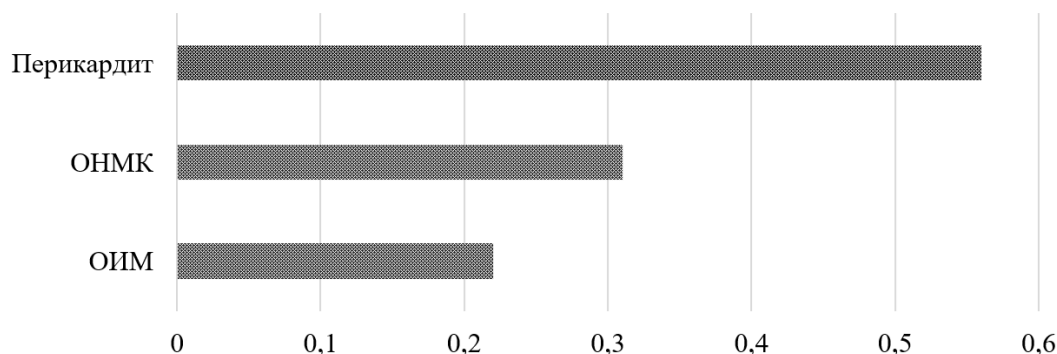


Рис. 1. Сердечно-сосудистые осложнения и частота их распространения у пациентов с COVID-19 (%).

Анализ распределения пациентов по полу показал, что в основной группе было значительно больше мужчин – 36 (73,47%), чем женщин – 13 (26,53%) ($\chi^2=44,63$, $p<0,001$), в группе сравнения – 44 (53%) и 39 (47%), соответственно ($p=0,397$). В подгруппе с перикардитом было 13 (52%) мужчин и 12 (48%) женщин ($p=0,572$), в подгруппе с ОИМ – все мужчины (100%) и в подгруппе с ОНМК – 10 (71,4%) мужчин, что больше, чем женщин – 4 (28,57%) ($\chi^2=35,28$, $p<0,001$) (ОР=2,45; 95% ДИ: 1,76-3,41). Медиана возраста пациентов в основной группе составила 40 (37,5; 44) лет, в группе сравнения – 38 (35; 41) лет, что статистически не значимо ($p=0,101$). В подгруппах основной группы также значимых различий выявлено не было ($p>0,05$). Медиана возраста в подгруппе с перикардитом составила 39 (32; 40) лет, в подгруппе с ОИМ – 41,5 (38; 44) и в подгруппе с ОНМК – 42,5 (37,7; 44). Период от начала заболевания до появления признаков сердечно-сосудистых нарушений в основной группе составил около двух недель (11 (9; 14) дней).

Дальнейшая оценка данных лабораторных исследований, отражающих характер повреждения сердечно-сосудистой системы у пациентов в основной группе, показала, что медианное значение концентрации СРБ в основной группе было значимо выше (37,90 (22,20; 73,30) мг/л), чем в группе сравнения ($p=0,001$) (табл. 1). Значения показателей D-димера, тропонина I (TnI) и NTproBNP были также повышены и составили 872,00 (684,50; 1171,00) нг/мл ($p<0,0001$), 0,58 (0,35; 2,89) нг/мл ($p<0,0001$) и 757,00 (597,00; 924,00) пг/мл ($p<0,0001$), соответственно.

При внутригрупповом попарном сравнении вы-

явлено, что медиана концентрации СРБ в подгруппе пациентов с перикардитом была выше, чем в подгруппе с ОНМК ($p=0,001$). Аналогичные изменения прослеживались при сравнении подгрупп с ОИМ и ОНМК ($p=0,001$) (табл. 1), тогда как данные в подгруппах с перикардитом и ОИМ по данному показателю не отличались ($p=0,264$). Различий в уровнях D-димера между подгруппами в основной группе также выявлено не было ($p>0,05$). Медианные значения показателей тропонина I и NTproBNP в подгруппе пациентов с ОИМ были выше, чем в подгруппе с перикардитом ($p<0,0001$ и $p=0,047$, соответственно) и ОНМК ($p=0,001$ и $p=0,043$, соответственно).

В таблице 2 представлены медианные значения основных объемов и сократительной функции левого желудочка. У пациентов в основной группе ФВ ЛЖ (57,00 (47,50; 63,00)%) была ниже, чем в группе сравнения ($p=0,005$). При этом КДО ЛЖ (95,00 (85,00; 103,50) мл) и КСО ЛЖ (35,00 (28,00; 41,50) мл) не имели значимых различий относительно группы сравнения ($p=0,200$ и $p=0,119$, соответственно) (табл. 2).

Внутригрупповой попарный анализ показал, что медианы показателей КДО ЛЖ значимо не различались между подгруппами в основной группе ($p>0,05$). Значения КСО ЛЖ были снижены в подгруппах с перикардитом ($p=0,036$) и ОИМ ($p=0,005$) по сравнению с подгруппой с ОНМК. У пациентов с перикардитом и ОИМ различий выявлено не было ($p=0,289$). Параметры ФВ ЛЖ имели существенную разницу: наименьшие медианные значения определены в подгруппе с ОИМ по сравнению с подгруппами с перикардитом и ОНМК ($p=0,001$).

Таблица 1

Показатели состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов исследуемых подгрупп

Показатели	Основная группа			Группа сравнения	p
	Перикардит	ОИМ	ОНМК		
СРБ, мг/л	46,30 (24,9; 76,00)	67,75 (38,43; 84,10)	22,20 (15,77; 33,18)	20,7 (10,8; 57,1)	$p_1=0,002$ $p_2=0,001$ $p_3=0,659$ $p_4=0,264$ $p_5=0,001$ $p_6=0,001$
D-димер, нг/мл	757,00 (425,50; 788,00)	735,00 (426,00; 1064,75)	838,50 (695,75; 1200,50)	491,00 (250,00; 637,00)	$p_1=0,033$ $p_2=0,026$ $p_3<0,0001$ $p_4=0,457$ $p_5=0,094$ $p_6=0,292$
TnI, нг/мл	0,47 (0,33; 0,54)	4,00 (2,90; 5,18)	0,59 (0,27; 1,57)	0,13 (0,06; 0,36)	$p_1<0,0001$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$ $p_4<0,0001$ $p_5<0,0001$ $p_6=0,001$
NTproBNP, пг/мл	757,00 (579,50; 873,00)	930,50 (715,25; 1167,75)	718,50 (472,50; 886,25)	282,00 (180,00; 444,00)	$p_1<0,0001$ $p_2<0,0001$ $p_3<0,0001$ $p_4=0,047$ $p_5=0,071$ $p_6=0,043$

Примечание: здесь и в таблице 2: p_1 – значимость различий между подгруппой с перикардитом и группой сравнения; p_2 – значимость различий между подгруппой с ОИМ и группой сравнения; p_3 – значимость различий между подгруппой с ОНМК и группой сравнения; p_4 – значимость различий между подгруппами с перикардитом и ОИМ; p_5 – значимость различий между подгруппами с перикардитом и ОНМК; p_6 – значимость различий между подгруппами с ОИМ и ОНМК.

Проведенный корреляционно-регрессионный анализ выявил ассоциации между развитием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в основной группе и такими лабораторными показателями как содержание NTproBNP ($r=0,673$, $p<0,001$), тропонина I ($r=0,543$, $p<0,001$) и D-димера ($r=0,363$, $p<0,001$), а также функциональным параметром – ФВ ЛЖ ($r=-0,341$, $p<0,001$). Кроме того, были получены значимые взаимосвязи между показателями D-димера и тропонина I ($r=0,532$, $p<0,001$), NTproBNP ($r=0,545$, $p<0,001$); между ФВ ЛЖ и тропонином I ($r=-0,420$, $p<0,001$), NTproBNP ($r=-0,314$, $p<0,001$), что могло свидетельствовать о вкладе этих маркеров в развитие дисфункции миокарда у пациентов основной группы. Следует также отметить, что по данным корреляционно-регрессионного анализа возраст не влиял на развитие сердечно-сосудистых осложнений ($r=0,112$, $p=0,112$), тогда как пол имел слабую корреляцию ($r=0,200$, $p=0,020$).

Учитывая полученные результаты, был проведен многомерный логистический анализ, который показал, что уровень NTproBNP может быть независимым предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в основной группе (критерий согласованности модели Хосмера-Лемешев $\chi^2=6,929$, $p=0,572$). В таблице 3 представлены результаты расчетов модели многомерной логистической регрессии.

Проверка точности созданной модели с помощью ROC-анализа подтвердила возможность использования NTproBNP в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в основной группе (рис. 2). Область под кривой (AUC) $0,895\pm 0,032$ (95% ДИ: $0,832-0,95$, $p<0,001$). Предсказательная точность метода – 89,5%, чувствительность – 86,5% и специфичность – 81,9%.

Таблица 2

Характеристика состояния левого желудочка по данным эхокардиографии у пациентов исследуемых групп

Показатели	Основная группа			Группа сравнения	p
	Перикардит	ОИМ	ОНМК		
КДО ЛЖ, мл	92,45 (83,07; 112,81)	93,72 (83,77; 99,75)	96,50 (85,75; 102,75)	96,00 (89,00; 105,00)	$p_1=0,409$ $p_2=0,261$ $p_3=0,554$ $p_4=0,975$ $p_5=0,850$ $p_6=0,480$
КСО ЛЖ, мл	35,00 (27,02; 44,20)	32,10 (26,51; 36,00)	41,00 (34,75; 43,50)	34,00 (27,00; 37,00)	$p_1=0,370$ $p_2=0,510$ $p_3=0,012$ $p_4=0,289$ $p_5=0,036$ $p_6=0,005$
ФВ ЛЖ, %	58,00 (56,5; 64,00)	46,50 (44,00; 49,25)	59,00 (54,00; 63,25)	62,00 (56,00; 64,00)	$p_1=0,675$ $p_2<0,0001$ $p_3=0,493$ $p_4=0,001$ $p_5=0,001$ $p_6=0,001$

Таблица 3

Результаты расчетов модели логистической регрессии для основной группы пациентов

	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
NTproBNP	1,17	1,028-1,245	0,001

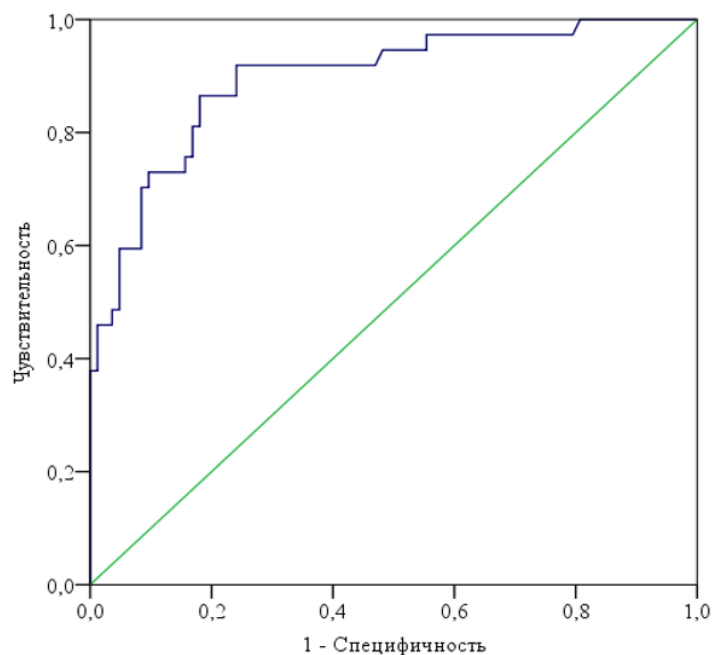


Рис. 2. Область под кривой (AUC) для показателей NTproBNP в основной группе.

Анализ данных литературы показал, что COVID-19 увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний не только среди возрастных пациентов с сопутствующей патологией [18], но и у молодых лиц [19]. Можно предположить, что тяжесть течения COVID-19 представляет дополнительный фактор, способный привести к повреждению кардиомиоцитов и неблагоприятному исходу. В нашем исследовании между возрастом пациентов с COVID-19 и развитием сердечно-сосудистых осложнений корреляционной связи выявлено не было. Тогда как пол, а именно мужской, был связан с риском ОИМ и ОНМК.

По мнению Barssoum K. и соавт., тромботические изменения сосудов легких у пациентов с тяжелым течением COVID-19, гипоксическая вазоконстрикция и уменьшение объема легких, приводят к нарушению сократительной способности левого желудочка [20]. Mehra M.R. и соавт. считают, что высокие уровни NTproBNP, интерлейкина 6, D-димера, лактатдегидрогеназы, ферритина, фибриногена, С-реактивного белка в крови можно использовать в качестве маркеров кардиоваскулярного риска и прогноза течения COVID-19 [21]. Согласно другим исследованиям, повышение уровня тропонина I и T является фактором повреждения миокарда и нарушений сердечно-сосудистой системы [22, 23]. Проведенный нами сравнительный анализ показал, что нарушения сердечно-сосудистой системы, ассоциированные со среднетяжелым течением COVID-19, характеризовались повышением уровней С-реактивного белка, NTproBNP, D-димера и тропонина I в крови у пациентов молодого возраста по сравнению с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2, без кардиоваскулярной патологии. Содержание С-реактивного белка в подгруппах пациентов с перикардитом и ОИМ было выше, чем в подгруппе с ОНМК. Различий в показателях содержания D-димера между подгруппами выявлено не было, что могло свидетельствовать об общей активации коагуляции и гиперфибринолизе. Уровни тропонина I и NTproBNP в подгруппе у пациентов с ОИМ были выше, чем в подгруппе с перикардитом и с ОНМК, что с большой вероятностью указывало на острое повреждение миокарда и дисфункцию левого желудочка.

По данным литературы, систолическая дисфункция левого желудочка среди пациентов с COVID-19 является в 10% случаев, тогда как диастолическая – в 16% случаев [24]. По данным Szekely Y. и соавт., у 32% больных с COVID-19 значения стандартных параметров эхокардиографических исследований не имеют от-

клонений. Согласно Barman H.A. и соавт., выпот в перикард выявляется у 23% больных с тяжелым течением заболевания [25]. Критерием повреждения миокарда у таких больных может быть снижение ФВ ЛЖ [26].

Наши исследования подтвердили, что у пациентов молодого возраста с нарушениями сердечно-сосудистой системы, при COVID-19, происходит снижение ФВ ЛЖ. Возможно, что наименьшая ФВ, наблюдаемая у пациентов с ОИМ, является результатом некроза миокарда, о чем свидетельствует повышенный уровень тропонина I. Была выявлена обратная взаимосвязь между показателями ФВ ЛЖ, тропонина I и NTproBNP. Кроме того, уровень NTproBNP был идентифицирован нами как предиктор кардиоваскулярной патологии при среднетяжелом течении COVID-19. Высокие уровни пептида в крови в 1,17 раза повышали риск развития нарушений сердечно-сосудистой системы. Полученные результаты согласуются с исследованиями, в которых показано, что высокий уровень NTproBNP был связан с более высокой частотой госпитальных осложнений и смерти, а также с неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным прогнозом для пациентов с COVID-19 [27].

Следовательно, ранняя диагностика и лабораторный контроль за кардиоспецифическими показателями, позволяет своевременно выявлять патологию сердечно-сосудистой системы и проводить коррекцию терапии у больных с COVID-19.

Заключение

Результаты исследования показали, что повреждение сердечно-сосудистой системы у пациентов молодого возраста со среднетяжелым течением COVID-19 связано с высокими уровнями С-реактивного белка, NTproBNP, D-димера и тропонина I, а также снижением показателей ФВ ЛЖ. Уровень NTproBNP может быть ранним маркером кардиоваскулярного риска у пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai J., Brown T.S., Nigoghossian C.D., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, Health Care Workers, and Health Systems during the COVID-19 pandemic // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol.75, Iss.18. P.2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
2. Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V., Abbott J.D., Messerli F.H., Bhatt D.L. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review // Prog. Cardiovasc. Dis. 2020. Vol.63, Iss.5. P.682–689.

<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.05.013>

3. Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г. Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г. Г., Бабин А. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Балыкова Л. А., Благоданова А. С., Болдина М. В., Вайсберг А. Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерихина А.В., Жарков А.В., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Щукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батлук Т.И., Батчаева А.С., Башкинов Р.А., Битиева А.М., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Быкова Г.А., Вагапова К.Р., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуйшобаев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Зимина Ю.Д., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинина Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишенина О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелян Ш.Н., Мышак А.О., Некаева Е.С., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Опанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребецкая В.А., Поляков Д.В., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Толмачева А.А., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Трубникова М.А., Туличев А.А., Турсунова А.Е., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фомина И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шевченко О.А., Шешина Т.В., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербаков С.Ю., Яушева Е.Ю. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т.26, № 10. С.86–98. EDN: ZAPSLJ. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>

4. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., Тыренко В.В., Ткаченко К.Н., Качнов В.А., Кутелев Г.Г., Рудченко И.В., Соболев А.Д. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19. // Вестник Российской академии наук. 2021. Т.76, №3. С.287–297. EDN: WUPBRU. <https://doi.org/10.15690/vramn1474>

5. Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K., Yang L., Siff E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanagan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: a literature review // Rev. Med. Virol. 2021. Vol.31, Iss.1. P.1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>

6. Нурпейсова А. Х., Алимова Л. К., Понезева Ж. Б., Маннанова И. В., Попова К. Н., Бикмухаметова А. И., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Домкина А. М. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста // Лечащий Врач. 2021. Т.3, №24. С.45–50. EDN: YETOQL. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.3.009>

7. Hendren N.S., Grodin J.L., Drazner M.H. Unique patterns of cardiovascular involvement in COVID-19 // J. Card. Fail. 2020. Vol.26, Iss.6. P. 466–469. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail. 2020.05.006>

8. Lam M.H., Wing Y.K., Yu M.W., Leung C.M., Ma R.C., Kong A.P., So W.Y., Fong S.Y., Lam S.P. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up // Arch. Intern. Med. 2009. Vol.169, Iss.22. P.2142–2147. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384>

9. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases // JAMA Cardiol. 2020. Vol.5, Iss.11. P.1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>

10. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., Cameron S.J., Chan T., Harding C.V. 3rd, Kwon D.H., Singh T., Tilton J.C., Tsai E.J., Tucker N.R., Barnard J., Loscalzo J. COVID-19 and cardiovascular disease // Circ. Res. 2021. Vol.128, Iss.8. P.1214–1236. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>

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. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr, Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19 — related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Hear Rhythm*. 2020. Vol.17, Iss.9. P.1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
13. Ахмедов В.А., Ливзан М.А., Гаус О.В. COVID-19 и нарушения сердечного ритма – есть ли связь? // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2022. Т.3, №3. С.17–24. EDN: ZPMEQR. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-3-17-24>
14. Ghasemzadeh N., Kim N., Amlani S., Madan M., Shavadia J.S., Chong A.Y., Bagherli A., Bagai A., Saw J., Singh J., Dehghani P. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19 // *Cardiol. Clin*. 2022. Vol.40, Iss.3. P.321–328. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2022.03.007>
15. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M., Fitzek A., Heinemann A., Heinrich F., Klein A., Langenwalder F., Lütgehetmann M., Meißner K., Püschel K., Schädler J., Steurer S., Mushumba H., Sperhake J.P. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany // *Int. J. Legal. Med*. 2020. Vol.134, Iss.4. P.1275–1284. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>
16. Etkin Y., Conway A.M., Silpe J., Qato K., Carroccio A., Manvar-Singh P., Giangola G., Deitch J.S., Davila-Santini L., Schor J.A., Singh K., Mussa F.F., Landis G.S. Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the New York City Area // *Ann. Vasc. Surg*. 2021. Vol.70. P.290–294. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.085>
17. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F., CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Med*. 2020. Vol.46, Iss.6. P.1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
18. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis*. 2020. Vol. 94. P.91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
19. Ларина В.Н., Глибко К.В., Аракелов С.Э., Титова И.Ю., Касаева Д.А. Новая коронавирусная инфекция как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска в молодом и среднем возрасте // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022. Т.10, №36. С.32–41. EDN: JDBZPI. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2022-36-32-41>
20. Barssoum K., Victor V., Salem A., Kumar A., Mubasher M., Hassib M., Magdi M., Renjithlal S., Abdelazeem M., Shariff M., Idemudia O., Ibrahim M., Mohamed A., Thakkar S., Patel H., Diab M., Szeles A., Ibrahim F., Jha R., Chowdhury M., Akula N., Kalra A., Nanda N.C. Echocardiography, lung ultrasound, and cardiac magnetic resonance findings in COVID-19: a systematic review // *Echocardiography*. 2021. Vol.38, Iss.8. P.1365–1404. <https://doi.org/10.1111/echo.15152>
21. Mehra M.R., Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? // *JACC Heart Fail*. 2020. Vol.48, Iss.6. P.512–514. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
22. Красносельский М.Я., Кошкина Е.В., Федоровский Н.М., Горячева Е.В., Полупан А.А., Арефьев А.А., Братанова М.З. Повышение кардиального тропонина-Т у больных без инфаркта миокарда // *Общая реаниматология*. 2008. Т.4, №4. С.36–40. EDN: JTZVOL. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-4-36>
23. Гумеров Р.М., Гареева Д.Ф., Давтян П.А., Рахимова Р.Ф., Мусин Т.И., Загидуллин Ш.З., Пушкарева А.Э., Плотникова М.Р., Ишметов В.Ш., Павлов В.Н., Мотлох Л.Я., Загидуллин Н.Ш. Препараторные сывороточные биомаркеры поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т.26, №S2. С.35–41. EDN: QCJXOO. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4456>
24. Szekely Y., Lichter Y., Taieb P., Banai A., Hochstadt A., Merdler I., Gal Oz A., Rothschild E., Baruch G., Peri Y., Arbel Y., Topilsky Y. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study // *Circulation*. 2020. Vol.142, Iss.4. P.342–353. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971>
25. Barman H.A., Atici A., Tekin E.A., Baycan O.F., Alici G., Meric B.K., Sit O., Genc O., Er F., Gungor B., Sahin I., Turgut N. Echocardiographic features of patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2021. Vol.37, Iss.3. P.825–834. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02051-9>
26. Baycan O.F., Barman H.A., Atici A., Tatlisu A., Bolen F., Ergen P., Icten S., Gungor B., Caliskan M. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2021. Vol.37, Iss.1. P.135–144. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01968-5>
27. Mojón-Álvarez D., Giralt T., Carreras-Mora J., Calvo-Fernández A., Izquierdo A., Soler C., Cabero P., Pérez-Fernández S., Vaquerizo B., Ribas Barquet N. Baseline NT-proBNP levels as a predictor of short-and long-term prognosis in COVID-19 patients: a prospective observational study // *BMC Infect. Dis*. 2024. Vol.24, Iss.1. P.58. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-08980-3>

REFERENCES

1. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai J, Brown T.S., Nigoghossian C.D.,

Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, Health Care Workers, and Health Systems during the COVID-19 pandemic *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>

2. Bavishi C., Bonow R.O., Trivedi V., Abbott J.D., Messerli F.H., Bhatt D.L. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020; 63(5):682–689. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.05.013>

3. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A.G., Belenkov Y.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Terreshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonova V.V., Grigorieva N.U., Gubareva I.V., Demko I.V., Evzerikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Lareva N.V., Makarova E.V., Malchikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protsenko D.N., Ruzanau D.Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.Sh., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Shchukarev D.A., Abdrahmanova A.K., Avetisian S.A., Avoyan H.G., Azarian K.K., Aimakhanova G.T., Ayipova D.A., Akunov A.Ch., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Yu., Barisheva O.Yu., Batluk T.I., Batchayeva A.S., Bashkinov R.A., Bitieva A.M., Bikhteyev I.U., Borodulina N.A., Bragin M.V., Budu A.M., Bykova G.A., Vagapova K.R., Varlamova D.D., Vezikova N.N., Verbitskaya E.A., Vilko O.E., Vinnikova E.A., Vustina V.V., Galova E.A., Genkel V.V., Gorshenina E.I., Grigorieva E.V., Gubareva E.Yu., Dabylova G.M., Demchenko I.A., Dolgikh O.Yu., Duyshobayev M.Y., Evdokimov D.S., Egorova K.E., Ermilova A.N., Zheldybayeva A.E., Zarechnova N.V., Zimina Yu.D., Ivanova S.Yu., Ivanchenko E.Yu., Ilina M.V., Kazakovtseva M.V., Kazymova E.V., Kalinina Yu.S., Kamardina N.A., Karachenova A.M., Karetnikov I.A., Karoli N.A., Karsiev M.K., Kaskaeva D.S., Kasymova K.F., Kerimbekova Zh.B., Kerimova A.Sh., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishena O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya T.P., Kolyadich M.I., Kondriakova O.V., Konoval M.P., Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Kordukova V.A., Koroleva E.V., Kraposhina A.Yu., Kriukova T.V., Kuznetsova A.S., Kuzmina T.Yu., Kuzmichev K.V., Kulchoroeva Ch.K., Kuprina T.V., Kouranova I.M., Kurenkova L.V., Kurchugina N.Yu., Kushubakova N.A., Levankova V.I., Lyubavina N.A., Magdeyeva N.A., Mazalov K.V., Majseenko V.I., Makarova A.S., Maripov A.M., Marusina A.A., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Muradova F.N., Muradyan R.G., Musaelian Sh.N., Myshak A.O., Nekaeva E.S., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.M., Omurzakova N.A., Ospanova Sh.O., Pahomova E.V., Petrov L.D., Plastinina S.S., Pogrebetskaya V.A., Polyakov D.V., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokofeva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serikbolkyzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Soloveva D.V., Soloveva I.A., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagayeva D.R., Titokina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Tolmacheva A.A., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostianetskaia N.A., Trofimov D.A., Trubnikova M.A., Tulichev A.A., Tursunova A.T., Ulanova N.D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil T.S., Fomina I.Yu., Fominova I.S., Frolova I.A., Tsvinger S.M., Tsoma V.V., Cholponbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Sherbakov S.Yu., Yausheva E.A. [Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register “Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)”. Data from 6-month follow-up]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* = *Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(10):86–98 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4708>

4. Fisun A.Y., Lobzin Y.V., Cherkashin D.V., Tyrenko V.V., Tkachenko K.N., Kachnov V.A., Kutelev G.G., Rudchenko I.V., Sobolev A.D. [Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* = *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2021; 76(3):287–297 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn1474>

5. Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K., Yang L., Siff E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanagan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Rev. Med. Virol.* 2021; 31(1):1–10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>.

6. Nurpeisova A.Kh., Alimova L.K., Ponezheva Zh.B., Mannanova I.V., Popova K.N., Bikmukhametova A.I., Protsenko D.N., Tyurin I.N., Domkina A.M. [Clinical and laboratory features of COVID-19 in young people]. *Lechaschi Vrach* = *The Lechaschi Vrach Journal*. 2021; (3):45–50 (in Russian). <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.3.009>

7. Hendren N.S., Grodin J.L., Drazner M.H. Unique patterns of cardiovascular involvement in COVID-19. *J. Card. Fail.* 2020; 26(6): 466–469. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.05.006>

8. Lam M.H., Wing Y.K., Yu M.W., Leung C.M., Ma R.C., Kong A.P., So W.Y., Fong S.Y., Lam S.P. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169(22):2142–2147. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384>

9. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K., Scherschel K., Kirchhof P., Escher F., Schultheiss H.P., Blankenberg S., Püschel K., Westermann D. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11):1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.35519>

10. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., Cameron S.J., Chan T., Harding C.V. 3rd, Kwon D.H., Singh T., Tilton J.C., Tsai E.J., Tucker N.R., Barnard J., Loscalzo J. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2021; 128(8):1214–1236. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>

11. Osipova O.A., Shepel R.N., Karutskaya O.A., Komisov A.A., Demko V.V., Belousova O.N., Chupakha M.V. 2023. [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. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T.Jr, Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19 – related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020; 17(9):1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
13. Akhmedov V.A., Livzan M.A., Gaus O.V. [COVID-19 and arrhythmias - is there a relationship?] *Juzhno-Rossiiskij zhurnal terapevitcheskoj praktiki = South Russian Journal of Therapeutic Practice* 2022; 3(3):17–24 (in Russian). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2022-3-3-17-24>
14. Ghasemzadeh N., Kim N., Amlani S., Madan M., Shavadia J.S., Chong A.Y., Bagherli A., Bagai A., Saw J., Singh J., Dehghani P. A Review of ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19. *Cardiol. Clin.* 2022; 40(3):321–328. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2022.03.007>
15. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M., Fitzek A., Heinemann A., Heinrich F., Klein A., Langenwalder F., Lütgehetmann M., Meißner K., Püschel K., Schädler J., Steurer S., Mushumba H., Sperhake J.P. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal. Med.* 2020; 134(4):1275–1284. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02317-w>
16. Etkin Y., Conway A.M., Silpe J., Qato K., Carroccio A., Manvar-Singh P., Giangola G., Deitch J.S., Davila-Santini L., Schor J.A., Singh K., Mussa F.F., Landis G.S. Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the New York City Area. *Ann. Vasc. Surg.* 2021; 70:290–294. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.085>
17. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mertes P.M., Meziani F., CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6):1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
18. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
19. Larina V.N., Glibko K.V., Arakelov S.E., Titova I.Yu., Kasaeva D.A. [COVID-19 as an additional cardiovascular risk factor in young and middle age.] *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistykh zabolevanij = International Journal of Heart and Vascular Diseases* 2022. 10(36):32–41 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2022-36-32-41>
20. Barssoum K., Victor V., Salem A., Kumar A., Mubasher M., Hassib M., Magdi M., Renjithlal S., Abdelazeem M., Shariff M., Idemudia O., Ibrahim M., Mohamed A., Thakkar S., Patel H., Diab M., Szeles A., Ibrahim F., Jha R., Chowdhury M., Akula N., Kalra A., Nanda N.C. Echocardiography, lung ultrasound, and cardiac magnetic resonance findings in COVID-19: a systematic review. *Echocardiography* 2021; 38(8):1365–1404. <https://doi.org/10.1111/echo.15152>
21. Mehra M.R., Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC. Heart failure* 2020; 8(6):512–514. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
22. Krasnoselsky M.Ya., Koshkina Ye.V., Fedorovsky N.M., Goryacheva Ye.V., Polupan A.A., Arefyev A.A., Bratanova M.Z. [Increased cardiac troponin-T in patients without myocardial infarction]. *Obshhaja reanimatologiya = General Reanimatology* 2008; 4(4):36–40 (in Russian). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-4-36>
23. Gumerov R.M., Gareeva D.F., Davtyan P.A., Rakhimova R.F., Musin T.I., Zagidullin Sh.Z., Pushkareva A.E., Plotnikova M.R., Ishmetov V.Sh., Pavlov V.N., Motloch L.J., Zagidullin N.Sh. [Serum biomarkers of cardiovascular complications in COVID-19]. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2021; 26(2S):35–41 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4456>
24. Szekely Y., Lichter Y., Taieb P., Banai A., Hochstadt A., Merdler I., Gal Oz A., Rothschild E., Baruch G., Peri Y., Arbel Y., Topilsky Y. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study. *Circulation* 2020; 142(4):342–353. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971>
25. Barman H.A., Atici A., Tekin E.A., Baycan O.F., Alici G., Meric B.K., Sit O., Genc O., Er F., Gungor B., Sahin I., Turgut N. Echocardiographic features of patients with COVID-19 infection: a cross-sectional study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2021; 37(3):825–834. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02051-9>
26. Baycan O.F., Barman H.A., Atici A., Tatlisu A., Bolen F., Ergen P., Icten S., Gungor B., Caliskan M. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 2021; 37(1):135–144. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01968-5>
27. Mojón-Álvarez D., Giralt T., Carreras-Mora J., Calvo-Fernández A., Izquierdo A., Soler C., Cabero P., Pérez-Fernández S., Vaquerizo B., Ribas Barquet N. Baseline NT-proBNP levels as a predictor of short-and long-term prognosis in COVID-19 patients: a prospective observational study. *BMC Infect. Dis.* 2024; 24(1):58. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-08980-3>

Информация об авторах:

Андрей Сергеевич Шульга, аспирант, кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: mig2994@mail.ru

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: irinaandrievskaja@rambler.ru

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

Татьяна Владимировна Заболотских, д-р мед. наук, профессор, ректор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: AmurSMA@amursma.su

Author information:

Andrey S. Shulga, Postgraduate Student, Department of Hospital Surgery with a Pediatric Surgery Course, Amur State Medical Academy; e-mail: mig2994@mail.ru

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

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

Tatyana V. Zabolotskikh, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Rector of the Amur State Medical Academy; e-mail: AmurSMA@amursma.su

Поступила 01.07.2024
Принята к печати 16.07.2024

Received July 01, 2024
Accepted July 16, 2024

УДК 616.248:616.24-073.173]«COVID-19»(001.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-72-82

СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Е.Е.Минеева, М.В.Антонюк, А.В.Юренко

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить состояние легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой (БА) после перенесенной новой коронавирусной инфекции. **Материалы и методы.** В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 55 пациентов, перенесших COVID-19. Основную группу составили 30 пациентов с БА легкой степени тяжести, группу сравнения – 25 пациентов без хронических болезней органов дыхания (БОД). В зависимости от степени поражения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии органов грудной полости у 14 человек был диагностирован COVID-19 легкой степени тяжести (КТ 0 ст.); у 27 – COVID-19 средней степени тяжести (КТ 1-2 ст.); у 14 – COVID-19 тяжелой степени (КТ 3-4 ст.). Исследование функции внешнего дыхания проводили однократно с учетом российских и международных требований их выполнения. **Результаты.** У больных БА обструктивный тип нарушений функции внешнего дыхания преобладал при КТ 1-2 ст. (79%), при КТ 0 ст. (67%), при КТ 3-4 ст. (43% случаев). Диффузионная способность легких как у пациентов с БА, так и без БОД была нарушена преимущественно при КТ 3-4 ст. – в 57% случаев. При анализе легочной функции в зависимости от состояния диффузионной способности легких (ДСЛ) среди пациентов с БА снижение ДСЛ было выявлено в 17% случаев, без БОД – в 24% случаев. Статистически значимых изменений легочной вентиляции у больных БА с нарушением ДСЛ в сравнении с пациентами без БОД не было выявлено. **Заключение.** Все пациенты с респираторными симптомами после COVID-19 должны проходить комплексное исследование легочной функции для выявления бронхообструктивного синдрома, нарушения диффузионной способности легких и их своевременной коррекции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, легочная функция, постковидный период.

LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH ASTHMA IN THE POST-COVID PERIOD

Е.Е.Mineeva, M.V.Antonyuk, A.V.Yurenko

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. Aim. To assess the lung function in patients with bronchial asthma (BA) after new-onset coronavirus infection. **Materials and methods.** Fifty-five patients who underwent COVID-19 participated in the study under conditions of voluntary informed consent. The main group consisted of 30 patients with mild BA, the comparison group – 25 patients without chronic respiratory diseases (CRD). According to chest computed tomography (CT) findings, the degree of lung parenchyma involvement was classified as follows: mild COVID-19 (CT 0 stage) in 14 patients; moderate COVID-19 (CT 1-2 stages) in 27 patients; and severe COVID-19 (CT 3-4 stages) in 14 patients. Lung function tests were conducted once, adhering to both Russian and international standards. **Results.** In patients with BA, obstructive pulmonary function impairment was predominant at CT 1-2 stages (79%), CT 0 stage (67%), and CT 3-4 stages (43%). Lung diffusion capacity

Контактная информация

Елена Евгеньевна Минеева, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г. E-mail: elmineeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Elena E. Mineeva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: elmineeva@yandex.ru

Для цитирования:

Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В. Состояние легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой в постковидном периоде // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.72–82. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-72-82

For citation:

Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V. Lung function in patients with asthma in the post-COVID period. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):72–82 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-72-82

(LDC) was impaired predominantly in CT 3-4 stages in both BA patients and those without CRD, occurring in 57% of cases. Analysis of lung function showed that LDC reduction was detected in 17% of BA cases and 24% of non-CRD cases. There were no statistically significant changes in pulmonary ventilation among BA patients with impaired LDC compared to patients without CRD. **Conclusion.** All patients with respiratory symptoms after COVID-19 should undergo comprehensive lung function assessment to identify bronchial obstruction, impaired lung diffusion capacity, and ensure timely intervention.

Key words: bronchial asthma, lung function, post-COVID period.

В мае 2023 года ВОЗ объявила об окончании пандемии COVID-19. В тоже время COVID-19 – новая инфекция и, несмотря на многочисленные исследования вопрос о долгосрочных последствиях COVID-19, в том числе и для респираторной системы, остается открытым [1]. Накапливаются данные, свидетельствующие о различных последствиях перенесенного COVID-19, среди которых часто встречаемыми являются снижение физической работоспособности, дыхательная недостаточность, психоэмоциональные расстройства, когнитивные нарушения [2, 3]. По данным крупного мета-анализа, включающего 57 исследований с участием 250351 пациентов, через 6 и более месяцев после острого периода COVID-19 те или иные отдаленные последствия имеет каждый второй пациент (54%) [4]. Появился новый термин – «постковидный синдром/постковидные состояния». Термин «post-COVID condition» («постковидное состояние») вошел в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Постковидный синдром включает в себя состояния и симптомы, которые развиваются на фоне текущего или после перенесенного COVID-19, длятся свыше 12 недель, не объясняются подтвержденным альтернативным диагнозом, и при этом способны меняться со временем, исчезать и вновь возникать [3]. В настоящее время нет долгосрочной доказательной базы, которая помогла бы определить, как долго продлятся негативные эффекты, наблюдаемые после инфицирования SARS-CoV-2 [1].

Респираторные нарушения являются составной частью постковидного синдрома. Вирус SARS-CoV-2 обладает высокой тропностью к легочной ткани и при тяжелом течении COVID-19 характерные патологические изменения обуславливают повреждение легких вплоть до развития диффузного альвеолярного поражения, клинически проявляющегося в виде тяжелой двусторонней пневмонии [5]. Функциональные изменения дыхательной системы у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции продолжают активно обсуждаться в работах отечественных и зарубежных специалистов [6-8]. Тем не менее, данные разных авторов неоднородны, получены на относительно небольших выборках, работы выполнены в отдельных центрах с разной методологией наблюдения.

Надо отметить, что у 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме без развития пневмонии, с типичными признаками ОРВИ, преимущественным поражением верхних дыхательных путей [9]. Данные

о состоянии респираторной системы у лиц, перенесших COVID-19 легкой степени без поражения легочной паренхимы, ограничены. Тем не менее, следствием вирусной агрессии в отношении слизистой оболочки дыхательных путей может быть гиперреактивность бронхов. Респираторная вирусная инфекция, в том числе и коронавирусы, считаются одними из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей. ОРВИ рассматриваются в качестве как этиологических факторов, формирующих БА у предрасположенных к ней людей, так и триггеров обострения БА. В настоящее время существуют разногласия в понимании взаимосвязи SARS-CoV-2 и бронхообструктивного синдрома в постковидном периоде [10]. Сохраняет актуальность вопрос о респираторных нарушениях у пациентов с БА, перенесших COVID-19. Данные о влиянии COVID-19 на легочную функцию больных БА противоречивы. Результаты исследований, посвященных проблеме сочетания БА и COVID-19, не позволяют сделать однозначного вывода о большей предрасположенности к инфекции SARS-CoV-2 и о более тяжелом течении COVID-19 у больных БА, а также о негативном влиянии COVID-19 на течение и контроль БА [11-13].

Таким образом, в настоящее время имеется значительное количество публикаций о неоднозначном специфическом влиянии новой коронавирусной инфекции на состояние легочной функции у больных БА. Требуется дальнейшего изучения влияние COVID-19 на состояние респираторной системы пациентов с БА в отдаленном периоде, в том числе, после легкого течения новой коронавирусной инфекции.

Цель: изучить состояние легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в дизайне проспективного одноцентрового сравнительного исследования в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013), с одобрения локального Этического комитета и на условиях добровольного информированного согласия. В исследовании участвовали 55 пациентов, перенесших COVID-19, во время курса медицинской реабилитации в условиях дневного стационара в клиническом отделении Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ. Основную группу составили 30 пациентов с БА легкой степени тяжести после перенесенной новой коронавирусной инфекции

через 3 и более месяцев от начала заболевания. Группу сравнения составили 25 пациентов, перенесших COVID-19, без хронических заболеваний органов дыхания в анамнезе. Среди обследуемых у 14 человек диагностирована COVID-19 легкой степени тяжести без поражения легочной паренхимы по данным компьютерной томографии органов грудной полости (КТ ОГП) – КТ 0 ст.; у 27 – COVID-19 средней степени тяжести, с поражением легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2 ст.); у 14 – COVID-19 тяжелой степени, с поражением легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 ст.).

Критерии включения: больные БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения и пациенты без хронических заболеваний органов дыхания в анамнезе через 3 и более месяцев после перенесенной COVID-19. Критерии исключения: БА неконтролируемая, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания бронхолегочной системы, заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Диагноз новой коронавирусной инфекции у всех пациентов был подтвержден посредством полимеразной цепной реакции с обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале. Диагноз БА выставляли в соответствии с рекомендациями GINA, 2023 [14].

Для оценки субъективного состояния пациентов, определения уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Количество баллов от 0,75 до 1,5 свидетельствовало о частично контролируемой бронхиальной астме [15]. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Спирометр Easy One Pro с модулем для исследования диффузионной способности легких с учетом российских и международных требований их выполнения [16-18]. Все исследования выполняли в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [19]. По данным спирометрии оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), процентное соотношение $ОФВ_1$ к ЖЕЛ ($ОФВ_1/ЖЕЛ$), процентное соотношение $ОФВ_1$ к ФЖЕЛ ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$), среднюю объемную скорость в интервале выдоха от 25% до 75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$). Диффузионную способность легких (ДСЛ) определяли по монооксиду углерода (СО) методом однократного вдоха с задержкой дыхания при дыхании газовой смесью с малыми концентрациями окиси углерода (0,24-0,26% СО, 9-10% Не, остальное – воздух). Малая концентрация и кратковременность экспозиции исключают токсическое влияние СО на обследуемого. Оценивали следующие показатели: диффузионная способность легких, измеренная по монооксиду углерода (DLCO), альвеолярный объем

(Va) и отношение DLCO/Va, проводилась коррекция полученных данных по уровню гемоглобина [20].

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 6.1 для Windows. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. Deskриптивные статистики в тексте представлены как Med (нКВ, вКВ) (при распределении, не соответствующем нормальному, где Med – медиана, нКв – нижний квартиль, вКв – верхний квартиль). Статистически значимое различие между альтернативными количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае – с помощью двухвыборочного критерия Уилкоксона, критерия Манна-Уитни, Колмогорова.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст обследованных пациентов без БОД составил 59 лет (от 54 до 66), среди пациентов с БА 63 года (от 54 до 69). По литературным данным постковидные изменения чаще всего выявляли в возрасте от 40 до 59 лет: у 31% пациентов от 50 до 59 лет и у 29% от 40 до 49 лет [21]. Среди всех пациентов, перенесших COVID-19, преобладали женщины: в 73% случаев с БА и в 68% без БОД. По данным G. Maglietta и соавторов мета-анализ, включавший 13340 пациентов показал, что женский пол был в значительной степени более связан с персистирующими симптомами COVID-19 [22]. Длительность симптомов наблюдалась почти у каждой третьей женщины, переболевшей COVID-19. Среди мужчин симптомы длительно сохранялись только у каждого пятого. Высказано предположение, что гормоны могут играть определенную роль в сохранении гипервоспалительного статуса острой фазы COVID-19 даже после выздоровления. У лиц женского пола в острой фазе, была зарегистрирована более высокая выработка IgG к SARS-CoV-2, и это могло способствовать персистированию проявлений заболевания [23].

Ожирение и постковидный синдром имеют общее метаболическое провоспалительное состояние, которое способствует сохранению воспалительных процессов и связанных с ними признаков и симптомов в течение длительного периода времени [24]. В проведенном нами исследовании (табл. 1) у пациентов с БА отмечался избыточный вес или ожирение 1-2 ст. Значение ИМТ у больных БА на 10% ($p=0,019$) превышало данный показатель у пациентов без БОД в анамнезе. Пациенты с ожирением 1-2 ст. составили 67% случаев среди пациентов с БА и 48% случаев в группе сравнения.

Таблица 1

Характеристика обследованных пациентов

Параметры	БА (n=30)	Без БОД (n=25)
Возраст	63 (54; 69)	59 (54; 66) p=0,39
Пол (мужчины/женщины)	8/22	8/17
ИМТ (кг/м ²)	32,4 (28,8; 35,2)	29,3 (24,8; 32,3) p=0,019
Sa O ₂ (%)	97 (95; 97)	98 (97; 99) p=0,003
АСQ 5-тест (баллы)	1,2 (0,8; 1,5)	
Степень поражения легочной ткани по данным КТ ОГП (n):		
КТ 0 ст.	9	5
КТ 1-2 ст.	14	13
КТ 3-4 ст.	7	7
Нарушение диффузионной способности легких	5 пациентов (17% случаев)	5 пациентов (20% случаев)

Примечание: Дескриптивные статистики в тексте представлены как Med (нКВ, вКВ), где Med – медиана, Нкв – нижний квартиль, Вкв – верхний квартиль); p – статистическая значимость различий между группами.

При исследовании ФВД у пациентов с БА были выявлены легкие обструктивные нарушения легочной вентиляции по сравнению с пациентами без БОД, у которых показатели легочной функции были в норме (табл. 2). Данные изменения легочной функции характерны для частично контролируемой БА. Изменения ФВД у пациентов с БА проявлялись снижением сле-

дующих показателей: ФЖЕЛ на 11% (p=0,05), ОФВ₁ на 13% (p=0,002), ОФВ₁/ЖЕЛ на 14% (p<0,001), ОФВ₁/ФЖЕЛ на 7% (p<0,001), СОС 75-25 на 97% (p<0,001). По данным Lee J.H. и соавторов частота нарушения уровня ФЖЕЛ через 6 и 12 месяцев определялась в 13 и 5% случаев, соответственно [4].

Таблица 2

Состояние легочной функции пациентов с бронхиальной астмой и без болезней органов дыхания в постковидном периоде

Параметры/ Группа	БА (n=30)	Без БОД (n=25)
ЖЕЛ, % от должного	107 (92,68; 116,05)	111,35 (105,12; 122,51) p=0,33
ФЖЕЛ, % от должного	100,5 (87,55; 114,88)	112,2 (103,31; 119,82) p=0,053
ОФВ ₁ , % от должного	91,4 (68,05; 99,01)	103,9 (86,1; 115,1) p=0,002
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	65,54 (55,96; 71,54)	74,9 (70,28; 77,61) p<0,001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	72,4 (63,2; 77,72)	77,7 (75,45; 81,92) p<0,001
СОС 75-25, % от должного	31,6 (23,1; 50,4)	62,5 (50,7; 78,2) p<0,001
DLCO, % от должного	102 (86,07; 109,51)	102 (86; 109) p=0,63
DLCO/Va, % от должного	104 (98; 114)	106 (97; 115) p=0,36
Va, % от должного	96 (87; 103)	98 (87; 101) p=0,65

Примечание: Дескриптивные статистики в тексте представлены как Med (нКВ, вКВ), где Med – медиана, Нкв – нижний квартиль, Вкв – верхний квартиль); p – статистическая значимость различий между группами.

По данным литературы во время острого периода COVID-19 и в постковидном периоде наибольшие изменения обнаружены в нарушении легочного газообмена, а именно, диффузионной способности легких.

Согласно заявлению Европейского респираторного общества, составленного на основании длительного наблюдения за COVID-19, распространенность нарушения диффузионной способности легких, изме-

ренной по монооксиду углерода (DLCO), колеблется от 40 до 65% [25]. В нашем исследовании нарушения ДСЛ легкой степени тяжести, а именно снижение DLCO от 60 до 80% от должных значений [20], было диагностировано среди пациентов БА в 17% случаев и в 20% случаев среди пациентов без БОД.

У пациентов с БА, также как и у лиц без БОД, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести (табл. 3), без поражения легочной паренхимы (КТ 0 ст.) в постко-

видном периоде изменения диффузионной способности легких не было выявлено. В то же время, у пациентов с БА по сравнению с пациентами без БОД установлено статистически значимое снижение DLCO на 13% ($p=0,01$). Кроме того, у пациентов с БА были снижены показатели, характеризующие бронхиальную обструкцию: ФЖЕЛ на 21% ($p=0,035$), ОФВ₁ на 39% ($p=0,05$), что характерно для легкой частично контролируемой БА.

Таблица 3

Сравнительная характеристика легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой и без болезней органов дыхания в постковидном периоде в зависимости от степени поражения легочной паренхимы

Параметры	КТ 0 ст.		КТ 1-2 ст.		КТ 3-4 ст.	
	БА (n=9)	Без БОД (n=5)	БА (n=14)	Без БОД (n=13)	БА (n=7)	Без БОД (n=7)
ЖЕЛ, % от должного	95,8 (91,3; 104,6)	112,3 (110,8; 124,4) $p=0,07$	108,1 (95,4; 124,1)	119,7 (109,5; 126) $p=0,19$	109,7 (106,5; 113,3)	100 (78,3; 107,2) $p=0,048$
ФЖЕЛ, % от должного	89,2 (87,5; 102,1)	113,1 (104,8; 117,8) $p=0,03$	98,65(86,4; 116,3)	115,7 (112,2; 127,2) $p=0,02$	102,7 (97,65; 115,75)	100,2 (75,1; 104,3) $p=0,08$
ОФВ ₁ , % от должного	70,6 (66,5; 98,4)	114,7 (85,4; 118,4) $p=0,05$	91,5 (77,1; 97,6)	105,1 (103,9; 116,1) $p=0,01$	84,3 (81,3; 107,9)	93,2 (77,8; 101,9) =0,87
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	64,68 (55,8; 71,1)	73,49 (69,3; 77,6) $p=0,12$	64,9 (55,7; 68,3)	75,4 (72,5; 76,3) $p=0,005$	71,33 (61,3; 74,1)	74,9 (70,1; 77,3) $p=0,14$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	72,22 (61,9; 76,2)	81,01 (72,4; 84,8) $p=0,15$	71,35 (60,9; 78,5)	76,3 (75,4; 74,6) $p=0,04$	77,06 (67,3; 77,9)	79,69 (76,9; 82,8) $p=0,07$
СОС 75-25, % от должного	28,4 (16,1; 57,5)	62,3 (46,2; 85,5) $p=0,08$	28,7 (23,4; 45,2)	65,2 (58,8; 70,3) $p=0,001$	39,2 (25,3; 58,1)	52,9 (47,1; 70,3) $p=0,20$
DLCO, % от должного	105 (101; 107)	120 (119; 121) $p=0,01$	105 (98; 115)	102 (89; 108) $p=0,94$	80 (78; 85) $p=0,61$	82 (75; 95) $p=0,61$
DLCO/Va, % от должного	110 (106; 115)	120 (109; 122) $p=0,21$	107,5 (99; 115)	105 (97; 115) $p=0,97$	91 (86,5; 98)	103 (96; 108) $p=0,06$
Va, % от должного	102 (90; 104)	99 (98; 100) $p=0,58$	96,5 (89,5; 104,5)	98 (91; 102) $p=0,85$	87 (86; 88)	83 (75; 92) $p=0,38$

Примечание: Дескриптивные статистики в тексте представлены как Med (нКВ, вКВ), где Med – медиана, Нкв – нижний квартиль, Вкв – верхний квартиль); p – статистическая значимость различий между группами.

У пациентов с БА (табл. 3), перенесших COVID-19 средней степени тяжести с поражением легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2 ст.), в постковидном периоде отмечалось снижение показателей, характеризующих бронхиальную обструкцию: ФЖЕЛ на 15% ($p=0,02$), ОФВ₁ на 13% ($p=0,01$), ОФВ₁/ЖЕЛ на 15% ($p=0,005$), ОФВ₁/ФЖЕЛ на 7% ($p=0,04$), СОС 75-25 на 56% ($p=0,001$) по сравнению с пациентами без БОД. При изучении аналогичных показателей ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁,

ОФВ₁/ЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ, СОС 75-25) у пациентов с БА, перенесших COVID-19 тяжелой степени (табл. 3) с поражением легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 ст.), статистически значимых изменений по сравнению с пациентами без БОД не было выявлено. Установлено только увеличения ЖЕЛ на 9% ($p=0,048$) в группе с БА.

По данным литературы бронхообструктивный синдром в постковидном периоде диагностирован у 71,8% больных в течение от 2 до 8 недель после перенесен-

ного COVID-19 в тяжелой форме [6]. В нашем исследовании обструктивный тип нарушения легочной функции (рис. 1) при БА выявлен преимущественно при поражении легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2) и у пациентов без поражения легочной ткани (КТ 0 ст.) – в 79% и 67% случаев соответственно. У пациентов с

БА при поражении легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 ст.) обструктивные нарушения диагностированы в 43% случаев. У пациентов без БОД бронхообструктивный синдром наблюдался при КТ 0 ст. в 40%, при КТ 1-2 ст. в 15% и при КТ 3-4 ст. в 29% случаев.

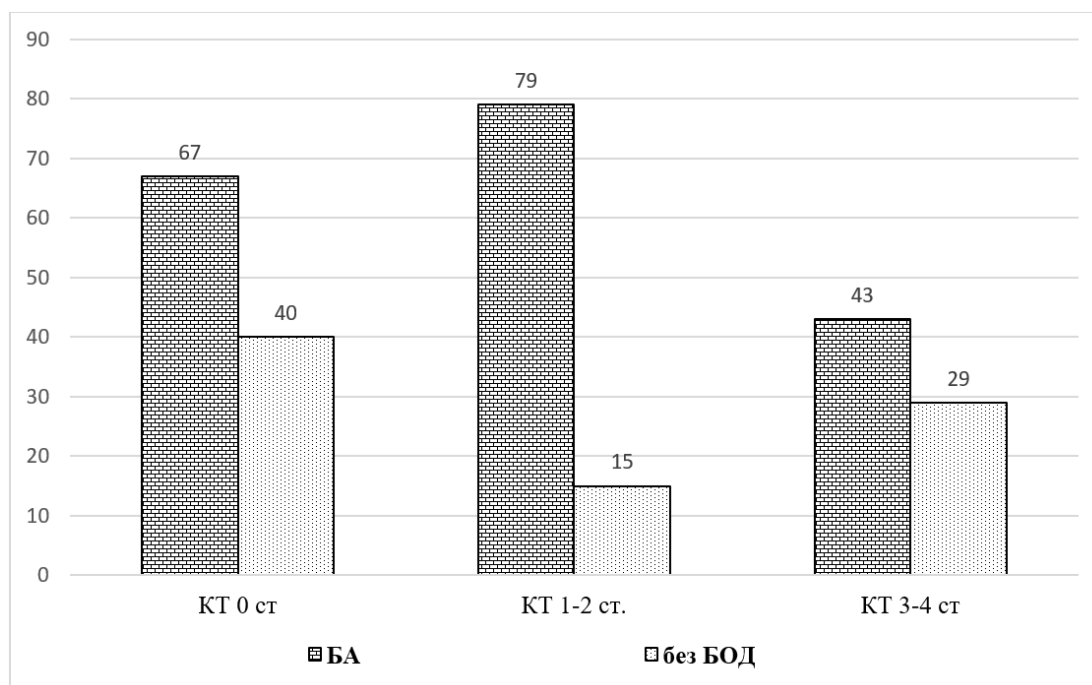


Рис. 1. Сравнение количества пациентов с БА и без БОД с бронхиальной обструкцией (в % случаев) в зависимости от степени поражения легочной паренхимы.

Таким образом, бронхообструктивный синдром в постковидном периоде встречается как у пациентов с БА, так и без БОД. При БА обструктивный тип нарушений ФВД преобладает при поражении легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2 ст.), в то время как у пациентов без БОД в анамнезе – при КТ 0 ст. Наименьший процент случаев с обструктивными нарушениями ФВД при БА был диагностирован при объеме поражения легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 ст.), что вероятно связано с применением больших доз системных глюкокортикостероидов во время лечения тяжелого течения COVID-19.

Диффузионная способность легких была нарушена преимущественно при объеме поражения легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 ст.) (рис. 2). В этой категории пациентов, как с БА, так и без БОД, нарушение ДСЛ было выявлено в 57% случаев – по 4 человека в каждой группе. Снижение соотношения DLCO к альвеолярному объему (DLCO/Va) через 6 месяцев у пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19, отражает тяжесть диффузного альвеолярного повреждения у данной категории больных и позволяет косвенно судить о большем значении повреждения микроциркуляторного русла [6]. Аналогичный вывод

делают авторы другого 12-месячного наблюдения, акцентируя внимание на преимущественном нарушении диффузии газов у больных с тяжелой формой COVID-19, тогда как при легкой форме происходит снижение вентилируемых пространств [26]. Снижение ДЛС при объеме поражения легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2 степени) было диагностировано только у 2 пациентов: у 1 пациента с БА (7% случаев) и у 1 без БОД (8% случаев).

Проанализирована ФВД в зависимости от состояния диффузионной способности легких (табл. 4). Среди пациентов с БА снижение ДСЛ выявлено у 5 человек (в 17% случаев), без БОД – у 6 человек (в 24% случаев). Статистически значимых изменений легочной функции у пациентов с БА с нарушением ДСЛ в сравнении с пациентами без БОД не выявлено.

Среди пациентов с БА без нарушения ДСЛ было выявлено снижение ФЖЕЛ на 13% ($p=0,001$), ОФВ1 на 14% ($p<0,001$), ОФВ₁/ЖЕЛ на 16% ($p<0,001$), ОФВ₁/ФЖЕЛ на 9% ($p<0,001$), и СОС75-25 на 57% ($p<0,001$) по сравнению с пациентами без БОД, что характерно для обструктивных нарушений легочной вентилиации при легкой частично контролируемой БА.

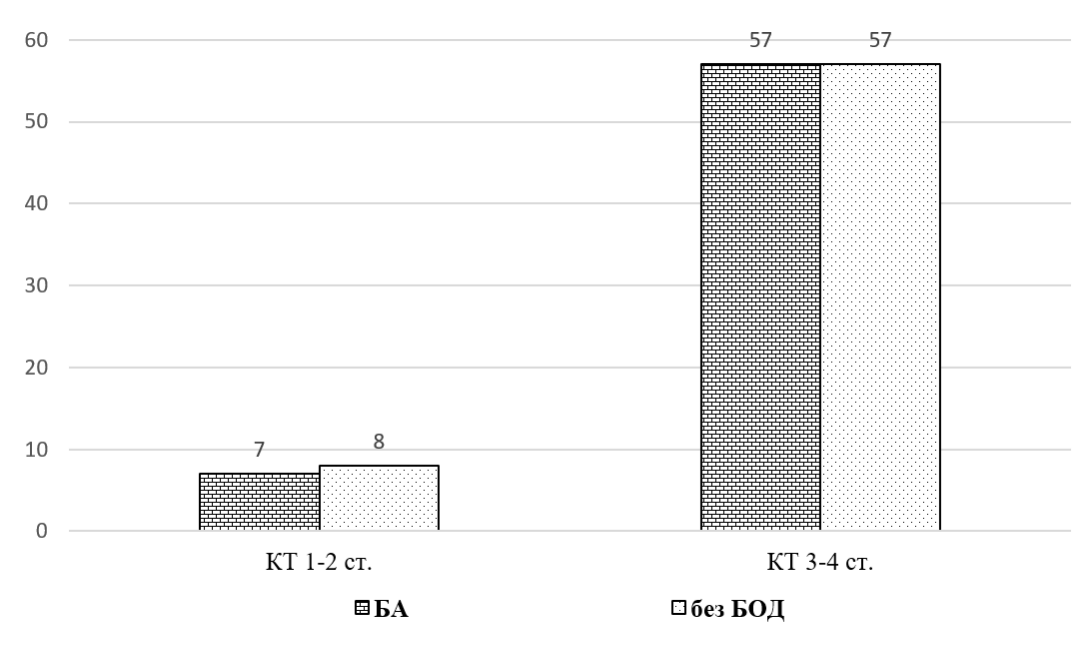


Рис. 2. Нарушение диффузионной способности легких в группах (в % случаев) в зависимости от степени поражения легочной паренхимы.

Таблица 4

Сравнение легочной функции у пациентов с бронхиальной астмой и без болезней органов дыхания в постковидном периоде в зависимости от состояния диффузионной способности легких

Параметры	Без нарушения ДСЛ		С нарушением ДСЛ	
	БА (n=25)	Без БОД (n=19)	БА (n=5)	Без БОД (n=6)
ЖЕЛ, % от должного	105,8 (92,1; 116,5)	112,3 (108,1; 125,6) p=0,03	113,4 (103,2; 114,5)	81,3 (76,89; 107,8) p=0,15
ФЖЕЛ, % от должного	100,1 (87,2; 107)	115,1 (105,4; 125,3) p=0,001	115,7 (97,5; 116,2)	76,2 (74,4; 106,1) p=0,18
ОФВ1, % от должного	91,1 (67,2; 98,1)	105,1 (98,63; 117,83) p<0,001	107,9 (79,8; 108,3)	81,5 (76,03; 98,93) p=0,85
ОФВ1/ЖЕЛ, %	63,51 (55,8; 68,6)	75,45 (72,4; 77,6) p<0,001	74,1 (71,3; 76,3)	72,5 (69,9; 74,3) p=0,54
ОФВ1/ФЖЕЛ, %	70,08 (61,9; 76,8)	76,6 (75,5; 81,7) p<0,001	77,86 (77,1; 77,9)	77,7 (75,39; 81,47) p=0,46
СОС 75-25, % от должного	28,4 (21,5; 46,7)	65,2 (59; 79,4) p<0,001	58,1 (39,2; 65,8)	51,7 (42,23; 52,6) p=0,92
DLCO, % от должного	102 (96; 113)	108 (101; 120) p=0,26	78 (72; 78)	79 (72; 80) p=0,49
DLCO/Va, % от должного	107,5 (99; 115)	109 (103; 121) p=0,26	86,5 (78; 89)	96 (85; 97) p=0,14
Va, % от должного	98,5 (88; 104)	99 (89; 102) p=0,87	87 (87; 94)	83 (71; 96) p=0,39

Примечание: Дескриптивные статистики в тексте представлены как Med (нКВ, вКВ), где Med – медиана, Нкв – нижний квартиль, Вкв – верхний квартиль; p – статистическая значимость различий между группами.

Заключение

При исследовании ФВД в постковидном периоде у пациентов с БА без поражения легочной ткани (КТ 0 ст.) и при поражении легочной паренхимы до 50% (КТ 1-2 ст.) наиболее часто диагностируется бронхиальная обструкция. Установлено, что в постковидном периоде у пациентов с БА при объеме поражения легочной паренхимы более 50% (КТ 3-4 степени) признаки бронхиальной обструкции диагностированы в меньшей степени, но преобладает снижение диффузионной способности легких – в 57% случаев.

Все пациенты с персистирующими респираторными симптомами после COVID-19 должны проходить комплексное исследование легочной функции для вы-

явления бронхообструктивного синдрома и нарушения диффузионной способности легких, которые влияют на качество жизни пациентов и требуют медикаментозного лечения.

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. Бадалян К.Р., Соловьева Э.Ю. COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья // Consilium Medicum. 2021. Т.23, №12. С.993–999. <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.12.201347>
2. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., Кучиев Д.Т., Гаман С.А., Веселова Т.Н., Белькинд М.Б., Соколова О.Ю., Жетишева Р.А., Терновой С.К., Бойцов С.А. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022. Т.18, №2. С.118–126. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03>
3. Зайцев А.А., Лещенко И.В. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации // Consilium Medicum. 2022. Т.24, №3. С.209–212. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201531>
4. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Respir. Res. 2022. Vol.23, Iss.1. Article number:233. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02163-x>
5. Ежов М.В., Попова М.Д., Алексеева И.А., Покровский Н.С., Палеев Ф.Н. Новая коронавирусная инфекция: от патогенеза к терапии // Кардиологический вестник. 2021. Т.16, №1. С.10–19. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601110>
6. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Глушкова Т.В., Скорняков С.Н. Респираторные нарушения при постковидном синдроме // Терапевтический архив. 2023. Т.95, №3. С.203–209. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202072>
7. Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Кузубова Н.А., Титова О.Н., Амосова О.В. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т.6, №7. С.360–366. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366>
8. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID // Lancet Respir. Med. 2021. Vol.9, Iss.2. Article number:129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X)
9. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18» (26.10.2023). 250 с. URL: BMP_COVID-19_V18.pdf
10. Thomas M., Price O.J., Hull J.H. Pulmonary function and COVID-19 // Curr. Opin. Physiol. 2021. Vol.21. P.29–35. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.03.005>
11. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С., Савушкина И.А. Бронхиальная астма и COVID-19: вопросы коморбидности // Туберкулез и болезни легких. 2021. Т.99, №9. С.6–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14>
12. Трухан Д.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания / патологические состояния органов дыхания // Медицинский совет. 2022. Т.16, №18. С.154–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161>
13. Алекперов Р.И., Макарянц Н.Н., Чушкин М.И., Абукириров А.Ф., Кравченко Н.Ю. Бронхиальная астма и COVID-19 // Практическая пульмонология. 2023. № 2. С.25–32. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2023-12875>
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. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. GOAL Committee. Identifying ‘well-controlled’ and ‘not well-controlled’ asthma using the Asthma Control Questionnaire // Respir. Med. 2006. Vol.100, Iss.4. P.616–621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>
16. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спиро-

метрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов» // Пульмонология. 2023. Т.33, №3. С.307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>

17. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, Iss.2. P.319–337. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>

18. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H., Enright P.L., Hankinson J.L., Ip M.S.M., Zheng J., Stocks J. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations // Eur. Respir. J. 2012. Vol.40, Iss.10. P.1324–1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>

19. 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., Чушкин 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: ZKPP0Z.

20. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Bruce R., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Graham L., Hall G.L. Global Lung Function Initiative (GLI) TLCO working group. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians // Eur. Respir. J. 2017. Vol.50, Iss.3. Article number: 1700010. <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>

21. Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R., Debski M., Naing T.K.P., Garg P., Clark A., Ntatsaki E., Vassiliou V.S. Risk factors associated with Post-COVID-19 condition Systematic review and meta-analysis // JAMA Intern Med. 2023. Vol.183, Iss.6. P.566–580. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>

22. Maglietta G., Diodati F., Puntoni M., Lazzarelli S., Marcomini B., Patrizi L., Caminiti C. Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Med. 2022. Vol.11, Iss.6. Article number: 1541. <https://doi.org/10.3390/jcm11061541>

23. Bai F., Tomasoni D., Falcinella C., Barbanotti D., Castoldi R., Mulè G., Augello M., Mondatore D., Allegrini M., Cona A., Tesoro D., Tagliaferri G., Viganò O., Suardi E., Tincati C., Beringheli T., Varisco B., Battistini C.L., Piscopo K., Vegni E., Tavelli A., Terzoni S., Marchetti G., Monforte A.D. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study // Clin. Microbiol. Infect. 2022. Vol.28, Iss.4. P.611.e9–e16. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.002>

24. Florencio L.L., Fernández-de-Las-Peñas C. Long COVID: systemic inflammation and obesity as therapeutic targets // Lancet Respir. Med. 2022. Vol.10, Iss.8. P.726–727. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00159-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00159-X)

25. Antoniou K.M., Vasarmidi E., Russell A.M., Andrejak C., Crestani B., Delcroix M., Dinh-Xuan A.T., Poletti V., Sverzellati N., Vitacca M., Witzenrath M., Tonia T., Spanevello A. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up // Eur. Respir. J. 2022. Vol.60, Iss.2. Article number:2102174. <https://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021>

26. Steinbeis F., Thibeault C., Doellinger F., Ring R.M., Mittermaier M., Ruwwe-Glösenkamp C., Alius F., Knappe P., Meyer H.J., Lippert L.J., Helbig E.T., Grund D., Temmesfeld-Wollbrück B., Suttorp N., Sander L.E., Kurth F., Penzkofer T., Witzenrath M., Zoller T. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: an observational longitudinal study over 12 months // Respir. Med. 2022. Vol.191. Article number:106709. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106709>

REFERENCES

1. Badalyan K.R., Solov'yeva E.Yu. [COVID-19: long-term health impacts]. *Consilium Medicum* 2021; 23(12):993–999 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.12.201347>

2. Pogosova N.V., Paleyev F.N., Ausheva A.K., Kuchiyev D.T., Gaman S.A., Veselova T.N., Bel'kind M.B., Sokolova O.YU., Zhetisheva R.A., Ternovoy S.K., Boytsov S.A. [Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2022; 18(2):118–126 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03>

3. Zaytsev A.A., Leshchenko I.V. [Ongoing symptomatic COVID-19 – practical advice: A review]. *Consilium Medicum* 2022; 24(3):209–212 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.3.201531>

4. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2022; 23(1):233. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02163-x>

5. Ezhov M.V., Popova M.D., Alekseyeva I.A., Pokrovskiy N.S., Paleyev F.N. [Novel coronavirus infection: from pathogenesis to therapy]. *Kardiologicheskii vestnik = Russian Cardiology Bulletin* 2021; 16(1):10–19 (in Russian)

<https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601110>

6. Leshchenko I.V., Esaulova N.A., Glushkova T.V., Skorniyakov S.N. [Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2023; 95(3):203–209 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202072>

7. Zolotnitskaya V.P., Speranskaya A.A., Kuzubova N.A., Titova O.N., Amosova O.V. [Long-term effects of COVID-19 in patients according to the functional lung imaging in radiation therapy]. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian medical inquiry* 2022; 6(7):360–366 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366>

8. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(2):129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X)

9. [Temporary methodological recommendations "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), version 18"] (26.1.2023) (in Russian). Available at: [BMP_COVID-19_V18.pdf](https://bmp-2019.v18.pdf)

10. Thomas M., Price O.J., Hull J.H. Pulmonary function and COVID-19. *Curr. Opin. Physiol.* 2021; 21:29–35. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.03.005>

11. Ovsyannikov YE.S., Avdeyev S.N., Budnevskiy A.V., Drobysheva YE.S., Savushkina I.A. [Bronchial Asthma and COVID-19: comorbidity issues]. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and lung diseases* 2021; 99(9):6–14 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-6-14>

12. Trukhan D.I. [New coronavirus infection (COVID-19) and respiratory diseases / pathological conditions]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2022; 16(18):154–161 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161>

13. Alekperov R.I., Makar'yants N.N., Chushkin M.I., Abubikirov A.F., Kravchenko N.Yu. [Bronchial Asthma and COVID-19]. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology* 2023; 2:25–32 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2023-12875>

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. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.* 2006; 100(4):616–621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>

16. Kameneva M.Yu., Chernyak A.V., Aysanov Z.R., Avdeyev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten' N.F., Kalmanova Ye.N., Malyavin A.G., Perel'man Yu.M., Prihod'ko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results Interregional Public Organization «Russian Respiratory Society» All-Russian Public Organization «Russian Association of Specialists in Functional Diagnostics» All-Russian Public Organization «Russian Scientific Medical Society of Therapists»]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>

17. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(2):319–337. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>

18. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H., Enright P.L., Hankinson J.L., Ip M.S.M., Zheng J., Stocks J. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(10):1324–1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>

19. Aysanov Z.R., Kalmanova Ye.N., Kameneva M.Yu., Kiryukhina L.D., Lukina O.F., Naumenko Zh.K., Neklyudova G.V., Perel'man YU.M., Savushkina O.I., Struchkov P.V., Chernyak A.V., Chushkin M.I., Shergina Ye.A. [Recommendations of the Russian Respiratory Society on conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1. 19.05.2020]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2020; 1:104–107 (in Russian).

20. Stanojevic S., Graham B.L., Cooper B.G., Bruce R., Thompson B.R., Carter K.W., Francis R.W., Graham L., Hall G.L. Global Lung Function Initiative (GLI) TLCO working group. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(3):1700010. <https://doi.org/10.1183/13993003.00010-2017>

21. Tsampasian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R., Debski M., Naing T.K.P., Garg P., Clark A., Ntatsaki E., Vassiliou V.S. Risk factors associated with post-COVID-19 condition systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2023; 183(6):566–580. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>

22. Maglietta G., Diodati F., Puntoni M., Lazzarelli S., Marcomini B., Patrizi L., Caminiti C. Prognostic factors for post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022; 11(6):1541. <https://doi.org/10.3390/jcm11061541>

23. Bai F., Tomasoni D., Falcinella C., Barbanotti D., Castoldi R., Mulè G., Augello M., Mondatore D., Allegrini M., Cona A., Tesoro D., Tagliaferri G., Viganò O., Suardi E., Tincati C., Beringheli T., Varisco B., Battistini C.L., Piscopo K., Vegni E., Tavelli A., Terzoni S., Marchetti G., Monforte A.D. Female gender is associated with long COVID syndrome: a

prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28(4):611.e9–e16. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.002>

24. Florencio L.L., Fernández-de-Las-Peñas C. Long COVID: systemic inflammation and obesity as therapeutic targets. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10(8):726–727. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00159-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00159-X)

25. Antoniou K.M., Vasarmidi E., Russell A.M., Andrejak C., Crestani B., Delcroix M., Dinh-Xuan A.T., Poletti V., Sverzellati N., Vitacca M., Witzenrath M., Tonia T., Spanevello A. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir. J.* 2022; 60(2):2102174. <https://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021>

26. Steinbeis F., Thibeault C., Doellinger F., Ring R.M., Mittermaier M., Ruwwe-Glösenkamp C., Alius F., Knappe P., Meyer H.J., Lippert L.J., Helbig E.T., Grund D., Temmesfeld-Wollbrück B., Suttrop N., Sander L.E., Kurth F., Penzkofer T., Witzenrath M., Zoller T. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir. Med.* 2022; 191:106709. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106709>

Информация об авторах:

Елена Евгеньевна Минеева, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: elmineeva@yandex.ru

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

Алла Валентиновна Юренко, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач-терапевт, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Author information:

Elena E. Mineeva, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-4286-2827>; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Marina V. Antonyuk, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: antonyukm@mail.ru

Alla V. Yurenko, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; <https://orcid.org/0000-0003-0396-6380>; e-mail: yurenko_alla@mail.ru

Поступила 26.04.2024
Принята к печати 20.06.2024

Received April 26, 2024
Accepted June 20, 2024

УДК 616.211-002-006.5:616-036.12-092(001.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-83-90

МНОГОФАКТОРНЫЙ РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

М.О.Иванов, Е.В.Егорова, Е.В.Фефелова, Н.Н.Цыбиков

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Хронический риносинусит с полипами носа относится к группе хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа и околоносовых пазух с не до конца изученным этиопатогенезом. Несмотря на наличие разных теорий развития данного заболевания и принципов патогенетической терапии, некоторые пациенты продолжают страдать от заболевания, не поддающегося медикаментозному и хирургическому лечению. **Целью** исследования явилось определение наиболее значимых факторов риска развития полипозного риносинусита у больных хроническим гнойным риносинуситом с использованием бинарной логистической регрессии. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с диагнозом хронический гнойный риносинусит (n=40) и хронический гнойно-полипозный риносинусит (n=40), находившиеся на лечении в оториноларингологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита с 2016 по 2020 гг. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группами исследования. Всем обследуемым проведен комплекс общеклинических исследований, бактериологический анализ, эндоскопический осмотр, в сыворотке крови и назальном секрете определены уровни интерлейкина (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, дефензинов (HAD 1-3), белка теплового шока 70 и аутоантител к нему, коагуляционная активность назального секрета. Для анализа факторов риска развития полипозного риносинусита мы использовали математическую модель бинарной логистической регрессии. **Результаты.** Нами было показано, что высокой прогностической значимостью для развития полипоза слизистой носа у больных гнойным риносинуситом имеют показатели концентрации белка теплового шока 70, IL-10 и содержание HAD 1-3 в сыворотке крови. **Заключение.** Набор тестов, включающий уровни HSP70, IL-10 и HAD 1-3 в сыворотке крови, позволяет в 99 % предсказать развитие хронического полипозного риносинусита.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, цитокины, дефензины, белок теплового шока, регрессионный анализ.

MULTIFACTORIAL REGRESSION ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF POLYPOID RHINOSINUSITIS

M.O.Ivanov, E.V.Egorova, E.V.Fefelova, N.N.Tsybikov

Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a group of chronic recurrent inflammatory diseases of the nasal mucosa and paranasal sinuses with an incompletely understood etiopathogenesis. Despite various theories on the development of this disease and principles of pathogenetic therapy, some patients continue to suffer from the disease, which is resistant to both medical and surgical treatment. **The aim** of this study was to identify the most significant risk factors for the development of polypoid rhinosinusitis in patients with chronic purulent rhinosinusitis using binary logistic regression. **Materials and methods.** The study included patients diagnosed with chronic purulent rhinosi-

Контактная информация

Елена Викторовна Фефелова, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: fefelova.elena@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena V. Fefelova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation. E-mail: fefelova.elena@mail.ru

Для цитирования:

Иванов М.О., Егорова Е.В., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н. Многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития полипозного риносинусита // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.83–90. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-83-90

For citation:

Ivanov M.O., Egorova E.V., Fefelova E.V., Tsybikov N.N. Multivariate regression analysis of risk factors for the development of polyposis rhinosinusitis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):83–90 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-83-90

nusitis (n=40) and chronic purulent-polypoid rhinosinusitis (n=40) who were treated at the otorhinolaryngology department of the Chita Clinical Hospital "RZD-Medicine" from 2016 to 2020. The control group consisted of 20 healthy volunteers, matched by sex and age with the study groups. All subjects underwent comprehensive clinical examinations, bacteriological analysis, endoscopic examination, and measurements of interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, defensins (HAD 1-3), heat shock protein 70 (HSP70), and autoantibodies to it in serum and nasal secretions, as well as the coagulation activity of nasal secretions. Binary logistic regression was used to analyze risk factors for the development of polypoid rhinosinusitis. **Results.** We demonstrated that high predictive significance for the development of nasal mucosal polyps in patients with purulent rhinosinusitis is associated with concentrations of heat shock protein 70, IL-10, and HAD 1-3 in serum. **Conclusion.** A test set that includes levels of HSP70, IL-10, and HAD 1-3 in serum can predict the development of chronic polypoid rhinosinusitis with 99% accuracy.

Key words: chronic polypoid rhinosinusitis, cytokines, defensins, heat shock protein, regression analysis.

Хронический гнойный риносинусит с полипами носа (ХГПРС) относится к группе хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и связан с ремоделированием тканей, дисфункцией естественных защитных механизмов пазух, индукцией различных воспалительных кластеров. Симптомы болезни обусловлены двусторонним и мультифокальным развитием полипов и включают в себя – заложенность носа, гипосмию, ринорею, лицевую боль в проекции верхних зубов или давление, которые продолжаются не менее 3 месяцев и вызывают существенное ухудшение качества жизни пациента [1]. Этиопатогенез ХГПРС остается неясным. Считается, что определенную роль играют такие факторы, как бактериальные биопленки и общее состояние организма человека. Несмотря на значительные достижения медицины, некоторые пациенты с ХГПРС страдают от резистентного течения заболевания, которое не поддается медикаментозному и хирургическому лечению. У этих пациентов часто наблюдаются полипы носа с тканевой эозинофилией, биопленкой слизистой оболочки с преобладанием *Staphylococcus aureus*, сопутствующей бронхиальной астмой и серьезно сниженным качеством жизни [2].

Типичная гистологическая особенность полипов носа включает иммуновоспаление, обусловленное Т-хелперами (Th) 2 типа и сопровождающееся утолщением базальной мембраны, гиперплазией эпителия, фиброзом слизистой оболочки. В структуре полипа обнаруживаются Т- и В-лимфоциты, врожденные лимфоидные клетки 2-й группы (ILC2), эозинофилы и нейтрофилы, тучные клетки и макрофаги, эпителиальные клетки, фибробласты. Цитокины, продуцируемые этими клетками, являясь ключевыми факторами, модулирующими межклеточную связь иммунологических реакций, ответ организма на инфекционные агенты и белки теплового шока, играют одну из центральных ролей в патогенезе хронического полипозного риносинусита [3, 4]. Th2 опосредуют активацию и поддержание гуморального иммунного ответа против внеклеточных паразитов, бактерий, аллергенов и токсинов, секретируя интерлейкин (IL)-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и усиливая выработку иммуноглобулинов и аутоантител к ним [5], активируя эозинофилы и противодействуя активации Th 1 типа. При этом IL-4 и IL-13 секретируются не только Th2-лимфоцитами, но и ILC2,

эозинофилами, базофилами, естественными киллерами, тучными клетками [6]. Существуют еще не эозинофильная инфильтрация полипов, где в формировании полипозной ткани преимущественно участвуют нейтрофилы, Th 17 или 22 типов [7].

Наряду с активностью адаптивного звена иммунной системы у больных с ХГПРС наблюдается активация врожденного звена иммунной системы, включая антимикробные белки [8]. Одними из представителей группы антимикробных пептидов являются дефензины (HAD 1-3) [9]. За последние два десятилетия было обнаружено, что HAD 1-3 не только обладают бактерицидной активностью [10], но и регулируют хемотаксис иммунных клеток, участвуют в активации системы свертывания крови, модулируют функционирование и врожденного, и адаптивного звеньев иммунного ответа [11]. Так, например, HAD 1-3 способны ингибировать синтез оксида азота и тем самым, ограничивать вторичную альтерацию [12].

Считается, что в патогенезе формирования полипов слизистой носа принимают участие не только цитокины Th2, но и IL-1 и фактор некроза опухоли (TNF)- α , участвующие в ранних стадиях воспалительного каскада и обеспечивающие рекрутирование иммуннокомпетентных клеток; IL-6, изменяющий проницаемость эпителиального барьера и индуцирующий фиброз; IL-10, ингибирующий выработку воспалительных цитокинов. Воспалительный процесс всегда сопровождается повреждением клеток и повышенной экспрессией белков теплового шока, которые являются антигенами для организма. Организм, реагируя на неантиген, начинает повышенный синтез аутоантител к шаперонам [4], что в свою очередь может индуцировать аутоиммунный компонент воспалительной реакции. Таким образом, развивается специфическая, сложная и до конца не изученная реакция клеток при ХГПРС.

Целью исследования явилось определение наиболее значимых факторов риска развития полипозного риносинусита у больных хроническим гнойным риносинуситом с использованием бинарной логистической регрессии.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 80 пациентов с диагнозом хронический риносинусит различной этиологии,

находившихся на лечении в оториноларингологическом отделении ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита с 2016 по 2020 гг. Возраст обследуемых составил от 25 до 35 лет, из них мужчин было 51%, женщин – 49%. Пациенты были разделены на 2 группы согласно нозологической форме заболевания: 1 группа – 40 человек с хроническим гнойным риносинуситом; 2 группа – 40 человек с хроническим гнойно-полипозным риносинуситом. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев (по 50% мужчин и женщин, имеющих средний возраст $31,4 \pm 4,8$ лет). На участие в исследовании было получено информированное согласие всех пациентов, а также разрешение Локального этического комитета при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (№81 от 28.10.2016).

Критерием включения в исследование являлся диагноз хронический риносинусит (воспаление слизистой оболочки околоносовых пазух и полости носа длительностью более 12 недель, сопровождающееся двумя или более симптомами, одним из которых является затруднение носового дыхания или выделения из носа). На момент взятия крови все пациенты не применяли никакой медикаментозной терапии в течение не менее 1 месяца. Критериями исключения из исследования были: наличие у пациента различных тяжелых инфекционных процессов, наличие кист в околоносовых пазухах, возраст младше 25 и старше 35 лет. Также критерием исключения были заболевания крови (гемобластозы, гемофилии, тромбофилии, тромбоцитопеническая пурпура), болезни эндокринной системы (сахарный диабет, гипотиреоз/тиреотоксикоз, патология надпочечников), нарушения сердечного ритма (хроническая форма фибрилляции предсердий, желудочковая экстрасистолия), хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, воспалительные заболевания (острые и хронические в стадии обострения), хронический алкоголизм, иммунодефицит в анамнезе.

Всем обследуемым проведен комплекс общеклинических исследований, бактериологический анализ, эндоскопический осмотр. В сыворотке крови и назальном секрете методом иммуноферментного анализа определяли уровни цитокинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 согласно протоколу производителя с использованием коммерческих наборов реагентов ТОО «Протеиновый контур-тест» (Россия, Санкт-Петербург), содержание α -дефензинов (HAD 1-3) – с помощью набора Nycult biotech (США), концентрацию белка теплового шока (HSP 70) и антитела к нему – посредством реактивов фирмы Enzo Life Science (США) с использованием фотометр-анализатора для ИФА Expert 96 (Biochrom Ltd, Великобритания) I ASYS Hitech GmbH, Австрия).

Для определения содержания аутоантител к интерлейкинам лиофилизированные рекомбинантные цитокины человека (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 (GenScript, Пискаутауэй, США) вносились в лунки

круглодонного планшета (Dynatech Laboratories, Шантيلي, США) (0,1 мл раствора на лунку в концентрации 2 мг белка/мл (фосфатно-солевой буферный раствор (PBS), pH 7,0)), инкубировались 2 часа при комнатной температуре (22°C). Затем раствор антигена удаляли, а лунки заполнялись 1,0% сывороточным альбумином человека в PBS в течение 0,5 часов при 22°C. После этого в лунки вносились изучаемые образцы сыворотки крови и стандартизованный назальный секрет. Образцы инкубировали в течение ночи при 4°C. Связанные антитела определяли с помощью Ig, конъюгированных с пероксидазой (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, США). Реактивность пероксидазы визуализировали с помощью о-фенилендиамин (0,2 мМ в 0,1 М цитратном буфере pH 5,0) в присутствии H₂O₂ (3,5 мм). После остановки реакции было выполнено считывание значения оптической плотности (ОП) спектрофотометрией при длине волны 450 нм.

Коагуляционную активность назального секрета оценивали на аппарате АСК-2-01-«Астра» (Россия) с использованием реактивов ООО Фирма «Технология-Стандарт» (Россия) согласно протоколу производителя.

Для анализа факторов риска развития полипозного риносинусита мы использовали математическую модель бинарной логистической регрессии, позволяющую описать взаимосвязи в многомерном пространстве и построить статистическую модель прогноза вероятности развития осложнений [12]. Для оценки прогностической способности модели использован показатель площади под кривой (AUC – Area Under Curve). Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Задачей нашего исследования было проведение многофакторного регрессионного анализа и определение наиболее значимых факторов, играющих роль в формировании полипов носа.

Для выделения факторов, ответственных за развитие полипозного риносинусита, нами в качестве переменных данных использовались клинические маркеры риносинуситов, уровни IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, HSP 70, HAD 1-3, аутоантител к изучаемым цитокинам в сыворотке крови и назальном секрете, показатели коагулограммы назального секрета. Наличие предиктора отмечалось как «1», а отсутствие обозначалось как «0». В результате пошаговой регрессии был подобран оптимальный набор независимых предикторов развития полипозного риносинусита у больных хроническим гнойным риносинуситом, сочетание которых объясняет практически 80% всей выборки ($R^2=0,787$). В качестве прогностических коэффициентов были отобраны такие переменные, как уровень HSP 70, IL-10 и содержание HAD 1-3 в сыворотке крови (табл. 1).

Таблица 1

Параметры линейной части модели бинарной логистической регрессии для прогнозирования формирования полипов носа

Предиктор	Вес	p	Отношение шансов [95% ДИ]
Константа	-55,117	0,0020	
Уровень HSP 70 в сыворотке крови	3,0982	0,0060	22,16 [0,88 – 5,32]
Уровень интерлейкина 10	2,0379	0,0019	7,67 [0,33 – 3,74]
Концентрация HAD 1-3	0,0417	0,0030	1,04 [0,01 – 0,07]

Далее, нами из полученных данных было построено уравнение множественной регрессии развития полипозного риносинусита у больных, страдающих хроническим гнойным риносинуситом (формула №1).

Формула №1

$$A = -55,117 + (3,0982 \cdot \text{HSP } 70) + (2,0379 \cdot \text{ИЛ-10}) + (0,0417 \cdot \text{HAD } 1-3)$$

где: А – формирование полипов; HSP 70 – уровень HSP 70 в сыворотке крови (мкг/мл); IL-10 – уровень IL-10 в сыворотке крови (пг/мл); HAD 1-3 – содержание α-дефензимов (нг/мл).

Для подсчета вероятности формирования полипов слизистой носа использовалось уравнение логит-преобразования, результатом которого и будет являться значение, располагающееся в интервале от 0 до 1 (формула №2).

Формула №2

$$P = \frac{1}{1 + e^A}$$

где: Р – вероятность того, что разовьётся полипоз-

ный риносинусит; е – основание натуральных логарифмов 2,7; А – значение, полученное при решении уравнения множественной линейной регрессии (формула №1).

После создания формулы №2 нами была произведена проверка эффективности модели и найдено пороговое значение вероятности. Значение отсечки является числом, расположенным в месте перекреста максимального числа истинно положительных (90%) и истинно отрицательных значений (85%) (табл. 2). Для данной модели оно составило 0,5 (рис. 1). Следовательно, если значение Р будет больше значения отсечки, то можно сказать, что у пациента с хроническим гнойным риносинуситом могут сформироваться полипозные образования слизистой оболочки носа.

Поскольку при рассмотрении графика отсечки и результатов ROC-анализа (рис. 2), видно, что численный показатель площади под кривой (AUC=0,986) занимает практически 99% от общей площади истинно положительных и истинно отрицательных значений, то можно сказать, что построенная модель имеет высокий уровень прогнозирования (табл. 3).

Таблица 2

Классификационная таблица

Наблюдаемый	Предсказанный		% Правильных
	Есть сформировавшийся полип	Отсутствует сформировавшийся полип	
Есть сформировавшийся полип	38	2	95
Отсутствует сформировавшийся полип	3	37	92,5

Таблица 3

Прогностические меры модели

Специфичность	Чувствительность	AUC
0,95	0,925	0,986

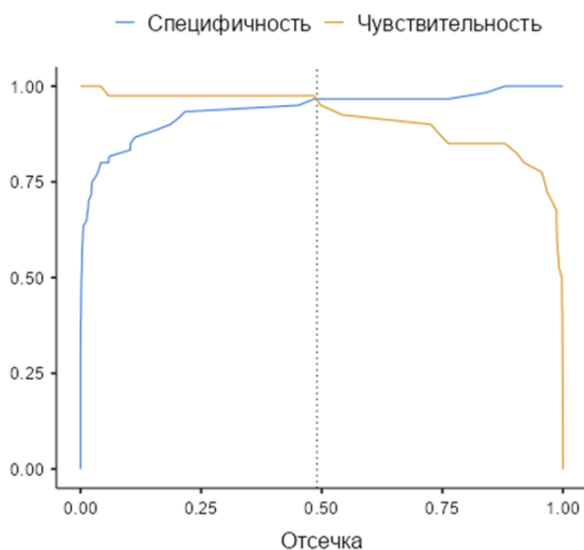


Рис. 1. График баланса специфичности и чувствительности. По оси X отложен порог отсечения, а по оси Y – чувствительность и специфичность модели.

С помощью применения метода бинарной логистической регрессии нами было показано, что высокой прогностической значимостью развития полипоза слизистой носа у больных гнойным риносинуситом имеют концентрации HSP70, IL-10 и содержание HAD 1-3 в сыворотке крови. Набор этих тестов позволяет предсказать в 99% развитие хронического полипозного риносинусита.

Согласно литературным данным [13, 14], полипоз развивается у лиц, страдающих хроническим гнойным риносинуситом, респираторными заболеваниями, обостряемыми приемом аспирина, некоторыми системными васкулитами. Нами уже были предприняты попытки определить биомаркеры формирования хронического заболевания слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух с характерным образованием и рецидивирующим ростом полипов [15]. Однако в 2016 году мы проводили только корреляционный анализ взаимосвязи показателей. Проведение многофакторного анализа позволило более точно выделить факторы, ответственные за возникновение полипозной дегенерации синуса. Так, согласно отношению шансов, рост концентрации HSP70 на 1 мкг/мл в сыворотке крови увеличивает риск возникновения полипов в 22 раза, а рост концентрации IL-10 на 1 пг/мл – более чем в 7 раз.

Таким образом, можно предложить следующую патогенетическую цепь событий развития полипозного риносинусита: у пациентов с воспалением слизистой

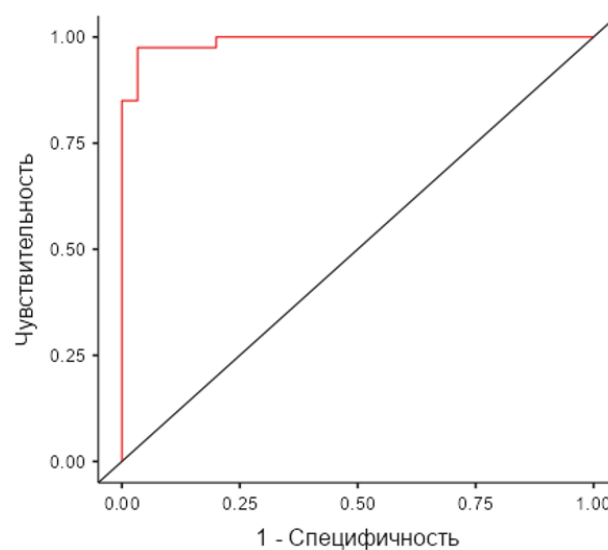


Рис. 2. ROC-кривая предсказательной способности модели бинарной логистической регрессии для прогнозирования развития полипозного риносинусита.

оболочки носа основным источником HSP70 является респираторный эпителий, а также активированные эозинофилы, тучные клетки и клетки, подвергшиеся процессу апоптоза. В свою очередь, HSP70 стимулируют антигенпрезентирующие клетки синтезировать в повышенном количестве провоспалительные цитокины, хемокины, NF-κB, что приводит к привлечению в очаг воспаления, в частности, эозинофилов. Гранулы активированных эозинофилов содержат токсичный основной катионный белок, влияние которого приводит к отеку субэпителия и лизису эпителия [16]. Как механизм, ограничивающий воспалительный процесс, увеличивается секреция IL-10.

Вывод

По данным проведенной бинарной логистической регрессии наиболее значимыми факторами развития хронического полипозного риносинусита являются уровни HSP70, IL-10 и HAD 1-3 в сыворотке крови.

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. Amirapu S., Biswas K., Radcliff F.J., Wagner Mackenzie B., Ball S., Douglas R.G. Sinonasal tissue remodelling during chronic rhinosinusitis // Int. J. Otolaryngol. 2021. Vol. 2021. Article number: 7428955. <https://doi.org/10.1155/2021/7428955>
2. Shaghayegh G., Cooksley C., Ramezanpour M., Wormald P.J., Psaltis A.J., Vreugde S. Chronic rhinosinusitis, S.

aureus biofilm and secreted products, inflammatory responses, and disease severity // *Biomedicines*. 2022. Vol.10, Iss.6. Article number:1362. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061362>

3. Carsuzaa F., Béquignon É., Dufour X., de Bonnecaze G., Lecron J.C., Favot L. Cytokine signature and involvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.23, Iss.1. Article number:417. <https://doi.org/10.3390/ijms23010417>

4. Tsybikov N.N., Egorova E.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Heat shock protein 70 and anti-heat shock protein 70 antibodies in nasal secretions of patients with chronic rhinosinusitis // *Allergy Rhinol. (Providence)*. 2016. Vol.7, Iss.1. P.14–20. <https://doi.org/10.2500/ar.2016.7.0149>

5. Tsybikov N.N., Kuznik B.I., Egorova E.V., Fefelova E.V., Magen E. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis // *Allergy Asthma Proc.* 2015. Vol.36, Iss.6. P.473–480. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3880>

6. Jonstam K., Alsharif S., Bogaert S., Suchonos N., Holtappels G., Jae-Hyun Park J., Bachert C. Extent of inflammation in severe nasal polyposis and effect of sinus surgery on inflammation // *Allergy*. 2021. Vol.76, Iss.3. P.933–936. <https://doi.org/10.1111/all.14550>

7. Ishikawa C., Takeno S., Okamoto Y., Kawasumi T., Kakimoto T., Takemoto K., Nishida M., Ishino T., Hamamoto T., Ueda T., Tanaka A. Oncostatin M's involvement in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: focus on type 1 and 2 inflammation // *Biomedicines*. 2023. Vol.11, Iss.12. Article number:3224. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123224>

8. Viksne R.J.; Sumeraga G., Pilmane M. Antimicrobial and defense proteins in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Medicina (Kaunas)*. 2023. Vol.59. Article number:1259. <https://doi.org/10.3390/medicina59071259>

9. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo // *Biomolecules*. 2018. Vol.8, Iss.1. Article number:4. <https://doi.org/10.3390/biom8010004>

10. Santacroce L., Topi S., Charitos I.A., Lovero R., Luperto P., Palmirotta R., Jirillo E. Current views about the inflammatory damage triggered by bacterial superantigens and experimental attempts to neutralize superantigen-mediated toxic effects with natural and biological products // *Pathophysiology*. 2024. Vol.31, Iss.1. P.18–31. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31010002>

11. Fu J., Zong X., Jin M., Min J., Wang F., Wang Y. Mechanisms and regulation of defensins in host defense // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. Vol.8, Iss.1. Article number:300. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01553-x>

12. Brook M., Tomlinson G.H., Miles K., Smith R.W., Rossi A.G., Hiemstra P.S., van 't Wout E.F., Dean J.L., Gray N.K., Lu W., Gray M. Neutrophil-derived alpha defensins control inflammation by inhibiting macrophage mRNA translation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. Vol.113, Iss.16. P.4350–4355. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601831113>

13. Мудров В.А. Алгоритм применения Рос-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // *Забайкальский медицинский вестник*. 2021. №1. С.148–153. https://doi.org/10.52485/19986173_2021_1_148

14. Nazari J., Shahba F., Jafariaghdam N., Mohebbi S., Arshi S., Bemanian M.H., Fallahpour M., Shokri S., Atashrazm F., Amini S., Roomiani M., Jamee M., Babaheidarian P., Khoshmirsafa M., Nabavi M. Immune endotyping and gene expression profile of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) and the non-AERD subgroups // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024. Vol.20, Iss.1. Article number:14. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00876-w>

15. Alnemare A.K., Almutairi A.B., Almutairi A.F., Bin Mahfoz T., Almutairi S.B., Alnemare A.K., Almjlad R.B., Alhumam M.N., Alghassab R.E. Prevalence of risk factors of chronic rhinosinusitis with nasal polyps among the Saudi population // *Cureus*. 2023. Vol.15. Iss.9. Article number:e45420. <https://doi.org/10.7759/cureus.45420>

16. Tsybikov N.N., Egorova E.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and α -defensins // *Allergy Asthma Proc.* 2016. Vol. 37, Iss.1. P.35–42. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3899>

17. Gong X., Han Z., Fan H., Wu Y., He Y., Fu Y., Zhu T., Li H. The interplay of inflammation and remodeling in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: current understanding and future directions // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1238673. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238673>

REFERENCES

1. Amirapu S., Biswas K., Radcliff F.J., Wagner Mackenzie B., Ball S., Douglas R.G. Sinonasal tissue remodelling during chronic rhinosinusitis. *Int. J. Otolaryngol.* 2021; 2021:7428955. <https://doi.org/10.1155/2021/7428955>

2. Shaghayegh G., Cooksley C., Ramezanpour M., Wormald P.J., Psaltis A.J., Vreugde S. Chronic rhinosinusitis, S. aureus biofilm and secreted products, inflammatory responses, and disease severity. *Biomedicines* 2022; 10(6):1362. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061362>

3. Carsuzaa F., Béquignon É., Dufour X., de Bonnecaze G., Lecron J.C., Favot L. Cytokine signature and involvement in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23(1):417. <https://doi.org/10.3390/ijms23010417>

4. Tsybikov N.N., Egorova E.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Heat shock protein 70 and anti-heat shock

protein 70 antibodies in nasal secretions of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy Rhinol. (Providence)* 2016; 7(1):14–20. <https://doi.org/10.2500/ar.2016.7.0149>

5. Tsybikov N.N., Kuznik B.I., Egorova E.V., Fefelova E.V., Magen E. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36(6):473–480. <https://doi.org/10.2500/aap.2015.36.3880>

6. Jonstam K., Alsharif S., Bogaert S., Suchonos N., Holtappels G., Jae-Hyun Park J., Bachert C. Extent of inflammation in severe nasal polyposis and effect of sinus surgery on inflammation. *Allergy* 2021; 76(3):933–936. <https://doi.org/10.1111/all.14550>

7. Ishikawa C., Takeno S., Okamoto Y., Kawasumi T., Kakimoto T., Takemoto K., Nishida M., Ishino T., Hamamoto T., Ueda T., Tanaka A. Oncostatin M's involvement in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: focus on type 1 and 2 inflammation. *Biomedicine* 2023; 11(12):3224. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11123224>

8. Viksne R.J., Sumeraga G., Pilmane M. Antimicrobial and defense proteins in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59:1259. <https://doi.org/10.3390/medicina59071259>

9. Kumar P., Kizhakkedathu J.N., Straus S.K. Antimicrobial peptides: diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility in vivo. *Biomolecules* 2018; 8(1):4. <https://doi.org/10.3390/biom8010004>

10. Santacrose L., Topi S., Charitos I.A., Lovero R., Luperto P., Palmirotta R., Jirillo E. Current views about the inflammatory damage triggered by bacterial superantigens and experimental attempts to neutralize superantigen-mediated toxic effects with natural and biological products. *Pathophysiology* 2024; 31(1):18–31. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31010002>

11. Fu J., Zong X., Jin M., Min J., Wang F., Wang Y. Mechanisms and regulation of defensins in host defense. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8(1):300. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01553-x>

12. Brook M., Tomlinson G.H., Miles K., Smith R.W., Rossi A.G., Hiemstra P.S., van't Wout E.F., Dean J.L., Gray N.K., Lu W., Gray M. Neutrophil-derived alpha defensins control inflammation by inhibiting macrophage mRNA translation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113(16):4350–4355. <https://doi.org/10.1073/pnas.1601831113>

13. Mudrov V.A. [ROC curve analysis algorithm in biomedical research using SPSS software package]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikal Medical Bulletin* 2021; 1:148–153 (in Russian). https://doi.org/10.52485/19986173_1_148

14. Nazari J., Shahba F., Jafariaghdam N., Mohebbi S., Arshi S., Bermanian M.H., Fallahpour M., Shokri S., Atashrazm F., Amini S., Roomiani M., Jamee M., Babaheidarian P., Khoshmirsafa M., Nabavi M. Immune endotyping and gene expression profile of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) and the non-AERD subgroups. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024; 20(1):14. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00876-w>

15. Alnemare A.K., Almutairi A.B., Almutairi A.F., Bin Mahfoz T., Almutairi S.B., Alnemare A.K., Almjlad R.B., Alhumam M.N., Alghassab R.E. Prevalence of risk factors of chronic rhinosinusitis with nasal polyps among the Saudi population. *Cureus* 2023; 15(9):e45420. <https://doi.org/10.7759/cureus.45420>

16. Tsybikov N.N., Egorova E.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and α -defensins. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37(1):35–42. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3899>

17. Gong X., Han Z., Fan H., Wu Y., He Y., Fu Y., Zhu T., Li H. The interplay of inflammation and remodeling in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: current understanding and future directions. *Front. Immunol.* 2023; 14:1238673. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1238673>

Информация об авторах:

Михаил Олегович Иванов, аспирант кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: 89148008008@mail.ru

Елена Владимировна Егорова, д-р мед. наук, зав. кафедрой отоларингологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: egorovaelen@mail.ru

Елена Викторовна Фефелова, д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: fefelova.elena@mail.ru

Author information:

Mikhail O. Ivanov, Postgraduate student, Department of the Pathological Physiology, Chita State Medical Academy; e-mail: 89148008008@mail.ru

Elena V. Egorova, MD, PhD, DSc (Med.), Head of the Department of Otolaryngology of the Chita State Medical Academy; e-mail: egorovaelen@mail.ru

Elena V. Fefelova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Pathological Physiology of the Chita State Medical Academy; e-mail: fefelova.elena@mail.ru

Намжил Нанзатович Цыбиков, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: thybikov@mail.ru

Namzhil N. Tsybikov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology of the Chita State Medical Academy; e-mail: thybikov@mail.ru

*Поступила 09.04.2024
Принята к печати 30.06.2024*

*Received April 09, 2024
Accepted June 30, 2024*

УДК 618.36-06«COVID-19»[(577.218:612.112.3)+611.018]:(618.3+616-053.1)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-91-99

ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ МАКРОФАГАМИ CD68 И ГИСТОПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ COVID-19, СВЯЗЬ С АКУШЕРСКИМИ И НЕОНАТАЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

И.А.Андриевская, К.С.Лязгян

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

РЕЗЮМЕ. Введение. COVID-19 вызывает прямое и опосредованное через воспалительные моноциты/макрофаги повреждение плаценты, что увеличивает риск развития осложнений беременности. **Цель.** Провести анализ экспрессии CD68 макрофагами и структурных изменений в плаценте, оценить риски акушерских и неонатальных осложнений при среднетяжелом течении COVID-19 в третьем триместре беременности. **Материалы и методы.** Проведено гистологическое исследование 33 плацент от женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре беременности и 30 плацент от женщин, не инфицированных SARS-CoV-2. Анализ тканевых срезов плаценты выполняли с помощью системы автоматической микроскопии для гистологических исследований. Экспрессию CD68 на макрофагах плаценты исследовали методом проточной цитофлуорометрии. Выявление РНК SARS-CoV-2 в образцах тканей плаценты, а также в мазках носоглотки новорожденных проводили методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** В плаценте от женщин с перенесенным COVID-19 выявлено увеличение количества CD68-позитивных макрофагов (80,8 (78,2; 83,5)%; $p < 0,0001$) относительно образцов тканей от не инфицированных SARS-CoV-2 (19,6 (17,2; 21,8)%). Все образцы плаценты и мазки носоглотки новорожденных от матерей с COVID-19 были отрицательными на SARS-CoV-2, что свидетельствовало о низком риске вертикальной инфекции. При гистологическом исследовании отмечались признаки инфекционного поражения материнской и плодовой частей плаценты, которые проявлялись в виде фокального децидуита, виллита и гистиоцитарного интервиллита. Циркуляторные нарушения характеризовались развитием децидуальной васкулопатии и ускоренного созревания ворсин, наличием периворсинкового фибрина, тромбов и некроза ворсин, увеличением количества синцитиальных узелков. Была установлена связь структурных нарушений плаценты с развитием хронической плацентарной недостаточности (относительный риск (ОР)=2,33), преждевременных родов и преждевременного разрыва плодных оболочек (ОР=4,26), с задержкой роста плода. Состояние новорожденных от матерей с COVID-19 осложнялось развитием церебральной ишемии головного мозга и синдрома дыхательных расстройств. **Заключение.** Среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности может вызывать структурные изменения в плаценте, которые являются как проявлением компенсаторно-приспособительных реакций, так и следствием воспалительного процесса, поддерживаемого, по нашему мнению, макрофагами, экспрессирующими CD68. Неблагоприятным последствием таких нарушений является высокий риск акушерских и неонатальных осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, плацента, макрофаги, CD68, акушерские и неонатальные осложнения.

EXPRESSION OF CD68 BY MACROPHAGES AND HISTOPATHOLOGY OF THE PLACENTA IN COVID-19: ASSOCIATION WITH OBSTETRIC AND NEONATAL COMPLICATIONS

Контактная информация

Ирина Анатольевна Андриевская, д-р биол. наук, профессор РАН, зав. лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, 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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Для цитирования:

Андриевская И.А., Лязгян К.С. Характер экспрессии макрофагами CD68 и гистопатология плаценты при COVID-19, связь с акушерскими и неонатальными осложнениями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.91–99. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-91-99

For citation:

Andrievskaya I.A., Lyazgyan K.S. Expression of CD68 by macrophages and histopathology of the placenta in COVID-19: association with obstetric and neonatal complications. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):91–99 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-91-99

I.A.Andrievskaya, K.S.Lyazgyan

Far Eastern Research Center for Physiology and Pathology of Respiration, 22, Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,
Russian federation

SUMMARY. Introduction. COVID-19 causes direct and indirect placental damage through inflammatory monocytes/macrophages, increasing the risk of infectious and inflammatory diseases in newborns. **Aim.** To analyze the expression of CD68 by macrophages and structural changes in the placenta, and to assess the risks of obstetric and neonatal complications in cases of moderate COVID-19 during the third trimester of pregnancy. **Materials and methods.** A histological examination was conducted on 33 placentas from women with moderate COVID-19 in the third trimester of pregnancy and 30 placentas from women not infected with SARS-CoV-2. Tissue sections were analyzed using an automated microscopy system for histological studies. CD68 expression on placental macrophages was studied using flow cytometry. Detection of SARS-CoV-2 RNA in placental tissue samples, as well as in nasopharyngeal swabs from newborns, was carried out by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results.** An increase in the number of CD68-positive macrophages was observed in the placentas from women with COVID-19 (80.8 (78.2; 83.5) %; $p < 0.0001$) compared to samples from women not infected with SARS-CoV-2 (19.6 (17.2; 21.8) %). All placental samples and nasopharyngeal swabs from newborns of mothers with COVID-19 tested negative for SARS-CoV-2, indicating a low risk of vertical transmission. Histological analysis revealed signs of infectious involvement of both maternal and fetal placental parts, including focal deciduitis, villitis, and histiocytic intervillitis. Circulatory disorders were characterized by decidual vasculopathy, accelerated villous maturation, perivillous fibrin deposition, thrombosis, villous necrosis, and an increase in syncytial knots. A link was established between structural placental abnormalities and the development of chronic placental insufficiency (relative risk (RR)=2.33), preterm birth and premature rupture of membranes (RR=4.26), and fetal growth restriction. Newborns from mothers with COVID-19 exhibited complications such as cerebral ischemia and respiratory distress syndrome. **Conclusion.** Moderate COVID-19 in the third trimester of pregnancy can induce structural changes in the placenta, reflecting both compensatory-adaptive responses and inflammation driven by CD68-expressing macrophages. These alterations are associated with a high risk of obstetric and neonatal complications.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, placenta, macrophages, CD68, obstetric and neonatal complications.

Пандемия COVID-19 оставляет ряд нерешенных вопросов, связанных с беременностью, в частности с влиянием срока инфицирования на развитие акушерских и неонатальных осложнений. Наиболее значимым в этом отношении является третий триместр, что объясняют большей подверженностью беременных заражению SARS-CoV-2 и развитием тяжелого течения заболевания из-за физиологических изменений, сопутствующих беременности [1]. Также в этот период повышена вероятность внутриутробного инфицирования [2]. Его причинами могут быть преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) и преждевременные роды (ПР), риск развития которых значительно выше у женщин, переболевших COVID-19 в третьем триместре беременности [3].

В настоящее время опубликованы результаты исследований о выявленных нарушениях в плаценте после перенесенного COVID-19 вне зависимости от срока инфицирования беременных [4, 5]. К ним относят васкулопатию, наличие аваскулярных ворсин, отложения периворсинкового фибрина, межворсинковые тромбы и инфаркты ворсин, villitis и интервиллит, которые приводят к уменьшению перфузии крови в ворсинах плаценты, развитию перинатальной гипоксии и могут быть причиной заболеваний у новорожденного. COVID-19 в третьем триместре беременности связан с развитием воспалительных реакций в плаценте, что увеличивает вероятность акушерских осложнений [4, 5].

Вопрос о трансплацентарной передаче SARS-CoV-

2 также остается открытым в связи с неоднозначностью имеющихся данных. По разным сведениям риск перинатальной инфекции составляет от 1% до 3,2% [6, 7]. Низкую вероятность передачи вируса плоду связывают с отсутствием экспрессии на наружной поверхности плаценты рецепторов ангиотензин-превращающего фермента (ACE)-2 и мембранно-связанной сериновой протеазы (TMPRSS)-2 [8]. На ее внутренней поверхности, как показывают исследования, обнаружена высокая плотность распределения этих рецепторов [9, 10]. Также показано, что CD68 позитивные клетки Кащенко-Гофбауэра и плацентарные макрофаги, восприимчивы к инфекции COVID-19 за счет повышенной экспрессии ACE-2 и TMPRSS-2. Возможно, что мононуклеарные клетки, экспрессирующие CD68 при их преобразовании в плацентарные макрофаги, способствуют распространению SARS-CoV-2 в плаценте, что приводит к воспалению, структурным и функциональным нарушениям. Считаем, что изучение влияния экспрессии CD68 на формирование патологических изменений в плаценте у женщин с перенесенным COVID-19 имеет важное научное и практическое значение. Понимание связи между материнской инфекцией SARS-CoV-2 и плацентарной дисфункцией расширит представление о механизмах внутриутробного инфицирования и нарушения состояния новорожденных.

Цель исследования: провести анализ экспрессии CD68 макрофагами и структурных изменений в плаценте, оценить риски акушерских и неонатальных

осложнений при среднетяжелом течении COVID-19 в третьем триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Выполнено исследование 33 плацент от женщин со среднетяжелым течением COVID-19 и поражением легких в третьем триместре беременности (основная группа), а также 30 плацент от женщин, не инфицированных SARS-CoV-2 (контрольная группа). Ретроспективно оценивалось состояние беременности и новорожденных (медицинские карты беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (форма N 096/1у-20), индивидуальные медицинские карты беременной и родильницы (форма N 111/у-20)).

Критерии включения для основной группы: спонтанная одноплодная беременность; среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности; информированное согласие на исследование.

Критерии включения для контрольной группы: спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19 и другими инфекционно-воспалительными заболеваниями; информированное согласие на исследование.

Критерии исключения: многоплодная беременность; беременность, наступившая после ЭКО/ЭКО-ИКСИ; анемический синдром; заболевания сердечно-сосудистой системы; обострение хронических неинфекционных заболеваний; наличие хронических неспецифических заболеваний лёгких; внелёгочные очаги инфекций; наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы; аномалии развития половых органов; гестационный сахарный диабет; наличие инфекций, передающихся половым путем; наличие гормональной поддержки гестагенами; курение; отказ пациента от исследования.

Забор материала осуществлялся на базе родильного отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (г. Благовещенск). Лабораторные исследования проводились в научных подразделениях ДНЦ ФПД в период с января 2022 года по март 2023 года. Исследование выполнено с учетом этических принципов Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и правил клинической практики в Российской Федерации. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол №152, 18.07.2024 г.).

Образцы тканей плацент были получены сразу после родов. Для гистологических исследований кусочки ткани перед заливкой в парафин предварительно фиксировали в формалине в течение не менее 48 часов. После чего промывали в воде и обезживали в серии спиртов по общепринятой методике. Срезы толщиной 1,5-2 мкм получали на ротационном микротоме Thermo Fisher Scientific HM 325 (США). Окраску срезов проводили гематоксилин-эозином, ализановым синим по

Стидмену и по Ван Гизону [11]. Последующий анализ выполняли с помощью системы автоматической микроскопии МЕКОС-Ц2 (ООО «Медицинские компьютерные системы МЕКОС», Россия) для гистологических исследований.

Макрофаги плаценты получали путем измельчения ткани (~4,5 г) и ее последующей отмывкой в забуференном физиологическом растворе (PBS) (Росмедбио, Россия). После чего кусочки ткани дважды инкубировали в растворе трипсина (1:250) (Биолот, Россия) в течение 20 мин. при 37°C и 18 ч. при 4°C. Полученный гомогенат отмывали трижды в растворе PBS и помещали в инкубационную смесь (раствор Хенкса (Биолот, Россия), коллагеназа (Биолот, Россия), ДНКазы (Sigma, США)) на 1,5 ч. при 37°C. Полученную после фильтрации клеточную суспензию осаждали центрифугированием (400× g, 5 мин). Осадок дважды отмывали раствором PBS, ресуспендировали и наслаивали на фиколл (Биолот, Россия). После центрифугирования (400× g, 40 мин) клеточную суспензию отмывали в PBS и ресуспендировали. К клеточной взвеси добавляли моноклональные антитела к CD68 (Biolegend, США) и лизирующий буфер (Invitrogen™ eBioscience™ 10X RBC Lysis Buffer, США), инкубировали 15 мин. при комнатной температуре в защищенном от света месте. После центрифугирования (400× g, 5 мин) к супернатанту добавляли PBS и снова центрифугировали (400× g, 5 мин). Осадок ресуспендировали в PBS и использовали для последующего анализа. Исследование проводили на цитофлуориметре BD FACS Canto II (США).

Экстракцию и выявление РНК SARS-CoV-2 из образцов тканей плаценты проводили методом обратной транскрипции полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов ДНК-технология (Россия). Детекцию сигнала осуществляли на приборе ДТ-96 (Россия) в строгом соответствии с инструкцией от производителя. Исследование мазков из носоглотки для всех новорожденных от матерей с перенесенной COVID-19 проводилось методом ОТ-ПЦР в течение 48 часов после родов.

Статистический анализ осуществляли при использовании стандартного пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics 23.0 (США). Количественные показатели представлены как медиана (Me) и межквартильный размах (Q1; Q3), категориальные признаки – в виде абсолютных значений и частот (%). При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения признака или U-критерий Манна-Уитни, когда распределение не соответствовало закону нормального распределения. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10, использовался критерий с поправкой

χ^2 Йейтса. Анализ относительных рисков (ОР) проводился с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ДИ). Оценку 95% ДИ для частот и долей осуществляли методом с поправкой на непрерывность, при подсчете использовался калькулятор, предложенный порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (The Confidence Interval of a Proportion, <http://vassarstats.net/>). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ основных демографических данных показал, что возраст женщин на момент исследования в основной группе составил 23,0 (20,0; 32,0) года, в контрольной группе – 27,5 (22,5; 32,0) лет, что статистически не значимо ($p = 0,420$). Различий между группами по месту проживания (город) и семейному положению (замужем) выявлено не было ($p > 0,05$). При сравнении антропометрического показателя – индекса массы тела (ИМТ) значимых различий между группами также выявлено не было ($p = 0,577$). В основной группе ИМТ составил 26,00 (23,0; 31,0) кг/м², в контрольной группе – 25,0 (22,1; 31,3) кг/м².

Результаты оценки уровня экспрессии CD68 на макрофагах плаценты в основной и контрольной группах, выполненной методом проточной цитофлуорометрии, представлены на рисунке 1. В образцах плаценты от женщин основной группы количество CD68-позитивных макрофагов было в 4,11 раза больше (80,8 (78,2; 83,5)%; $p < 0,0001$) чем в контрольной группе (19,6 (17,2; 21,8)%), что, по нашему мнению, может быть связано с риском внутриутробной инфекции. Однако при исследовании образцов тканей плаценты и мазков носоглотки новорожденных основной группы РНК SARS-CoV-2 выявлено не было. Мы считаем, что одной из причин является большая длительность периода от начала заболевания до времени взятия образца в момент родоразрешения, которая составила в среднем 6 недель. По данным авторов, инфицирование беременных непосредственно перед родами повышает риск вертикальной передачи инфекции плоду [12]. В работе S.Sulistyowati и соавторов продемонстрирована связь COVID-19 на сроке 37-38 недель беременности с развитием внутриутробной инфекции. Ими также отмечена интенсивная иммуногистохимическая реакция на CD68 в макрофагах в плацентах от женщин с COVID-19, что согласуется с нашими результатами. Возможно, что мононуклеарные клетки, экспрессирующие CD68, при их преобразовании в макрофаги способствуют развитию воспаления и нарушению структуры плаценты. Как показывают исследования, морфологические изменения в плаценте, несвязанные с прямым действием инфекции, определяются наличием признаков выраженной материнской сосудистой мальперфузии в виде тромбоза межворсинчатого пространства с массивными отложениями фибрина, круп-

ных гематом и инфарктов, многочисленных обширных зон фибриноидной агглютинации ворсин и воспалительной реакции [4, 5]. При этом авторы заявляют об отсутствии выявления стандартными методами вирусной РНК в тканях плаценты, легких плода и носоглотке матери. В исследовании, выполненном Schwartz D.A. и соавт., сообщается, что инфицирование плаценты SARS-CoV-2 сопровождается развитием интервилл-уита, при котором выявляется положительная реакция клеток на CD68 [13]. Также показано, что моноциты/макрофаги, экспрессирующие CD68, могут быть переносчиками вируса в плаценте и маркерами патологических ее изменений [14]. Следовательно, COVID-19 во время беременности вызывает повреждение и структурные изменения в плаценте, что может быть связано с увеличением экспрессии CD68-позитивных макрофагов.

Результаты нашего гистологического исследования плацент от женщин основной группы представлены на рисунке 2. Наиболее часто в материнской и плодовой частях плаценты отмечались признаки воспаления, характеризующиеся развитием децидуита (инфильтрация децидуальной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками) (рис. 2А), виллита (смешанная инфильтрация стромы промежуточных и терминальных ворсин лимфоцитами, макрофагами и единичными плазматическими клетками) и интервилл-уита (лимфогистиоцитарная инфильтрация межворсинчатого пространства) (рис. 2Б). Также выявлялся воспалительный процесс в стенке сосудов хориона (рис. 2В).

Увеличение количества клеток хронического воспаления вокруг сосудов плацентарной площадки было ассоциировано с формированием материнской и плодовой мальперфузии за счет неполной гестационной перестройки спиральных артерий и развития децидуальной васкулопатии (рис. 2Г), а также ускоренного созревания ворсин (рис. 2Д), что могло свидетельствовать о гипоксическом повреждении плаценты, вызывающем развитие дисфункции и плацентарной недостаточности. В таких плацентах достаточно часто выявлялись участки отложения периворсинкового фибрина и агглютинации ворсин, нарушающих основной обмен между матерью и плодом (рис. 2Б, 2Д). Обращало внимание увеличение количества синцитиальных узелков с пикнотизированными ядрами в эпителии (рис. 2В, 2Д). Нередко эти структуры формировали мостики, связывающие между собой ворсины, что ограничивало их размещение в пространстве. Наличие плотно расположенных пикнотизированных ядер, вероятно, было связано с напряженностью механизмов компенсации плацентарной недостаточности. Также встречались участки расширения межворсинчатого пространства со скоплениями форменных элементов крови (рис. 2 В, 2Д). В некоторых случаях выявлялись обширные тромбы в хориальной пластинке (рис. 2Е) и признаки некроза стромы ворсин (рис. 2Ж). В крупных сосудах стволовых вор-

син наблюдались признаки васкулита с фиброзом стенок артерий, облитерацией и стенозом просвета (рис. 23). Венозные сосуды были расширены, что свидетельствовало о циркуляторных нарушениях.

В таблице 1 представлены исходы беременности в основной и контрольной группах. Роды в срок произошли у всех исследуемых женщин контрольной группы и у 90,9% – в основной группе. Гестационный срок на момент родов в основной группе не имел отличий от контрольной группы и составил 39,00 (38,00; 40,00) недель и 39,00 (39,00; 40,00) недель ($p=0,166$), соответственно. Срок беременности на момент заболевания в основной группе – 33,00 (32,00; 35,00) недель. Родоразрешались через естественные родовые пути (ЕРП) все женщины в контрольной группе и 84,8% женщин в основной группе ($p<0,001$). Путем операции

кесарево сечение (КС) – 15,2% женщин в основной группе. Показаниями к операции КС были плановые: несоответствие размеров таза размерам головки плода, рубец на матке после операции кесарева сечения и незрелая шейка матки, тазовое предлежание плода с предполагаемой массой более 3600 грамм и предлежание плаценты. ПРПО (О42) был у 30,3% женщин в основной группе, что выше, чем контрольной группе – 6,7% (ОР=4,29; 95% ДИ: 1,97-9,30), ПР (О60.1) – у 9,1% женщин в основной группе. Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) (О36.5) диагностировалась у всех беременных в основной группе (ОР=2,33; 95% ДИ: 1,86-2,91), из них субкомпенсированная форма – у 12,1%. Задержка роста плода (ЗРП) в основной группе выявлена у 27,3% беременных. В контрольной группе ХПН встречалась у 43,3% беременных.

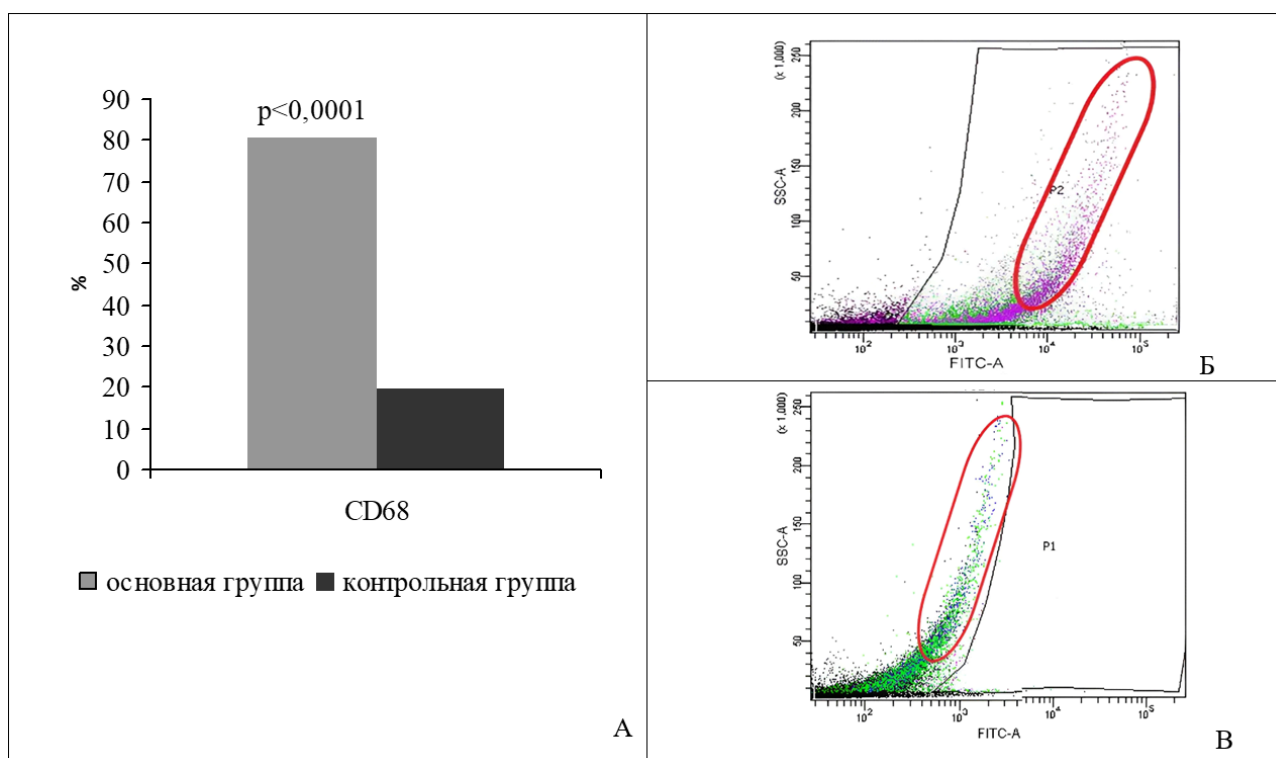


Рис. 1. Выявление популяции макрофагов плаценты методом проточной цитофлуорометрии с использованием моноклональных антител к CD68. А – сравнительный анализ распределения уровней экспрессии CD68 на макрофагах плаценты в исследуемых группах (%); гистограммы распределения пула CD68-позитивных макрофагов в основной (Б) и контрольной группах (В).

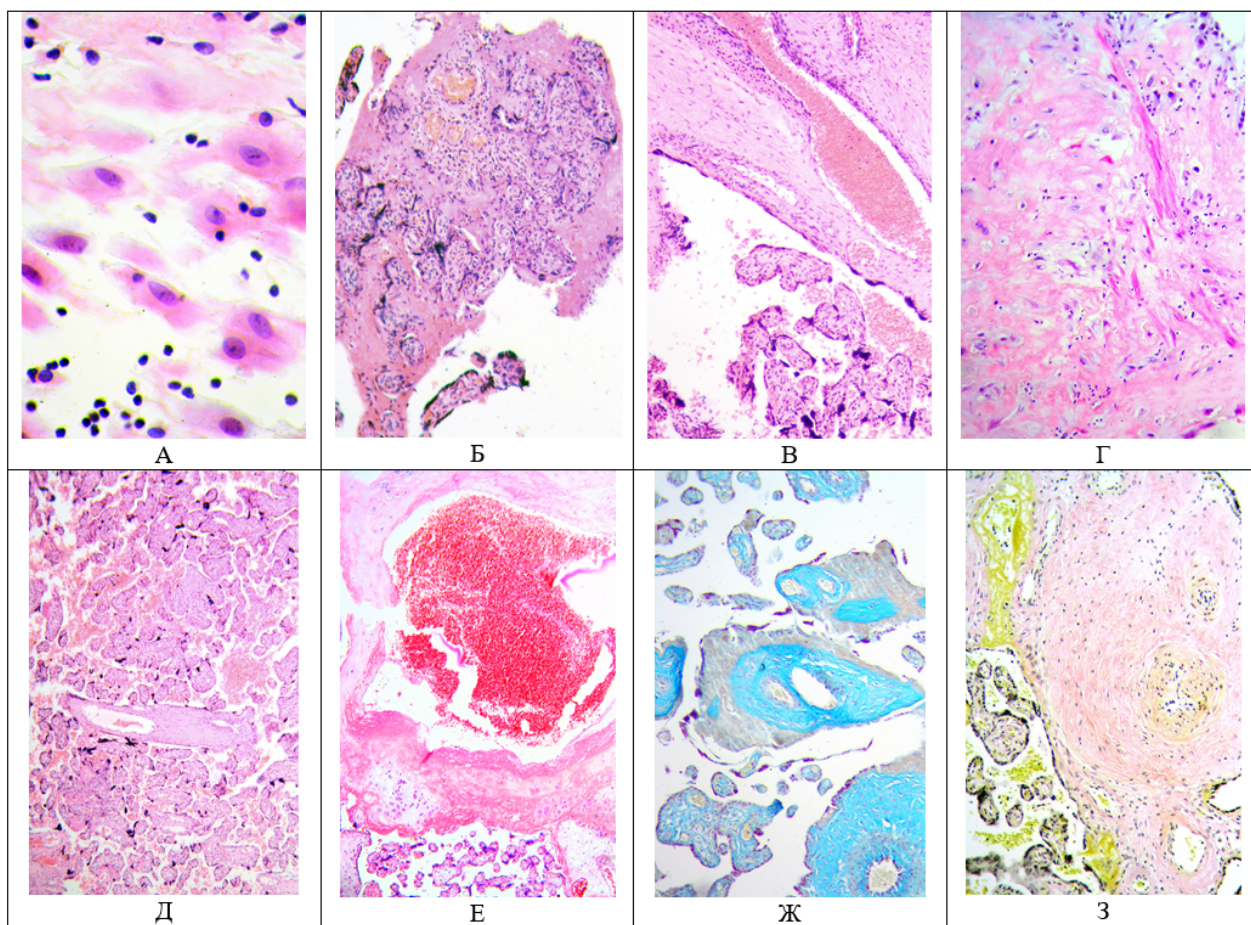


Рис. 2. Гистопатологические особенности плаценты от женщин основной группы: А – инфильтрация базальной децидуальной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками (децидуит). Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 400$. Б – инфильтрация стромы промежуточных и терминальных ворсин лимфоцитами, макрофагами и единичными плазматическими клетками (виллит), лимфогистиоцитарная инфильтрация межворсинчатого пространства (интервиллузит). Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. В – инфильтрация сосудистой стенки. Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. Г – неполная гестационная перестройка спиральных артерий, децидуальная васкулопатия. Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. Д – ускоренное созревание ворсин, периворсинковый фибрин и агглютинация ворсин, увеличение количества синцитиальных узелков. Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. Е – тромб в хориальной пластинке. Гематоксилин и эозин, увеличение $\times 150$. Ж – некроз стромы ворсин. Альциановый синий, увеличение $\times 150$. З – фиброз стенок артерий, облитерация и стеноз просвета. Ван Гизон, увеличение $\times 150$

Таблица 1

Осложнения и исходы беременности у женщин исследуемых групп

Характеристики	Основная группа		Контрольная группа		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
ХПН субкомпенсированная форма	33 5	100 12,1	13 -	43,3 -	76,95	p<0,001
ЗРП	10	27,3	-	-		
ЕРП	28	84,8	30	100	144,37	p<0,001
КС	5	15,1	-	-		
ПР	3	9,1	-	-		
ПРПО	10	30,3	2	6,7	16,05	p<0,001

Примечание: здесь и далее: p – значимость различий между основной и контрольной группами.

Все исследуемые женщины родоразрешились живыми детьми. В контрольной группе 100% новорожденных были доношенными, в основной группе – 9,1% недоношенных детей, рожденных на сроке 35-36 недель беременности. Медиана массы тела всех новорожденных при рождении значимо не различалась в основной и контрольной группах ($p=0,768$) (табл. 2). Масса тела недоношенных детей от матерей основной

группы составила 2195,0 (1920,0; 2537,0) г. Сравнение медианных значений шкалы Апгар на первой минуте не выявило различий между исследуемыми группами ($p=0,628$), тогда как на пятой минуте показатели в основной группе были ниже, чем в контрольной группе ($p=0,007$). У недоношенных новорожденных медиана значений шкалы Апгар на первой минуте составила 5,0 (5,0; 6,0), на пятой минуте – 7,0 (6,0; 7,0).

Таблица 2

Масса тела и оценка по шкале Апгар у новорожденных от матерей исследуемых групп

Характеристики	Основная группа	Контрольная группа	p
Масса тела, г.	3295,0 (2817,0; 3737,0)	3200,0 (3040,0; 4000,0)	$p=0,768$
Оценка по шкале Апгар			
1 минута	8,0 (8,0; 9,0)	8,0 (8,0; 9,0)	$p=0,628$
5 минута	9,0 (8,0; 9,0)	9,0 (9,0; 10,0)	$p=0,007$

При оценке состояния новорождённых в основной группе были выявлены следующие осложнения: умеренная асфиксия – в одном случае, церебральная ишемия головного мозга (P91.0) – в 7 (21,2%) и синдром дыхательных расстройств – в 6 (18,2%), что соотносилось с более ранними нашими работами и исследованиями других авторов [15, 16].

Заключение

Обобщая полученные результаты можно заключить, что среднетяжелое течение COVID-19 в третьем триместре беременности, может вызывать структурные изменения в плаценте, которые, по-нашему мнению, являются как проявлением компенсаторно-приспособительных реакций, так и следствием воспалительного процесса, поддерживаемого макрофагами, экспрессирующими CD68. Несмотря на то, что внутриутробная инфекция SARS-CoV-2 нами не была подтверждена, имелись специфические морфологические признаки вирусного поражения материнской и плодовой частей плаценты, которые проявлялись в виде децидуита, виллита и интервиллиту. Циркуляторные нарушения характеризовались развитием децидуальной васкулопатии, ускоренным созреванием ворсин, отложением периворсинкового фибрина и агрегацией ворсин, уве-

личением количества синцитиальных узелков и тромбов, некрозом ворсин. Прослеживалась связь между выявленными структурными изменениями плаценты и развитием акушерских и неонатальных осложнений. Безусловно, что проблема повреждения плаценты при COVID-19 требует продолжения исследований. Наши исследования носят предварительный характер. Необходимо провести морфометрический анализ и иммуногистохимические исследования, подтверждающие влияние CD68 макрофагов на развитие структурных нарушений в плаценте, а также установить связь с клиническим течением инфекции 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

- Engjom H., Aabakke A.J.M., Klungsøyr K., Svanvik T., Äyräs O., Jonasdottir E., Thurn L., Jones E., Pettersson K., Nyfløt L.T., Al-Zirqi I., Vangen S., Júlíusson P.B., Källén K., Gissler M., Krebs L. COVID-19 in pregnancy-characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital because of SARS-CoV-2 infection in the Nordic countries // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2021. Vol.100, Iss.9. P.1611–1619. <https://doi.org/10.1111/aogs.14160>
- Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J., Benachi A., De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // Nat. Commun. 2020. Vol.11, Iss.1. Article number:3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
- Ko J.Y., DeSisto C.L., Simeone R.M., Ellington S., Galang R.R., Oduyebo T., Gilboa S.M., Lavery A.M., Gundlapalli A.V., Shapiro-Mendoza C.K. Adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness among us delivery hospitalizations with and without a coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnosis // Clin. Infect. Dis. 2021. Vol.73,

Suppl.1. P.S24–S31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab344>

4. Alamar I., Abu-Arja M.H., Heyman T., Roberts D.J., Desai N., Narula P., Dygulska B. A Possible case of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a newborn with positive placental in situ hybridization of SARS-CoV-2 RNA // *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020. Vol.9, Iss.5. P.636–639. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa109>

5. Мальгина Г.Б., Гришкина А.А., Дьякова М.М., Бычкова С.В., Чистякова Г.Н., Пепеляева Н.А., Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Пестряева Л.А. Тромбоз сосудов плаценты как причина антенатальной гибели плода у беременных с новой коронавирусной инфекцией // *Акушерство и гинекология.* 2022. №5. С.162–170. EDN:VVSTLR. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.162-170>

6. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A.H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint // *J. Reprod. Immunol.* 2020. Vol.139. Article number:103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>

7. Kotlyar A.M., Grechukhina O., Chen A., Popkhadze S., Grimshaw A., Tal O., Taylor H.S., Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021. Vol.224, Iss.1. P.35–53.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>

8. Becker J., Qiu D., Baron W., Wilting J. Immunofluorescence studies on the expression of the SARS-CoV-2 receptors in human term placenta // *Cells Tissues Organs.* 2023. Vol.212, Iss.2. P.138–146. <https://doi.org/10.1159/000521436>

9. Malinowski A.K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations // *Reprod. Biol.* 2020. Vol.20, Iss.4. P.568–572. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.10.005>

10. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A., Waldvogel S., Schulzke S.M., Hösli I., Bruder E. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion // *Pathobiology.* 2021. Vol.88, Iss.1. P.69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>

11. Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982. 304 с.

12. Sulistyowati S., Anggraini N.W.P., Yuliantara E.E., Bachnas M.A., Setiyawati D. Placental CD68 expression of pregnant women with COVID-19 as a marker of vertical transmission // *TMJ.* 2022. Vol.45, Iss.6. P.6731–6742.

13. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2 // *Viruses.* 2020. Vol.12, Iss.11. Article number:1308. <https://doi.org/10.3390/v12111308>

14. Facchetti F., Bugatti M., Drera E., Tripodo C., Sartori E., Cancila V., Papaccio M., Castellani R., Casola S., Boniotti M.B., Cavadini P., Lavazza A. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta // *EBioMedicine.* 2020. Vol.59. Article number:102951. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951>

15. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривошекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В., Ничкало 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>

16. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Филиппов О.С., Конышева О.В., Харченко Э.И., Фаттахова Д.Н. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Исходы родов у женщин с COVID-19 и без COVID-19 в период пандемии (данные акушерского отделения ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ») // *Проблемы репродукции.* 2021. Т.27, №3(2). С.15–22. EDN: CPEGER. <https://doi.org/10.17116/repro20212703215>

REFERENCES

1. Engjom H., Aabakke A.J.M., Klungsøyr K., Svanvik T., Äyräs O., Jonasdottir E., Thurn L., Jones E., Pettersson K., Nyfløt L.T., Al-Zirqi I., Vangen S., Júlíusson P. B., Källén K., Gissler M., Krebs L. COVID-19 in pregnancy-characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital because of SARS-CoV-2 infection in the Nordic countries. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021; 100(9):1611–1619. <https://doi.org/10.1111/aogs.14160>

2. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J., Benachi A., De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

3. Ko J.Y., DeSisto C.L., Simeone R.M., Ellington S., Galang R.R., Oduyebo T., Gilboa S.M., Lavery A.M., Gundlapalli A.V., Shapiro-Mendoza C.K. Adverse pregnancy outcomes, maternal complications, and severe illness among us delivery hospitalizations with and without a coronavirus disease 2019 (COVID-19) diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73(Suppl. 1):S24–S31. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab344>

4. Alamar I., Abu-Arja M.H., Heyman T., Roberts D.J., Desai N., Narula P., Dygulska B. A possible case of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a newborn with positive placental in situ hybridization of SARS-CoV-2 RNA. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020; 9(5):636–639. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa109>

5. Malgina G.B., Grishkina A.A., Dyakova M.M., Bychkova S.V., Chistyakova G.N., Pepelyaeva N.A., Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Pestryaeva L.A. Placental vessel thrombosis as a cause of antenatal fetal death in pregnant women with novel coronavirus infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2022; 5:162–170 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.5.162-170>
6. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A.H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. *J. Reprod Immunol.* 2020; 139:103122. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2020.103122>
7. Kotlyar A.M., Grechukhina O., Chen A., Popkhadze S., Grimshaw A., Tal O., Taylor H.S., Tal R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 224(1):35–53.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>
8. Becker J., Qiu D., Baron W., Wilting J. Immunofluorescence studies on the expression of the SARS-CoV-2 receptors in human term placenta. *Cells Tissues Organs* 2023; 212(2):138–146. <https://doi.org/10.1159/000521436>
9. Malinowski A.K., Noureldin A., Othman M. COVID-19 susceptibility in pregnancy: Immune/inflammatory considerations, the role of placental ACE-2 and research considerations. *Reprod. Biol.* 2020; 20(4):568–572. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.10.005>
10. Menter T., Mertz K.D., Jiang S., Chen H., Monod C., Tzankov A., Waldvogel S., Schulzke S.M., Hösli I., Bruder E. Placental pathology findings during and after SARS-CoV-2 infection: features of villitis and malperfusion. *Pathobiology* 2021; 88(1):69–77. <https://doi.org/10.1159/000511324>
11. Volkova O.V., Eleckij J.K. [Fundamentals of histology with histological techniques]. Moscow: Medicina; 1982 (in Russian).
12. Sulistyowati S., Anggraini N.W.P., Yuliantara E.E., Bachnas M.A., Setiyawati D. Placental CD68 expression of pregnant women with COVID-19 as a marker of vertical transmission. *TMJ* 2022; 45(6):6731–6742.
13. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. *Viruses* 2020; 12(11):1308. <https://doi.org/10.3390/v12111308>
14. Facchetti F., Bugatti M., Drera E., Tripodo C., Sartori E., Cancila V., Papaccio M., Castellani R., Casola S., Boniotti M.B., Cavadini P., Lavazza A. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine* 2020; 59:102951. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951>
15. Zhukovets I.V., Andrievskaya I.A., Krivoshechekova N.A., Smirnova N.A., Petrova K.K., Kharchenko M.V., Nikachalo D.A. First effects of the COVID-19 pandemic: pregnancy complications, newborn health and expected reproductive losses. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:77–85 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-77-85>
16. Adamyan L.V., Vechorko V.I., Filippov O.S., Konyshova O.V., Kharchenko E.I., Fattahova D.N. Novel coronavirus infection (COVID-19). Labor outcomes for women with and without COVID-19 during a pandemic (data of the obstetric department of the Filatov City Clinical Hospital No. 15). *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction* 2021; 27(3-2):15–22 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20212703215>

Информация об авторах:

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

Карен Саргисович Лязгян, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

Author information:

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: irina-andrievskaja@rambler.ru

Karen S. Lyazgiyan, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

Поступила 01.08.2024
Принята к печати 15.08.2024

Received August 01, 2024
Accepted August 15, 2024

УДК 618.39-021.3(577.152.199.2+577.217.53)]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-100-106

ЦИКЛООКСИГЕНАЗА 2 И ПРОСТАГЛАНДИН E2 В ГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко

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

РЕЗЮМЕ. Простагландины (ПГ), регулируемые циклооксигеназой (ЦОГ) 2, играют значительную роль в формировании плацентарных нарушений при патологическом течении беременности. Анализ современной литературы показал отсутствие данных, доказывающих вовлечение ПГ в патогенез ранних самопроизвольных выкидышей при цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции. **Цель.** Изучить содержание циклооксигеназы (ЦОГ)-2 и ПГ E2 в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель. **Материалы и методы.** Обследовано 70 пациенток с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель, у 36 из которых беременность протекала на фоне угрозы самопроизвольного выкидыша (основная группа), у 34 женщин признаки угрозы самопроизвольного выкидыша отсутствовали (группа сравнения). ЦМВ инфекцию диагностировали по наличию антител класса М и G методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. Методом ИФА в лизате мононуклеарных клеток определяли содержание ЦОГ-2, используя тест-системы «Assay Desings COX-2» (США), в сыворотке крови – концентрацию ПГ E2 с помощью наборов фирмы «Cloud-Clone Corp.» (США). **Результаты.** У женщин с обострением ЦМВ инфекции, ассоциированной с самопроизвольным выкидышем на сроке 7-8 недель, установлены повышенные концентрации ЦОГ-2 ($23,0 \pm 2,20$ нг/мл) и ПГ E2 ($850,10 \pm 35,0$ пг/мл, $p < 0,001$) в сравнении с показателями у беременных без угрозы самопроизвольного выкидыша: $12,75 \pm 1,35$ нг/мл и $42,0 \pm 2,80$ пг/мл, соответственно. **Заключение.** Результаты проведенного исследования позволили определить важное значение высокой концентрации ЦОГ-2 и ПГ E2 в патогенезе невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель. Оценку показателей ЦОГ-2 и ПГ E2 целесообразно использовать в качестве предиктора угрозы невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, невынашивание беременности, циклооксигеназа 2, простагландин E2.

CYCLOOXYGENASE 2 AND PROSTAGLANDIN E2 IN THE GENESIS OF PREGNANCY LOSS IN CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko

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

SUMMARY. Prostaglandins (PGs), regulated by cyclooxygenase (COX) 2, play a significant role in the development of placental disorders in pathological pregnancy. A review of current literature reveals a lack of evidence demonstrating the involvement of PGs in the pathogenesis of early spontaneous miscarriages associated with cytomegalovirus (CMV) infection. The aim of this study was to investigate the levels of COX-2 and PG E2 in peripheral blood and determine their significance in predicting pregnancy loss during exacerbation of CMV infection at 7-8 weeks gestation. **Materials and**

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, 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., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н. Циклооксигеназа 2 и простагландин E2 в генезе невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.100–106. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-100-106

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Cyclooxygenase 2 and prostaglandin E2 in the genesis of pregnancy loss in cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):100–106 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-100-106

methods. The study involved 70 patients experiencing an exacerbation of chronic CMV infection at 7-8 weeks of gestation, with 36 patients presenting with a threatened miscarriage (main group) and 34 patients without signs of threatened miscarriage (comparison group). CMV infection was diagnosed based on the presence of M and G class antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), as well as CMV DNA detected by polymerase chain reaction. COX-2 levels in mononuclear cell lysates were determined using the "Assay Designs, COX-2" (USA) test systems, and PG E2 concentrations in blood serum were measured using "Cloud-Clone Corp." (USA) kits. **Results.** Women with exacerbated CMV infection associated with spontaneous miscarriage at 7-8 weeks of gestation exhibited elevated concentrations of COX-2 (23.0 ± 2.20 ng/mL) and PG E2 (850.10 ± 35.0 pg/mL, $p < 0.001$) compared to pregnant women without threatened miscarriage (12.75 ± 1.35 ng/mL and 42.0 ± 2.80 pg/mL, respectively). **Conclusion.** The findings of this study underscore the significant role of elevated COX-2 and PG E2 concentrations in the pathogenesis of pregnancy loss during exacerbation of CMV infection at 7-8 weeks of gestation. The assessment of COX-2 and PG E2 levels should be considered as a predictive measure for the risk of pregnancy loss during exacerbation of CMV infection.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy loss, cyclooxygenase 2, prostaglandin E2.

Невынашивание беременности в настоящее время остается одной из самых актуальных и сложных проблем современного акушерства, несмотря на многочисленные исследования в данной области [1, 2]. Этиология невынашивания разнообразна и зависит от многих причин [3, 4]. Наиболее частыми из них, по мнению большинства авторов, являются гормональные нарушения, хронические воспалительные процессы в эндометрии, персистирующие вирусные инфекции, в том числе цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция [5, 6]. Однако для механизма прерывания беременности независимо от причины, его вызвавшей, характерен ряд процессов с участием многих биологически активных веществ, в том числе простагландинов (ПГ), обладающих выраженным вазопрессорным и миотоническим действием.

Простагландины имеют особое значение в репродуктивной системе, так как спектр их действия весьма широк [7]. Они играют важную роль в имплантации, модулируя основные процессы во время инвазии трофобласта [8], способствуют росту и развитию blastocysts, ремоделированию внеклеточного матрикса [9]. Биосинтез ПГ регулируется циклооксигеназой (ЦОГ)-2 [10]. ЦОГ-2 и ПГ E2 контролируют процесс ангиогенеза путем повышения продукции эндотелиального фактора роста [11, 12], ангиопоэтина 1 и 2 [13]. Помимо этого, ПГ E2 опосредует действие половых стероидов на экспрессию эндотелиального фактора роста и ангиопоэтина, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и ангиогенезу во время имплантации и децидуализации, соответственно [14]. Вышеперечисленные свойства, обуславливают значимость ЦОГ-2 и ПГ E2 в процессах ангиогенеза и инвазии трофобласта, которые играют решающее значение для успешной плацентации и дальнейшего развития беременности. Повышение ферментативной активности ЦОГ-2, сопряженное с обострением ЦМВ инфекции [15] и, как следствие, продукции ПГ E2 [16], способно отрицательно сказаться на процессах ангиогенеза и инвазии цитотрофобласта. Дисфункция процессов ангиогенеза и цитотрофобластической инвазии могут рассматриваться как ключевые патофизиологические факторы, определяющих развитие гестационных осложнений, в

том числе невынашивания беременности. Цель исследования: изучить содержание ЦОГ-2 и ПГ E2 в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель.

Материалы и методы исследования

Обследовано 70 пациенток с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель, у 36 из которых беременность протекала на фоне угрозы самопроизвольного выкидыша (основная группа), у 34 женщин признаки угрозы самопроизвольного выкидыша отсутствовали (группа сравнения). Среднее значение срока гестации составило $7,25 \pm 0,70$ и $7,70 \pm 0,65$ недель, соответственно, для основной группы и группы сравнения. В возрастных показателях исследуемых групп отличий не выявлено – средний возраст пациенток основной группы был: $25,82 \pm 7,82$ года, в группе сравнения – $26,86 \pm 7,20$ года. Обследование беременных женщин и набор материала проводился в гинекологическом отделении и женской консультации №2 ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Формирование групп исследования, измерение биохимических показателей, анализ медицинских карт пациенток осуществлялся в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД. Выполнение научного исследования было утверждено Этическим комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД и проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г., а также нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в РФ», утвержденных Приказом №200 от 01.04.2016 МЗ РФ.

Критерии включения пациенток в основную группу: подтвержденное лабораторными данными обострение ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст женщин от 18 до 34 лет, признаки угрозы невынашивания беременности

(боль в нижней части живота, кровянистые выделения из половых путей). Критерии включения беременных в группу сравнения: срок гестации 7-8 недель, обострение ЦМВ инфекции, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст 18-34 года. Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ инфекция, наличие острых воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации, тяжелой соматической и акушерской патологии, а также других инфекций, в том числе: герпес 1 и 2 типа, грипп, COVID-19 и т.д., возраст менее 18 и более 34 лет.

Клинический диагноз первичной ЦМВ инфекции устанавливали по наличию в периферической крови антител IgM к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности <50%), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; реактивацию ЦМВ инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки. Наличие антител IgM и IgG к ЦМВ, индекс авидности устанавливали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) с применением наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия). Методом ИФА в лизате мононуклеарных клеток определяли содержание ЦОГ-2, используя тест-системы «Assay Desings COX-2» (США), в сыворотке крови – концентрацию ПГ E2 с помощью наборов фирмы «Cloud-Clone Corp.» (США), согласно протоколам производителя. Лизат клеток готовили с применением лизирующего буфера «RIPA Lysis Buffer (Strong)» фирмы «Elabscience» (Китай) в соответствии с протоколом производителя.

Математическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Проверка выборок на нормальность проводилась методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Данные представлены как среднее значение (M) ± средняя ошибка (m). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, для сравнения независимых групп использовали t-критерий Стьюдента. В качестве критического уровня значимости принимали $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Дискриминантный анализ проводился с использованием методов математического моделирования и описательной статистики.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ содержания ЦОГ-2 в лизате мононуклеарных клеток показал статистически значимо более высокие уровни данного фермента в основной группе ($23,0 \pm 2,20$ нг/мл) по сравнению с ана-

логичным показателем группы сравнения ($12,75 \pm 1,35$ нг/мл, $p < 0,001$). Причиной высокого содержания ЦОГ-2 у женщин основной группы могла служить активация процессов перекисного окисления липидов с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты и развитием оксидативного стресса, инициирующего индукцию ЦОГ-2 и синтез ПГ [15]. Действительно, при исследовании у женщин основной группы были обнаружены более высокие показатели концентрации ПГ E2 ($850,10 \pm 35,0$ пг/мл) по сравнению с группой сравнения ($42,0 \pm 2,80$ пг/мл, $p < 0,001$). Обострение ЦМВ инфекции в период гестации ассоциировано с высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухолей α [17], которые, через ЦОГ-2 стимулируют продуцирование ПГ и инициируют хемотаксис нейтрофилов, способствуя синтезу и высвобождению медиаторов деградации внеклеточного матрикса – металлопротеиназ. Кроме того, ПГ стимулируют сокращение матки, в то время как металлопротеазы вызывают созревание шейки матки и разрыв хориоамниотических мембран [18]. ПГ, продуцируемые в амнионе, как правило, инактивируются простагландиндегидрогеназой, высвобождаемой хорионической тканью, тем самым предотвращая попадание ПГ в миометрий и вызывая сокращения матки. Однако различного рода инфекции ингибируют активность простагландиндегидрогеназы, позволяя ПГ достигать миометрия и вызывать преждевременные сокращения [19, 20].

Выявленные изменения изучаемых параметров, по нашему мнению, могут нарушать процессы ангиогенеза и цитотрофобластической инвазии, поддерживаемых ЦОГ-2 и ПГ E2, определяющих нарушение формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла, что соотносилось с характером течения беременности. У всех пациенток основной группы наблюдались клинические признаки угрозы прерывания беременности (боль в нижней части живота, кровянистые выделения из половых путей).

Следовательно, можно предположить, что причиной угрозы прерывания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель могла быть высокая активность ЦОГ-2 и избыточная продукция ПГ E2, которые регулируют важнейшие физиологические процессы во время беременности.

Оценка достоверности проводимого исследования была реализована с помощью статистической обработки исходных выборок, формируемых в рамках сбора специфических лабораторных данных. Для анализа выбранных оценочных критериев определялся прогностический индекс (ПИ) по формуле, разработанной с использованием метода дискриминантного анализа: $ПИ = -44,28 - 5,395 \times ЦОГ-2 + 0,315 \times ПГ E2$; где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой (+99,364). При ПИ равном или большем граничного значения можно прогнозировать угрозу невы-

нашивания беременности на сроке 7-8 недель на фоне обострения ЦМВ инфекции. ПИ меньшее граничного значения указывает на отсутствие такой угрозы в этот период беременности.

Примеры конкретной реализации формулы прогнозирования невынашивания беременности

Пример 1. Пациентка Д., 32 л., на сроке 7 недель беременности госпитализирована в стационар гинекологического отделения ГАУЗ Амурской области «Городская клиническая больница» (г. Благовещенск) с жалобами на тянущие боли в нижней части живота, слизисто-сукровичные выделения из половых путей. При обследовании были определены показатели содержания ЦОГ-2, ПГ Е2. Иммуноферментным методом анализа выявлены антитела IgM к ЦМВ, индекс avidности – 95%. По данным ультразвукового исследования в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 6 недель 6 дней. Сердцебиение эмбриона регистрируется. Выявлен гипертонус матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона). Диагноз: беременность 7-8 недель. Угрожающий самопроизвольный выкидыш. Реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции, стадия обострения. При лабораторном исследовании крови получены следующие показатели: содержание ЦОГ-2 в лизате мононуклеарных клеток – 23,8 нг/мл, концентрация ПГ Е2 в сыворотке крови – 868,0 пг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил 100,74, что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи с чем, пациентка отнесена в группу риска по реализации невынашивания беременности на сроке 7-8 недель. Проводилась сохраняющая терапия, однако на третий день нахождения в стационаре усилились боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Выставлен диагноз самопроизвольный выкидыш в ходу при сроке 7 недель беременности.

Пример 2. Больная А., 24 л., находилась на приеме у перинатолога в женской консультации №2 Городской клинической больницы (г. Благовещенск). При обследовании определены показатели содержания ЦОГ-2, ПГ Е2. По ИФА выявлены антитела IgM к ЦМВ, индекс avidности – 92%. Диагноз: Беременность 8 недель. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, стадия обострения. По данным ультразвукового исследования: в полости матки имеется эмбрион, соответствующий 8 недельной беременности. Сердцебиение

эмбриона регистрируется. Внутренний зев сомкнут. Диагноз: Беременность 8 недель. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, стадия обострения. При лабораторном исследовании крови получены следующие показатели: содержание ЦОГ-2 в лизате мононуклеарных клеток – 12,75 нг/мл, концентрация ПГ Е2 в сыворотке крови – 42,0 пг/мл. Прогностический индекс, рассчитанный по формуле, составил -99,84, что позволило прогнозировать отсутствие риска угрозы невынашивания беременности.

Приведенные примеры наглядно показали точность прогнозирования невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель. В дальнейшем была проведена проверка работоспособности формулы на независимой выборке женщин (n=50) с обострением ЦМВ инфекции. Правильный прогноз определялся в 85% случаев, что подтверждало высокую эффективность представленной формулы.

Таким образом, для оценки риска развития невынашивания беременности у женщин с обострением ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель возможно использовать разработанную формулу, включающую концентрацию ЦОГ-2 и ПГ Е2, что позволит своевременно выявлять группы риска и реализовывать необходимые лечебно-профилактические мероприятия по предупреждению угрозы прерывания ранних сроков.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволили определить важное значение высокой концентрации ЦОГ-2 и ПГ Е2 в патогенезе невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 7-8 недель. Оценку показателей ЦОГ-2 и ПГ Е2 целесообразно использовать в качестве предиктора угрозы невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции.

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. Нигаметзянова Г.Р. Неразвивающаяся беременность // Лечение и профилактика. 2017. № 2(22). С.47–55. EDN: ZFAOLT.
2. Петров Ю.А., Арндт И.Г., Бахтина А.С. Иммунологические аспекты невынашивания беременности // Главный врач Юга России. 2021. № 1(76). С.38–41. EDN: CPSEMT.
3. Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Углова Н.Д., Шкляр А.Л. Невынашивание беременности // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 1(53). С.3–9. EDN: TNPXCR.
4. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности // Вестник Ива-

новской медицинской академии. 2016. Т. 21, №4. С.37–41. EDN: YJVHRL.

5. Колесниченко А.А., Петров Ю.А. Хронический эндометрит и невынашивание беременности // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. №10-2. С.313–317. EDN: JFVVET.

6. Чистякова Д.С. Гормональная недостаточность яичников и привычное невынашивание беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2008. Т.57, №2. С.100–104. EDN: JRGMVJ.

7. Ишутина Н.А., Андриевская И.А. Простагландины и их роль в ранние периоды эмбрионального развития (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.129–137. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-129-137>

8. Sordelli M.S., Beltrame J.S., Cella M., Gervasi M.G., Perez Martinez S., Burdet J., Zotta E., Franchi A.M., Ribeiro M.L. Interaction between lysophosphatidic acid, prostaglandins and the endocannabinoid system during the window of implantation in the rat uterus // PLoS One. 2012. Vol.7, №9. Article number:e46059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046059>

9. Salleh N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation // Scientific World Journal. 2014. Vol.2014. Article number:968141. <https://doi.org/10.1155/2014/968141>

10. Hu S., Li J, Tong M., Li Q., Chen Y., Lu H., Wang Y., Min L. MicroRNA-144-3p may participate in the pathogenesis of preeclampsia by targeting COX-2 // Mol. Med. Rep. 2019. Vol.19, Iss.6. P.4655–4662. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10150>

11. Wang Y., Zhao A., Lin Q. Role of cyclooxygenase-2 signaling pathway dysfunction in unexplained recurrent spontaneous abortion // Chin. Med. J. (Engl). 2010. Vol.123, Iss.12. P.1543–1547.

12. Wang X., Klein R.D. Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor secretion in prostate cancer cells through EP2 receptor-mediated cAMP pathway // Mol. Carcinog. 2007. Vol.46, Iss.11. P.912–923. <https://doi.org/10.1002/mc.20320>

13. Sales K.J., Jabbour H.N. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium // Reproduction. 2003. Vol.126, Iss.5. P.559–567. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1260559>

14. Matsumoto H., Ma W.G., Daikoku T., Zhao X., Paria B.C., Das S.K., Trzaskos J.M., Dey S.K. Cyclooxygenase-2 differentially directs uterine angiogenesis during implantation in mice // J. Biol. Chem. 2002. Vol.277, №32. P.29260–29267. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203996200>

15. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Герман М.Н. Циклооксигеназа 2 как маркер невынашивания беременности ранних сроков при цитомегаловирусной инфекции // Acta Biomedica Scientifica. 2020. Т.5, №3. С.7–12. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.3.1>

16. Mitreski A., Radeka G. Prostacyclin and hormone levels in patients with symptoms of miscarriage and infection // Med. Pregl. 2002. Vol.55, №9-10. P.371–379. <https://doi.org/10.2298/mpns0210371m>

17. Ишутина Н.А., Дорофиев Н. Н., Андриевская И. А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.55. С.78–81. EDN: TKRVCF.

18. Kyser K.L., Morriss F.H. Jr, Bell E.F., Klein J.M., Dagle J.M. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation // Obstet. Gynecol. 2012. Vol.119, №4. P.795–800. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824b1a03>

19. Кривчик Г.В. Диагностика и прогнозирование внутриутробной инфекции: современные возможности и перспективы // Акушерство и гинекология. 2008. №2. С.10–12. EDN: TJSAQH.

20. Tucker J., McGuire W. Epidemiology of preterm birth // BMJ. 2004. Vol.329, №7467. P.675–678. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7467.675>

REFERENCES

1. Nigametzyanova G.R. [Non-developing pregnancy]. *Lecheniye i profilaktika* 2017; 2(22):47–55 (in Russian).
2. Petrov Yu.A, Arndt I.G., Bakhtina A.S. [Immunological aspects of pregnancy loss]. *Glavnyi vrach yuga Rossii = Glavnyi vrach yuga Russia* 2021; 1(76):38–41 (in Russian).
3. Tkachenko L.V., Kostenko T.I., Uglova N.D., Shklyar A.L. [Miscarriage]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Volgograd state medical university* 2015; 1(53):3–9 (in Russian).
4. Batrak N.V., Malyshkina A.I. [Risk factors for habitual incomplete pregnancy]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Ivanovo state medical academy* 2016; 21(4):37–41 (in Russian).
5. Kolesnichenko A.A., Petrov Yu.A. [Chronic endometritis and miscarriage]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* 2019; 10(2):313–317 (in Russian).
6. Chistyakova D.S. [Ovary insufficiency and recurrent miscarriage]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and women diseases* 2008; 57(2):100–104 (in Russian).
7. Ishutina N.A., Andriyevskaya I.A. [Prostaglandins and their role at early stages of embryonic development (review)]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 80:129–137 (in Russian).

<https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-129-137>

8. Sordelli M.S., Beltrame J.S., Cella M., Gervasi M.G., Perez Martinez S., Burdet J., Zotta E., Franchi A.M., Ribeiro M.L. Interaction between lysophosphatidic acid, prostaglandins and the endocannabinoid system during the window of implantation in the rat uterus. *PLoS One* 2012; (7)9: e46059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046059>

9. Salleh N. Diverse roles of prostaglandins in blastocyst implantation. *Scientific World Journal* 2014; 2014:968141. <https://doi.org/10.1155/2014/968141>

10. Hu S., Li J., Tong M., Li Q., Chen Y., Lu H., Wang Y., Min L. MicroRNA-144-3p may participate in the pathogenesis of preeclampsia by targeting COX-2. *Mol. Med. Rep.* 2019; 19(6):4655–4662. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10150>

11. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., German M.N. [Cyclooxygenase 2 as a marker of early pregnancy loss in cytomegalovirus infection]. *Acta Biomedica Scientifica* 2020; 5(3):7–12 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.3.1>

12. Mitreski A., Radeka G. Prostacyclin and hormone levels in patients with symptoms of miscarriage and infection. *Med. Pregl.* 2002; 55(9-10):371–379. <https://doi.org/10.2298/mpns0210371m>

13. Wang Y., Zhao A., Lin Q. Role of cyclooxygenase-2 signaling pathway dysfunction in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2010; 123(12):1543–1547.

14. Wang X., Klein R.D. Prostaglandin E2 induces vascular endothelial growth factor secretion in prostate cancer cells through EP2 receptor-mediated cAMP pathway. *Mol. Carcinog.* 2007; 46(11):912–923. <https://doi.org/10.1002/mc.20320>

15. Sales K.J., Jabbour H.N. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 2003; 126(5):559–567. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1260559>

16. Matsumoto H., Ma W.G., Daikoku T., Zhao X., Paria B.C., Das S.K., Trzaskos J.M., Dey S.K. Cyclooxygenase-2 differentially directs uterine angiogenesis during implantation in mice. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(32):29260–29267. <https://doi.org/10.1074/jbc.M203996200>

17. Ishutina N.A., Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A. [Malondialdehyde and tumor necrosis factor alpha at cytomegalovirus infection during pregnancy]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2015; 55:78–81 (in Russian).

18. Kyser K.L., Morriss F.H. Jr, Bell E.F., Klein J.M., Dagle J.M. Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119(4):795–800. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31824b1a03>

19. Krivchik G.V. [The diagnosis and prediction of intrauterine infection: current possibilities and prospects]. *Акушерство и гинекология* = *Obstetrics and gynecology* 2008; 2:10–12 (in Russian).

20. Tucker J., McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329(7467):675–678. <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7467.675>

Информация об авторах:

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

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

Инна Викторовна Довжикова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

Author information:

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

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

Inna V. Dovzhikova, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov_kova100@rambler.ru

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

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

*Поступила 04.06.2024
Принята к печати 30.06.2024*

*Received June 04, 2024
Accepted June 30, 2024*

УДК 618.3-06(616-053.31:616.831-005.4)]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-107-111

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Несмотря на известную роль антенатального вирус-ассоциированного повреждения головного мозга в нарушении неврологического статуса новорожденных, на сегодняшний день имеется недостаточно работ, посвященных особенностям клинической картины при ЦМВ инфекции. **Цель:** дать клинико-функциональную характеристику церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Изучались клинико-anamnestические данные, оценка по шкале Апгар, масса тела и индекс резистентности в передней мозговой артерии у 30 новорожденных от матерей с осложненным течением беременности (контрольная группа) и у 70 новорожденных от матерей, перенесших обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности (основная группа), из них 38 – с церебральной ишемией I степени (первая подгруппа) и 32 – с церебральной ишемией II степени (вторая подгруппа). **Результаты.** У новорожденных из первой подгруппы обнаруживались признаки внутриутробной гипоксии, которые характеризовались снижением оценки по шкале Апгар на 1 ($p<0,001$) и 5 минутах ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. Средние значения массы тела также были снижены ($p<0,01$). Изменения нервно-рефлекторного статуса проявлялись гипервозбудимостью и двигательными нарушениями. Показатели индекса резистентности в передней мозговой артерии значимо не различались ($p>0,05$). У новорожденных во второй подгруппе оценка по шкале Апгар на 1 ($p<0,001$) и 5 минутах ($p<0,001$), средневесовые показатели ($p<0,01$ и $p<0,001$) были ниже, чем в контрольной группе и в первой подгруппе. В клинической картине преобладали гипертензионно-гидроцефальный синдром и синдром угнетения, а также в некоторых случаях обнаруживались признаки гипервозбудимости и судорожного синдрома. Допплерометрически диагностировалось увеличение индекса резистентности в передней мозговой артерии ($p<0,001$). **Заключение.** У новорожденных от матерей с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности в зависимости от тяжести церебральной ишемии головного мозга отмечается гипертензионно-гидроцефальный синдром и угнетение нервно-рефлекторной деятельности на фоне снижения кровотока в передней мозговой артерии. Нарушение церебральной гемодинамики у таких новорожденных при рождении может повышать риск снижения их адаптации в постнатальном периоде развития.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, беременность, новорожденные, церебральная ишемия.

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF CEREBRAL ISCHEMIA IN NEWBORNS FROM MOTHERS WITH EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY

I.N.Gorikov

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

Контактная информация

Игорь Николаевич Гориков, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dcnfcpd@dcnfcpd.ru

Correspondence should be addressed to

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dcnfcpd@dcnfcpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н. Клинико-функциональная характеристика церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.107–111. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-107-111

For citation:

Gorikov I.N. Clinical and functional characteristics of cerebral ischemia in newborns from mothers with exacerbation of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):107–111 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-107-111

SUMMARY. Introduction. Despite the known role of antenatal virus-associated brain damage in the neurological status impairment of newborns, there is a lack of studies addressing the clinical features of cytomegalovirus (CMV) infection. Aim. To provide a clinical and functional characterization of cerebral ischemia in newborns from mothers with exacerbation of CMV infection in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** Clinical and anamnestic data, Apgar scores, body weight, and resistance index in the anterior cerebral artery were studied in 30 newborns from mothers with uncomplicated pregnancies (control group) and 70 newborns from mothers who experienced an exacerbation of CMV infection in the second trimester of pregnancy (main group), including 38 with grade I cerebral ischemia (first subgroup) and 32 with grade II cerebral ischemia (second subgroup). **Results.** Newborns in the first subgroup exhibited signs of intrauterine hypoxia, characterized by a lower Apgar score at 1 ($p < 0.001$) and 5 minutes ($p < 0.001$) compared to the control group. Average body weight values were also reduced ($p < 0.01$). Changes in neuro-reflex status manifested as hyperexcitability and motor disorders. The resistance index in the anterior cerebral artery did not differ significantly ($p > 0.05$). In the second subgroup, Apgar scores at 1 ($p < 0.001$) and 5 minutes ($p < 0.001$), as well as average weight indicators ($p < 0.01$ and $p < 0.001$), were lower than in the control group and the first subgroup. The clinical picture was dominated by hypertensive-hydrocephalic syndrome and suppression syndrome, with some cases showing signs of hyperexcitability and convulsive syndrome. Doppler imaging revealed an increase in the resistance index in the anterior cerebral artery ($p < 0.001$). **Conclusion.** Newborns from mothers with exacerbation of CMV infection in the second trimester of pregnancy exhibit hypertensive-hydrocephalic syndrome and suppression of neuro-reflex activity depending on the severity of cerebral ischemia, against a background of reduced blood flow in the anterior cerebral artery. Impaired cerebral hemodynamics in such newborns at birth may increase the risk of reduced adaptation in the postnatal developmental period.

Key words: cytomegalovirus infection, pregnancy, newborns, cerebral ischemia.

Церебральная ишемия часто диагностируется у новорожденных с внутриутробным развитием, осложненным вирусной инфекцией в период беременности матери [1], и проявляется развитием патологических симптомов и синдромов поражения центральной нервной системы [2]. У потомства с онтогенезом, отягощенным обострением цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у их матерей в период беременности, часто формируется более тяжелая церебральная патология [3]. Несмотря на известную роль антенатального вирус-ассоциированного повреждения головного мозга в нарушении нервно-рефлекторного статуса и артериального кровотока у новорожденных [1–3], на сегодняшний день имеется недостаточно работ, посвященных особенностям клинической картины при ЦМВ инфекции.

Цель работы – дать клинико-функциональную характеристику церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ медицинской документации (обменных карт, историй родов и историй развития новорожденных) перинатального центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (г. Благовещенск) за период с 2015 по 2018 годы. Ретроспективно оценивались клинико-анамнестические данные, оценка по шкале Апгар, масса тела и показатели индекса резистентности в передней мозговой артерии у 30 новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности (контрольная группа) и у 70 новорожденных от матерей, перенесших обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности (основная группа), из них 38 – с церебральной ишемией I степени (первая подгруппа) и 32 – с церебральной

ишемией II степени (вторая подгруппа).

Критерии включения в контрольную группу: новорожденные, рожденные от матерей с доношенной одноплодной спонтанной беременностью; отсутствие экстрагенитальной патологии и акушерских осложнений.

Критерии включения в основную группу: новорожденные от доношенной одноплодной спонтанной беременности, осложненной обострением ЦМВ инфекции во втором триместре; церебральная ишемия головного мозга I и II степени; отсутствие внутриутробной ЦМВ инфекции.

Критерии исключения: новорожденные от многоплодной спонтанной беременности, с врожденными пороками развития центральной нервной системы и сердца, наследственными и хромосомными заболеваниями; недоношенные новорожденные; первичная ЦМВ инфекция и другие инфекции, передаваемые половым путем во время беременности.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации с ее последующими изменениями. Информированное согласие пациенток не требовалось в связи с ретроспективным дизайном исследования. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», протокол №148-2С от 15.11.2023 г.

Всем новорожденным проведена транскраниальная нейросонография через большой родничок по общепринятой методике и доплерометрические исследования мозгового кровотока на ультразвуковом сканере «Mindray DC-7» (Китай) с секторным датчиком, частотой 5 МГц на 2-3 день жизни. Параметры церебральной гемодинамики регистрировались методом цветового и

импульсно-волнового доплера в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях сканирования. Проводили расчет индекса резистентности в бассейнах передней мозговой артерии в относительных единицах (отн. ед.) [4].

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica (версия 10.0, США). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение всех рассматриваемых параметров было нормальным, для

сравнения независимых переменных использовали параметрический критерий t-Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные данные – в виде частот и процентов. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка состояния новорожденных в основной и контрольной группах представлена в таблице.

Таблица

Показатели оценки по шкале Апгар и масса тела новорожденных в исследуемых группах

Показатели	Основная группа		Контрольная группа
	Первая подгруппа	Вторая подгруппа	
Оценка по шкале Апгар, баллы			
1 минута	$7,8 \pm 0,13^{*#}$	$6,7 \pm 0,21^{*}$	$8,8 \pm 0,13$
5 минута	$8,4 \pm 0,11^{*#}$	$7,4 \pm 0,19^{*}$	$9,2 \pm 0,12$
Вес, г	$3354,3 \pm 36,92^{***}$	$3109,6 \pm 80,74^{**}$	$3492,8 \pm 30,13$
Примечание: звездочкой обозначена значимость различий между подгруппами основной группы и контрольной группы * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$; # – значимость различий между первой и второй подгруппами в основной группе $p < 0,001$.			

У новорожденных в первой подгруппе основной группы отмечалось снижение оценки по шкале Апгар на 1 ($p < 0,001$) и 5 минутах ($p < 0,001$), а также средневесовых показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). На перенесенную внутриутробно гипоксию указывал цианоз слизистых и носогубного треугольника, легкая гипотония и, редко, систолический шум в сердце. У 25 (65,8%) новорожденных этой подгруппы выявлялись признаки гипервозбудимости, у 13 (34,2%) – синдром двигательных расстройств. Гипервозбудимость характеризовалась повышением мышечного тонуса, общей двигательной активности, сухожильных рефлексов и рефлексов врожденного автоматизма. Беспокойство часто ассоциировалось со снижением мышечного тонуса, а также степенью выраженности рефлексов опоры, ползания и Моро. Двигательные нарушения проявлялись преимущественно мышечной дистонией, а также гипотонией и гипертонией. При мышечной гипотонии часто обнаруживалось локальное снижение тонуса мышц, врожденных рефлексов, а, в некоторых случаях, их угнетение. Редко встречалось усиление сухожильных рефлексов с появлением клонусов стоп.

На рисунке представлены результаты доплерометрических исследований церебральной гемодинамики, которые оценивались по изменению индекса резистентности в передней мозговой артерии. У новорожденных в первой подгруппе индекс резистентности в передней мозговой артерии составил $0,68 \pm 0,01$, что не значительно отличается от показателей контрольной

группы – $0,69 \pm 0,01$ ($p > 0,05$).

Во второй подгруппе оценка по шкале Апгар при рождении на 1 и 5 минутах была значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и в первой подгруппе ($p < 0,001$) (табл.). Средняя масса при рождении также была снижена по сравнению с контрольной ($p < 0,01$) и первой подгруппой ($p < 0,001$). На фоне гипоксии у новорожденных регистрировались не только цианоз слизистых, носогубного треугольника и акроцианоз, но и легкая гипотония и систолический шум в сердце. У 16 (50%) новорожденных был отмечен гипертензионно-гидроцефальный синдром и у 12 (37,5%) – синдромом угнетения. В 2 (6,2%) случаях отмечались клинические маркеры гипервозбудимости и в 2 (6,2%) – судорожного синдрома.

При гипертензионно-гидроцефальном синдроме у новорожденных чаще встречались увеличение окружности головы, напряжение родничков и их пульсация при беспокойстве. У некоторых новорожденных было отмечено снижение двигательной активности и гиперестезия. Также обращало внимание повышение тонуса в сгибательных мышцах и увеличение частоты обнаружения симптома Грефе. Беспокойство часто ассоциировалось со снижением мышечного тонуса, а также степени выраженности рефлексов опоры, ползания и Моро. Увеличивалась частота обнаружения рефлексов орального автоматизма и дисфункции вегетативной нервной системы, которые проявлялись «мраморностью кожи» и акроцианозом.

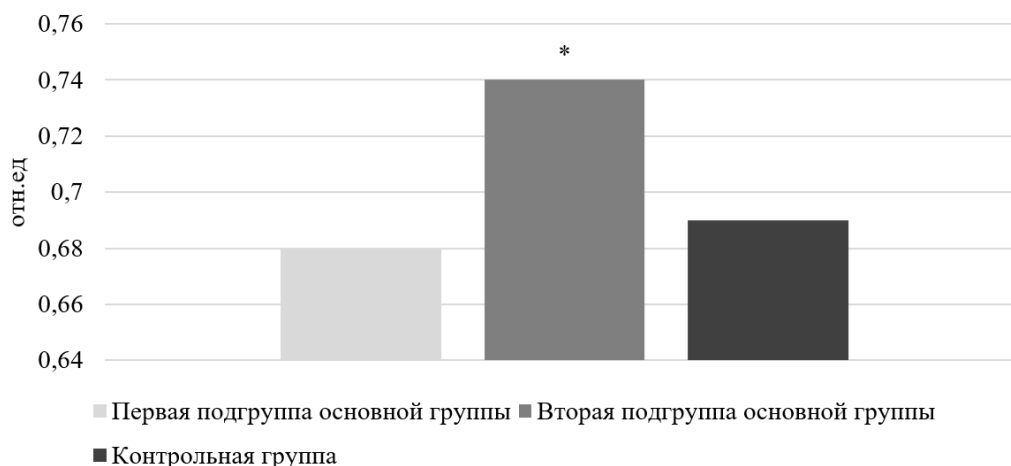


Рис. Изменения индекса резистентности в передней мозговой артерии у новорожденных в основной и контрольной группах. * – значимость различий между второй подгруппой основной группы и контрольной группой $p < 0,001$.

Развитие синдрома угнетения сопровождалось снижением спонтанной двигательной активности, а также физиологических рефлексов. При повторной стимуляции для выявления рефлекса Моро у некоторых новорожденных наблюдалось истощение рефлексов. Такие дети очень редко кричали, сосательные движения были медленными, и поисковый рефлекс часто отсутствовал. Наблюдалось снижение мышечного тонуса и сухожильных рефлексов.

Гипервозбудимость проявлялась более высоким мышечным тонусом, двигательной активностью, оживлением сухожильных рефлексов и рефлексов врожденного автоматизма. На фоне беспокойства чаще регистрировалось более выраженное падение мышечного тонуса, а также вялые рефлексы опоры, ползания и Моро в течение более 3 суток.

При судорожном синдроме у новорожденных преобладали тонические судороги с приступами цианоза или бледности кожи. Наблюдалось немотивированное сосание, причмокивание, высовывание языка, а также сходящиеся и расходящиеся движения глазных яблок.

При доплерометрическом исследовании индекс резистентности в передней мозговой артерии составил $0,74 \pm 0,01$ (вазоспазм), что выше чем в контрольной группе ($p < 0,001$) и в первой подгруппе ($p < 0,001$). Выявленные изменения в церебральном кровотоке у новорожденных данной подгруппы могли свидетельствовать о снижении васкуляризации головного мозга [4]. Сочетание низкой оценки по шкале Апгар и вазоспазма могло указывать на ведущую роль перинатальной гипоксии в развитии гемодинамиче-

ских и нервно-рефлекторных расстройств у новорожденных, что может снижать их адаптацию в постнатальном периоде развития [5, 6, 7, 8].

Выводы

1. Новорожденные с церебральной ишемией II степени по сравнению с более легкой ее формой имели сниженную оценку по шкале Апгар на 1 и 5 минутах и пониженные средневесовые показатели.

2. Неврологический статус новорожденных от матерей с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности зависит от тяжести церебральной ишемии и проявляется гипертензионно-гидроцефальным синдромом, синдромом угнетения, а также признаками гипервозбудимости и судорожным синдромом.

3. Церебральная гемодинамика у новорожденных с церебральной ишемией II степени характеризуется снижением мозгового кровотока, обусловленным повышенной резистентностью передней мозговой артерии, что свидетельствует о вазоспазме в бассейне передних мозговых артерий.

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. Антонов О.В., Антонова И.В., Добаш О.В. Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития плода и новорожденных детей // Детские инфекции. 2005. Т.4, №2. С.64–66. EDN: KVEXUL.
2. Гориков И.Н., Костромина Н.О., Резник В.И. Клиническая характеристика церебральной ишемии у новорожденных от матерей, перенесших различные острые респираторные инфекции в период беременности // Даль-

невосточный журнал инфекционной патологии. 2010. №16(16). С.73–76. EDN: PKMTLR.

3. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с. ISBN 978-5-98322-788-0. EDN: QMBAOV.

4. Самсонова Т.В., Лобанова Л.В., Бурцев Е.М. Церебральная гемодинамика плодов и новорожденных, развивавшихся в условиях недостаточности маточного и фетоплацентарного кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 1999. Т.99, №11. С.29–31. EDN: VLGXSZ.

5. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020. Vol.223, Iss.3. P.330–349. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018>

6. Lanna M.M., Fabbri E., Zavattoni M., Doneda C., Toto V., Izzo G., Casati D., Faiola S., Catin I. Severe fetal symptomatic infection from human cytomegalovirus following non-primary maternal infection: report of two cases // Fetal Diagn. Ther. 2022. Vol.49, Iss.1-2. P.36–40. <https://doi.org/10.1159/000521711>

7. Birnbaum R., Winsteen A., Brusilov M., Wolman I., Ben-Sira L., Malinger G., Krajden Haratz K.A. A unique brain germinal matrix involvement in cytomegalovirus infected fetuses: A retrospective neurosonographic analysis with outcome correlation // Prenat. Diagn. 2021. Vol.41, Iss.7. P.877–883. <https://doi.org/10.1002/pd.5888>

8. Агаева З.А. Ультразвуковая диагностика нарушений мозгового кровообращения в раннем неонатальном периоде при асфиксии новорожденных // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. №4. С.7–12. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-7-12>

REFERENCES

1. Antonov O.V., Antonova I.V., Dobash O.V. [Intrauterine infections and congenital malformations of the fetus and newborn children]. *Detskiye infektsii = Childrens infections* 2005; 4(2):64–66 (in Russian).

2. Gorikov I.N., Kostromina N.O., Reznik V.I. [The clinic characteristic of cerebral ischemia in newborn from mothers who suffered different acute respiratory infections during pregnancy]. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii = The far Eastern Journal of Infectious Pathology* 2010; 16(16):73–76 (in Russian).

3. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. [Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborns]. Moscow: MEDpress-Inform; 2011 (in Russian).

4. Samsonova T.V., Lobanova L.V., Burtsev Ye.M. [Cerebral hemodynamics of fetuses and newborns developing under conditions of insufficient uterine and fetoplacental circulation]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 1999; 99(11):29–31 (in Russian).

5. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(3):330–349. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018>

6. Lanna M.M., Fabbri E., Zavattoni M., Doneda C., Toto V., Izzo G., Casati D., Faiola S., Catin I. Severe fetal symptomatic infection from human cytomegalovirus following non-primary maternal infection: report of two cases. *Fetal Diagn. Ther.* 2022; 49(1-2):36–40. <https://doi.org/10.1159/000521711>

7. Birnbaum R., Winsteen A., Brusilov M., Wolman I., Ben-Sira L., Malinger G., Krajden Haratz K. A unique brain germinal matrix involvement in cytomegalovirus infected fetuses: A retrospective neurosonographic analysis with outcome correlation. *Prenat. Diagn.* 2021; 41(7):877–883. <https://doi.org/10.1002/pd.5888>

8. Agaeva Z.A. [Ultrasonic diagnosis of cerebrovascular disease in the asphyxia of newborn]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017; (4):7-12 (in Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-7-12>

Информация об авторах:

Игорь Николаевич Гориков, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Author information:

Igor' N. Gorikov, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Поступила 24.06.2024
Принята к печати 16.07.2024

Received June 24, 2024
Accepted July 16, 2024

УДК 611.2:575.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-112-120

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ ОБ АНАТОМИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

А.М.Суботьялова¹, М.А.Суботьялов^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный педагогический университет», 630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, г. Новосибирск,
ул. Пирогова, 1

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена истории развития анатомии дыхательной системы. При подготовке текста данной публикации использовались статьи в изданиях, включенных в РИНЦ и PubMed. Глубина поиска публикаций составила 20 лет. Были обобщены знания о развитии представлений об анатомии дыхательной системы. Первые упоминания органов дыхательной системы – легких, бронхов, трахеи – относятся уже к эпохе Древнего мира. Ученые и врачи того времени пытались определить структуру легких. Не все медицинские школы связывали дыхание с легкими. В эпоху Возрождения продолжалось накопление эмпирических знаний в этой области. Вскрытие тел умерших позволило более подробно описать строение и структуру грудной клетки, легких, трахеи и бронхиальной системы. Изобретение микроскопа в XVII веке дало возможность изучить строение легких вплоть до альвеол и капилляров. Были описаны различные типы эпителиальных клеток дыхательных путей, пазухи полости носа и т.д. В Новейшее время с помощью технологий удалось получить первые микрофотографии, показывающие ультраструктуру легочного капилляра и газового барьера крови. История развития представлений об анатомии дыхательной системы может рассматриваться при изучении специальных вопросов в рамках вузовских дисциплин «Анатомия человека», «История медицины», «История биологии».

Ключевые слова: история науки, история медицины, история анатомии, анатомия дыхательной системы.

EVOLUTION OF UNDERSTANDING THE ANATOMY OF THE RESPIRATORY SYSTEM

A.M.Subotyalova¹, M.A.Subotyalov^{1,2}

¹Novosibirsk State Pedagogical University, 28 Vilyuyskaya Str., Novosibirsk, 630126, Russian Federation

²Novosibirsk State University, 1 Pirogovs Str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

SUMMARY. This article highlights the history of the development of the anatomy of the respiratory system. The preparation of this publication utilized articles from journals included in the Russian Science Citation Index (RSCI) and PubMed. The depth of the publication search spanned 20 years. The article summarizes knowledge about the development of ideas about the anatomy of the respiratory system. The first mentions of the respiratory organs—lungs, bronchi, trachea—date back to Ancient times. Scientists and physicians of that era attempted to determine the structure of the lungs. Not all medical schools associated breathing with the lungs. During the Renaissance, empirical knowledge in this field continued to accumulate. Autopsies allowed for more detailed descriptions of the chest structure, lungs, trachea, and bronchial system. The invention of the microscope in the 17th century enabled the study of lung structure down to the alveoli and capillaries. Various types of epithelial cells of the respiratory tract, nasal cavity sinuses, and more were described. In modern times, technologies have made it possible to obtain the first microphotographs showing the ultrastructure of the pulmonary cap-

Контактная информация

Михаил Альбертович Суботьялов, д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет»; доцент кафедры фундаментальной медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630126, Россия, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, 28. E-mail: subotyalov@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail A. Subotyalov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Anatomy, Physiology and Life safety, Novosibirsk State Pedagogical University; Docent of the Department of Fundamental Medicine, Novosibirsk State University, 28 Vilyuyskaya Str., Novosibirsk, 630126, Russian Federation. E-mail: subotyalov@yandex.ru

Для цитирования:

Суботьялова А.М., Суботьялов М.А. Эволюция представлений об анатомии дыхательной системы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.112–120. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-112-120

For citation:

Subotyalova A.M., Subotyalov M.A. Evolution of understanding the anatomy of the respiratory system. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):112–120 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-112-120

illary and the blood-gas barrier. The history of the development of the understanding of the anatomy of the respiratory system can be considered when studying specific topics within university courses such as "Human Anatomy," "History of Medicine," and "History of Biology."

Key words: history of science, history of medicine, history of anatomy, anatomy of the respiratory system.

Необходимость понимания строения человеческого организма является столь же древней, как и время существования медицины. В истории науки очень важен вопрос изучения этапов становления и развития, а также историко-научной периодизации медицинских и биологических дисциплин и областей.

История становления и развития представлений об анатомии дыхательной системы является одним из вопросов в рамках вузовских курсов «История медицины» и «История биологии», а также при изучении специальных вопросов профильной дисциплины «Анатомия человека».

В связи с этим представляется важным сделать историко-научный аналитический обзор развития представлений об анатомии дыхательной системы, охватывающий все этапы всемирной истории и отражающий вклад исследователей разных регионов, который будет полезным для преподавания историко-научных и специальных дисциплин, а также для исследователей, занимающихся изучением истории анатомии. При подготовке текста данной публикации использовались статьи в изданиях, включенных в РИНЦ и PubMed. Глубина поиска публикаций составила 20 лет.

Цель статьи: анализ развития представлений об анатомии дыхательной системы с древности до настоящего времени.

Предпосылки формирования представлений об анатомии дыхательной системы в Древнем мире

Исследователи древнеегипетских изображений обнаружили иероглиф, изображающий трахею с парой легких, основное значение которого и есть «дыхательные пути». В более сложных вариантах его написания видны хрящевые кольца трахеи, а также несколько линий на легких (часто располагающихся симметрично на обоих легких) – некоторые определяют их как углубления на поверхности легких, образовавшиеся от ребер. Отрывочные и не всегда достаточно ясные сведения из папирусов не дают понять, знали ли древние египтяне о бронхах и их строении. Однако Kwiecinski J., проанализировав эти изображения, пришел к выводу, что древнеегипетская медицина была хорошо осведомлена о бронхах и их расположении, а также знала, что легкие разделены на доли [1].

В древнеиндийском медицинском трактате «Сушрута-самхита» (II–III вв. н.э.) упоминаются различные внутренние органы, в том числе легкие [2].

В Древнем Китае, с официальным утверждением конфуцианства во II в. до н.э., было запрещено вскрытие тел умерших, поэтому анатомические знания были на более низком уровне, чем, например, у древних ин-

дийцев. В традиционной китайской медицине каждый орган соотносится с субстанцией *ян* или *инь*. Так, легким соответствует *инь* [3].

Ранние греческие медицинские школы различались по своему пониманию дыхания. Цереброцентристская традиция считала, что душа возникла из окружающего воздуха (пневмы), который вдыхался через нос в мозг, а затем переносился в тело по сосудам. Напротив, кардиоцентристская точка зрения считала, что сердце является местом пребывания души, и подразумевала анатомические пути между легкими и сердцем [4].

По мнению древнегреческого врача Эмпедокла (Empedocles, 490-430 гг. до н.э.), мир состоит из четырех элементов (земли, воздуха, огня и воды). Движение воздуха происходит через поры кожи, а воздух, вдыхаемый через нос, охлаждает внутреннее тепло тела. В школе древнегреческого врача Гиппократ (Hippocrates, 460-370 гг. до н.э.) в отсутствие вскрытия человека дыхание не связывали с работой легких [4].

Древнегреческий ученый Платон (Plato, 428-347 до н.э.) считал, что у человека имеется три души: одна, высшая и разумная душа, находится в голове; вторая является источником мужества, зарождается от дыхания и располагается в сердце; низшая, располагаясь в печени, связана с питанием и физическими потребностями. Легкие были описаны им как губки с множеством полостей [4].

Древнегреческий ученый Аристотель (Aristotle, 384-322 до н.э.), критикуя взгляды Эмпедокла и Платона, видел в сердце место врожденного тепла и пневмы, а в воздухе лишь то, что человек вдыхает, чтобы охладить жар сердца [4]. Он описал трахею, выделил надгортанник, имел некоторое представление о функции гортани [5].

В трактате «De Spiritu», который некоторые исследователи приписывают Аристотелю, другие – неизвестному раннеэллинистическому автору Псевдо-Аристотелю, сказано, что тело имеет три системы: систему артерий, систему флеб (вен) и систему костей и нервной системы. Система артерий отвечает за процесс дыхания. Она включает в себя трахею и бронхи, идущие к легким. Автор трактата называет трахею артерией, понимая под этим термином структуру, функция которой заключается в переносе воздуха. Также в тексте утверждается, что легкие являются источником врожденной пневмы, которая обеспечивает силу всего организма [6].

В эллинистический период трахею, легкие, а также сердце и сами артерии включали в артериальную систему. Древнегреческий врач и анатом Эрасистрат (Erasistratus, ок. 330 – ок. 255 до н.э.) первым описал диафрагму как мышцу, отвечающую за дыхание [4].

Древнеримский врач Гален (Galen, 129-216) оставил подробное описание верхних дыхательных путей, описав анатомию диафрагмы, трахеи и трех хрящей гортани [7, 8]. Он первым применил термин «тиреоид» при описании щитовидного хряща [9]. Легкие представлялись ему твердыми структурами, наполненными кровью [10]. Он показал, что диафрагмальный нерв, управляющий диафрагмой, берет свое начало на третьем, четвертом и пятом срединно-шейных уровнях. Также Гален отметил, что внутренние стенки носа покрыты липкими веществами, которые удерживают попавшую на них пыль [11], и, возможно, упомянул пазухи, говоря о «пористой» некоторых костей и «губчатой» природе решетчатой кости, хотя ни одной из них не дал названия [12, 13].

Становление представлений об анатомии дыхательной системы в эпоху Возрождения

Взгляды Галена, в том числе ошибочные, копировались, распространялись и заняли господствующее положение в медицине на протяжении нескольких последующих веков. Даже когда вновь вернулась практика вскрытия тел и появилась возможность более точного описания и изучения строения человеческого тела, долгое время получаемые данные пытались подогнать под галеновские представления [4].

Сирийский врач и ученый Ибн ан-Нафис ('Alā' al-Dīn Abū al-Ḥasan 'Alī ibn Abī Ḥazm al-Qarashī, 1213–1288) заметил, что между легочной артерией и веной должны быть небольшие сообщения или поры, тем самым предвосхитив открытие легочных капилляров, сделанное Марчелло Мальпиги [11].

Во второй половине XV века в Европе возрождается интерес к анатомии человека, и предпринимаются попытки восстановить утраченные медицинские знания. Эти тенденции затронули не только врачей и анатомов того времени, но и деятелей искусства, которые тоже были заинтересованы в открытии и непосредственном исследовании внутреннего строения человеческого тела, чтобы достичь утраченного мастерства древних художников в изображении человеческой формы (курсы анатомии даже стали обязательными в Академии художеств, а Флорентийская академия первой разрешила начинающим художникам использовать трупы и скелеты [14]).

Интересы итальянского художника Пьеро делла Франческа (Piero della Francesca, 1415-1492) выходили за рамки изобразительного искусства – он уделял свое внимание также анатомии и биологии, что нашло отражение в некоторых живописных работах. Так, на двух его картинах («Алтарь Монтефельтро» и «Мадонна Сенигалья») младенец Иисус изображен с коралловыми подвесками, которые повторяют схему, аналогичную первичному и вторичному отделам нижних дыхательных путей с трахеей, главным и долевым бронхом. В первом случае коралл изображает бронхиальное дерево сзади, тогда как во втором – вид спереди.

Ambrogi V. полагает, что для точного изображения анатомической модели художник мог воспользоваться восковым слепком либо получить готовый слепок, сделанный из свернувшейся крови внутри бронхиального дерева обезглавленного тела [14].

Итальянский художник Сандро Боттичелли (Alessandro di Mariano di Vanni dei Filipepi, 1445-1510) также продемонстрировал свои анатомические знания в живописных работах. На картине «Весна» позади фигуры Венеры можно заметить, как листва деревьев образует анатомическое изображение пары человеческих легких, которое можно было бы увидеть на типичном анатомическом рисунке эпохи Возрождения. Интерпретируя эту работу, исследователи ссылаются на Бытие (2:7): «И создал Господь Бог человека из праха земного, и вдунул в лицо его дыхание жизни, и стал человек душою живою» [15].

На полотне «Рождение Венеры» с помощью компьютерной программы удалили фигуру Флоры и реконструировали мантию, которую она держит в руках. Оказалось, что форма мантии соответствует форме легкого. Также, неравномерная и странная рябь края мантии чуть выше левой руки Флоры, скорее всего, не была случайно изображена Боттичелли. Он напоминает ворота легкого, место входа корня легкого, включая бронхи и легочные сосуды, окруженные отражением плевры [15].

Так художник подчеркнул принятую анатомами и физиологами эпохи Возрождения взаимосвязь между легкими и процессом дыхания, важности данного процесса для поддержания жизни и прославил бесконечное Дыхание Жизни, источник движущей силы всего творения.

Итальянский мыслитель и анатом Леонардо да Винчи (Leonardo da Vinci, 1452-1519) сделал подробные рисунки бронхиального дерева, легких и дыхательных мышц, продемонстрировав увеличение диаметра бронхов по мере раздувания легких. Он также первым описал остаточный объем легких после полного выдоха [4]. Структуру легкого он описывал как губчатую, легко сжимающуюся при нажатии и возвращающуюся к прежней форме при отсутствии давления [15]. Что касается легкого в грудной полости, то на одном из ранних рисунков видно много воздуха в плевральной полости, но позже он исправляет это, делая другой рисунок, показывающий относительно плотное прилегание легкого, и задавая вопрос: «Есть ли какое-либо количество воздуха между собственно легким и любой частью грудной клетки?» [11, р. 611]. Он также был первым, кто проиллюстрировал и описал верхнечелюстные и лобные пазухи (1489) [13], ему же приписывают первое изображение гортани [16].

Итальянский врач Якопо да Карпи (Jacopo Berengario da Carpi, 1460-1530), по-видимому, был первым, кто описал клиновидную пазуху (1522) [12].

Немецкий анатом Иоганн Эйхман (Johann Eichmann, Dryander, 1500-1560) в книге «Anatomiae hoc est,

corporis humani dissectio nispars prior...» поместил собственные иллюстрации, сделанные после анатомических вскрытий, на которых можно увидеть строение грудной клетки, сердца, легких, трахеи и бронхиальной системы [17].

Итальянский врач и анатом Евстахио Бартоломео (Eustachio Bartolomeo, ок. 1510-1574) сделал очень точные изображения бронхов, артерий и легочных вен [18].

Нидерландский анатом Андреас Везалий (Andreas Vesalius, 1514-1564) в своем анатомическом атласе «De Humani Corporis Fabrica» поместил гравюры с изображением анатомии грудной клетки. Одна из них дает вид на диафрагму снизу с полой веной, пищеводным и аортальным отверстиями, а также некоторыми кровеносными сосудами, снабжающими диафрагмальную мышцу. На другой невероятно подробно изображены легочные артерии и вены. На гравюрах можно увидеть ход диафрагмального нерва, хотя Везалий допускает неточность, изображая в правом легком только две доли [11].

Также Везалий изобразил трахею с множеством хрящей, называя ее «шероватая артерия» и подчеркивая, что ее структура подходит не только для дыхательной функции, но и для голосообразования. Он подробно зафиксировал морфологию всех хрящевых частей гортани, за исключением рожковидного, трехдольного и клиновидного хрящей. Описывая анатомию гортани, ученый отметил, что ее внутренняя поверхность гладкая и покрыта своего рода маслянистой жидкостью. Он распознал и правильно описал все шесть внутренних мышц гортани (хотя ему не удалось различить непарные поперечные и парные косые черпаловидные мышцы) и ее внешние мышцы, подробно описал надгортанник, его поверхности и соединения. Гортань Везалий считал единственным инструментом дыхания [5, 19].

Итальянский хирург и анатом Реальдо Коломбо (Realdo Colombo, 1516-1559) видел в надгортаннике покрытие или крышку, которая защищает легкие и одновременно обеспечивает дыхание [16].

В это время шел научный спор о строении гортани. Если Везалий считал, что она состоит из хрящей, то, по мнению Коломбо, гортань состоит из костей, а не из хрящей. Итальянский врач Габриеле Фаллопий (Gabriele Falloppio, 1523-1562) в «Observationes anatomicae» (1561) выразил промежуточное мнение: между костью и хрящом, и обосновал свои наблюдения на степени кальцификации, обнаруживаемой в различных структурах в разном возрасте. Английский врач и анатом Уильям Гарвей (William Harvey, 1578-1657) заявил, что гортань состоит только из хрящей [5], надгортанник же он поместил в основание языка [16].

Развитие представлений об анатомии дыхательной системы в Новое время

Французский физиолог Андре Дю Лорен (Andr  Du

Laurens, 1558-1609) дал описание эпителия дыхательных путей. Он считал, что просветная поверхность дыхательных путей, как и поверхность пищевода, н ба и языка, выстлана тонкой мембраной, и приписал ей защитную функцию [20].

Английский хирург и анатом Натаниел Гаймор (Nathaniel Highmore, 1613-1685) описал верхнечелюстные пазухи и представил их анатомические схемы [21].

В 1661 году итальянский биолог Марчелло Мальпиги (Marcello Malpighi, 1628-1694), используя недавно изобретенный составной микроскоп, сделал первое описание легочных альвеол и упомянул о сети крошечных сосудов в стенках альвеол, капилляров [4, 11], а также мог наблюдать тесное прилегание этих капилляров к терминальным бронхам. До середины XVII века считалось, что легкие по структуре напоминают печень, селезенку и поджелудочную железу, но имеют более прочную структуру ткани [18], однако Мальпиги показал, что они скорее похожи на пчелиные соты, наполненные воздухом [10]. Проводя эксперименты по вдуванию воздуха через трахею и бронхи и наполнению легочной артерии разными жидкостями, Мальпиги выяснил, что между разветвлениями системы дыхательных трубок и пузырьков и системой кровеносных сосудов нет сообщения [22].

Английский химик и врач Джон Мейоу (John Mayow, 1641-1679) описал легкие с полостью, заполненной воздухом, приводимой в движение отрицательной силой вдоха [23]. Он выяснил, что внутренние и наружные межреберья идут в разных направлениях, и заявил, что «только наружные служат для расширения грудной клетки, тогда как внутренние, напротив, сужают ее» [11, p. 614].

Английский физиолог Стивен Гейлс (Stephen Hales, 1677-1761) изобрел пневматический желоб, который помогал не только рассчитать время, которое проводит кровь в легочном капилляре, и измерить внутригрудное давление во время дыхания, но и измерить размер альвеол и рассчитать площадь поверхности внутренней части легкого [11].

Большинство хрящей гортани были описаны Везалием, кроме нескольких, которые были упомянуты позднее. Так, итальянский анатом Джованни Санторини (Giovanni Domenico Santorini, 1681-1737) первым упомянул рожкообразные хрящи в 1724 году, а итальянский врач Джованни Моргagni (Giovanni Battista Morgagni, 1682-1771) – клиновидные хрящи [19].

Швейцарский ученый Альбрехт фон Галлер (Albrecht von Haller, 1708-1777) в труде «Элементы физиологии тела человека» опроверг представление о наличии воздуха между легкими и грудной стенкой [11].

Британский химик Гемфри Дэви (Humphrey Davy, 1778-1829), пытаясь измерить объем легких, вдыхал смесь водорода и измерял разбавление выдыхаемого газа и получил жизненную емкость легких 3600 мл и остаточный объем 660 мл [11].

Швейцарский анатом Альберт фон Кёлликер (Albert von Kölliker, 1817-1905) привел первые доказательства существования типов эпителиальных клеток дыхательных путей, отличных от мерцательных. В 1852 году он проиллюстрировал как базальные, так и промежуточные клетки в неокрашенных срезах гортани человека. Базальные клетки имели сферическую форму и диаметр 8-11 мкм. Они образовывали два слоя, непосредственно примыкающих к базальной мембране [20].

Немецкий зоолог Франц Шульце (Franz Eilhard Schulze, 1840-1921) опубликовал первые поперечные срезы бокаловидных клеток в эпителии дыхательных путей (1867). Эти клетки прикрепляются к базальной мембране с помощью круглой ножки, которая соединяется узкой ножкой с расширенной апикальной частью. Они также были обнаружены в слизистой оболочке носа и трахеи. Шульце определил, что на каждые четыре мерцательные клетки приходится примерно одна бокаловидная клетка. После открытия бокаловидных клеток слизистую оболочку дыхательных путей перестали называть «мембраной», используя теперь только термин «слизистая оболочка» [20].

Австрийский врач Йозеф Брейер (Josef Breuer, 1842-1925) и немецкий физиолог Эвальд Геринг (Karl Ewald Konstantin Hering, 1834-1918) открыли механорецепторы, обеспечивающие рефлекторный контроль вдоха и выдоха [23].

Австро-венгерский анатом Эмиль Цукеркандль (Emil Zuckerkandl, 1849-1910) опубликовал книгу «Нормальная и патологическая анатомия полости носа и ее воздухоносных придатков» (Normale und Pathologische Anatomie der Nasenhöhle und ihrer pneumatischen Anhang, 1882), в которой описал решетчатые и клиновидные пазухи, до этого практически не упоминаемые, а также носовые полости и окружающие их заполненные воздухом полости. По обе стороны от полостей носа было 8 лицевых пазух, по 4 пары, с которыми они сообщались через каналы или отверстия. Решетчатый лабиринт считался ключевой частью синусовой системы человека [21].

Испанский врач Сантьяго Рамон-и-Кахаль (Santiago Ramón y Cajal, 1852-1934), используя метод Гольджи, проиллюстрировал путь волокон обонятельного нерва при переходе между периферической и центральной нервной системой и показал, что они не были непрерывными от обонятельной луковицы до биполярных клеток, которые отходят в обонятельный эпителий, но что обонятельная система состоит из различных типов клеток, каждый из которых имеет различную морфологию и функции [24].

В 1893 году немецкий патологоанатом Людвиг Ашофф (Karl Albert Ludwig Aschoff, 1866-1942) описал ядра мегакариоцитов, расположенные в легочных капиллярах, и проиллюстрировал их [25].

Немецкий патологоанатом Фридрих Рейнке (Friedrich Berthold Reinke, 1862-1919) в статье «Исследование голосовых связок человека» (1895) описал

верхнюю и нижнюю дугообразные линии, как границы эпителия голосовых складок, а также слой ткани, получивший название «пространство Рейнке» [26].

Французский анатом Ваеуш М.Р. в 1897 году впервые дал детальное описание детских дыхательных путей с анатомическими измерениями голосовой и подсвязочной областей, вскрывая тела умерших детей от 4 месяцев до 14 лет. Он сообщил, что дыхательные пути различаются при осмотре в переднезаднем и поперечном срезах. В переднезадних отделах перстневидный отросток был самой узкой частью гортани, тогда как в поперечных отделах эти соотношения были обратными: голосовая щель была уже перстневидного хряща. На основании наблюдений Ваеуш пришел к выводу, что перстневидный хрящ является самой узкой частью дыхательных путей у детей [27].

Американский хирург Джон Дивер (John Blair Deaver, 1855-1931) опубликовал «Surgical Anatomy of the Head and Neck» («Хирургическая анатомия головы и шеи», 1912), в которой описал анатомию носа: «Верхние латеральные хрящи имеют треугольную форму... Их задние края тесно соединены с верхними челюстями и нижними латеральными хрящами» [28, p. 253e], добавив, что эта фиброзная ткань простирается от верхнего грушевидного края до основания носа. Составленная им иллюстрация соответствует современному пониманию анатомии грушевидной мембраны, согласно которому это единая структура, соединяющая хрящи с верхней челюстью и друг с другом. Помимо этого, Дивер дал изображение носовой перегородки в поперечном сечении в сагиттальной плоскости и продемонстрировал вид носа сзади в коронарной проекции, который в наши дни можно увидеть только с помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии [28].

Швейцарский врач Фриц Ропер (Fritz Rohrer, 1888-1926), вычислив размеры дыхательных путей человеческих легких, составил полный список общего количества дыхательных путей, их общей и средней длины, а также их объема. Затем он исследовал статистические характеристики объема и давления дыхательной системы, как во время расслабления, так и при максимальном мышечном усилии [11].

Развитие представлений об анатомии дыхательной системы в Новейшее время

В 1938 году были впервые описаны нейроэндокринные клетки из эпителия дыхательных путей [20].

Канадский пульмонолог Чарльз Маклин (Charles Clifford Macklin, 1883-1959) в статье «Легочная альвеолярная слизистая пленка и пневмоциты» («The pulmonary alveolar mucoid film and the pneumocytes», 1954) дал четкое представление о том, как должен выглядеть этот слой жидкости. Наблюдая за внутрилегочной лимфоидной тканью, он отметил, что легкие оснащены «тысячами микроорганов», которые он назвал «мельчайшими миндалинами», расположенными

между воздухом и лимфатической тканью. Он назвал эти крошечные лимфоидные органы «резервуар» и показал, что они накапливают пыль. Его упоминание о них как о мельчайших миндалинах было пророческим, поскольку теперь мы понимаем, что они являются частью лимфоидной системы слизистой оболочки [29].

Советским гистологом Хлопиным Николаем Григорьевичем (1897-1961) и его учениками были исследованы эпителии серозных оболочек различных органов, в том числе органов дыхательной системы [30].

Американский анатом Фрэнк Лоу (Frank Norman Low, 1911-1998) опубликовал первые электронные микрофотографии, показывающие ультраструктуру легочного капилляра и газового барьера крови (1952-1953). Изображения показали три слоя газового барьера крови: эндотелий капилляров, внеклеточный матрикс и альвеолярный эпителий. Впервые стало ясно, что барьер, отделяющий кровь от альвеолярного газа, очень тонкий. Открытие слоя внеклеточного матрикса в итоге прояснило, почему этот барьер, несмотря на его необычайную тонкость, был достаточно прочным, чтобы избежать механического разрушения [31].

В 1963 году вышла монография Weibel E.R. «Морфометрия человеческих легких» (Morphometry of the Human Lung), где он с помощью новых тогда методов стереометрии представил количественное исследование всего легкого как организованной и интегрированной структуры: описал количественные свойства паренхимы, измерили площадь альвеолярной поверхности и др. [32]

В 1978 году было обнаружено, что эпителий дыхательных путей проницаем для мелких белков [20].

Американский анатом и биолог Кэрл Басбаум (Carol Beth Basbaum, 1946-2005) была первой, кто описал пластичность эпителиальных клеток дыхательных путей [33].

Под руководством белорусского анатома Лобко Петра Иосифовича (1929-2011) на кафедре нормальной анатомии в Минском медицинском институте впервые было изучено явление фетальной окклюзии в трубчатых органах дыхательной системы [34].

Заключение

Таким образом, развитие представлений об анатомии дыхательной системы можно разделить на несколько этапов. Первые упоминания органов дыхательной системы – легких, бронхов, трахеи – от-

носятся уже к эпохе Древнего мира. Ученые и врачи того времени пытались определить структуру легких: некоторые сравнивали ее с губкой, другие (например, Гален) считали, что легкие твердые по структуре. Появлялись первые описания бронхов, трахеи, гортани, а также диафрагмы, как мышцы, отвечающей за дыхание. Однако не все медицинские школы связывали дыхание с легкими.

Взгляды Галена, в том числе ошибочные, копировались, распространялись и заняли господствующее положение в медицине на протяжении нескольких последующих веков. Запрет на вскрытие тел умерших на долгое время затормозил развитие анатомии, и ученым приходилось во многом опираться на те фрагментарные знания, что сохранились с древних времен. Однако в эпоху Возрождения вновь пробудившийся интерес к анатомии человека подтолкнул ученых к восстановлению утраченных медицинских знаний. В этот процесс включились не только врачи и анатомы, но и некоторые живописцы, стремившиеся достичь утраченного мастерства древних художников в изображении человеческой формы. Вскрытие тел умерших позволило более подробно описать строение и структуру грудной клетки, легких, трахеи и бронхиальной системы.

Изобретение микроскопа в XVII веке дало возможность изучить строение легких вплоть до альвеол и капилляров. Были описаны различные типы эпителиальных клеток дыхательных путей, пазухи полости носа, изучалась жизненная емкость легких.

В Новейшее время с помощью технологий удалось получить первые микрофотографии, показывающие ультраструктуру легочного капилляра и газового барьера крови. Были описаны свойства эпителиальных клеток дыхательных путей. В настоящее время исследования в данной области продолжаются.

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. Kwiecinski J. First images of respiratory system in ancient Egypt: Trachea, bronchi and pulmonary lobes // Can. Respir. J. 2012. Vol.19, Iss.5. P.e33–35. <https://doi.org/10.1155/2012/640292>
2. Суботьялов М.А., Дружинин В.Ю., Сорокина Т.С. Представление о строении тела человека в аюрведических трактатах // Морфология. 2014. Т.145, №1. С.89–91. EDN: RVVRJT.
3. Сорокина Т.С. История медицины: в 2-х т. Т.1. М.: Издательский центр «Академия». 2018. 288 с. ISBN 978-5-7695-4927-4.
4. Fitting J.W. From breathing to respiration // Respiration. 2015. Vol.89, Iss.1. P.82–87.

<https://doi.org/10.1159/000369474>

5. Lydiatt D.D., Bucher G.S. The historical Latin and etymology of selected anatomical terms of the larynx // Clin. Anat. 2010. Vol. 23, Iss.2. P.131–144. <https://doi.org/10.1002/ca.20912>
6. Gregoric P., Lewis O., Kuhar M. The Substance of De Spiritu // Early Sci. Med. 2015. Vol. 20, Iss.2. P.101–124. <https://doi.org/10.1163/15733823-00202p01>
7. Lorch M.P., Whurr R. The laryngoscope and nineteenth-century British understanding of laryngeal movements // J. Hist. Neurosci. 2019. Vol.28, Iss.2. P.262–276. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2019.1589874>
8. Гантамиров Т.Т. Роль Галена в развитии медицины // Вестник Медицинского института. 2019. №1(15). С.35–41. EDN: YGQYEX.
9. Laios K., Lagiou E., Konofaou V., Piagkou M., Karamanou M. From thyroid cartilage to thyroid gland // Folia Morphol. 2019. Vol.78, Iss.1. P.171–173. <https://doi.org/10.5603/FM.a2018.0059>
10. Fughelli P., Stella A., Sterpetti A.V. Marcello Malpighi (1628–1694) // Circ. Res. 2019. Vol.124, Iss.10. P.1430–1432. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314936>
11. West J.B. History of respiratory mechanics prior to World War II // Compr. Physiol. 2012. Vol.2, Iss.1. P.609–619. <https://doi.org/10.1002/cphy.c080112>
12. Laitman J.T. Harnessing the hallowed hollows of the head: the mysterious world of the paranasal sinuses // Anat. Rec. (Hoboken). 2008. Vol.291, Iss.11. P.1346–1349. <https://doi.org/10.1002/ar.20788>
13. Márquez S. The paranasal sinuses: the last frontier in craniofacial biology // Anat. Rec. (Hoboken). 2008. Vol.291, Iss.11. P.1350–1361. <https://doi.org/10.1002/ar.20791>
14. Ambrogi V. Piero della Francesca's coral pendants: the hidden bronchial anatomy // Thorax. 2014. Vol.69, Iss.12. Article number:1161. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205344>
15. Lazzeri D. Concealed lung anatomy in Botticelli's masterpieces the primavera and the birth of Venus // Acta Biomed. 2018. Vol.88, Iss.4. P.502–509. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i4.5981>
16. Lydiatt D.D., Bucher G.S. The influence of the final cause doctrine on anatomists of the sixteenth and seventeenth centuries concerning selected anatomical structures of the head and neck // Laryngoscope. 2012. Vol.122, Suppl. 3. S35–51. <https://doi.org/10.1002/lary.23391>
17. Koehler U. Ein Pionier der Anatomie – Der Marburger Arzt und Ordinarius Dryander (1500–1560) und die anatomische Darstellung der Lunge // Pneumologie. 2019. Vol.73, Iss.6. P.374–376. <https://doi.org/10.1055/a-0768-9197>
18. Fitzgerald R.S., Cherniack N.S. Historical perspectives on the control of breathing // Compr. Physiol. 2012. Vol.2, Iss.2. P.915–932. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100007>
19. Brinkman R.J., Hage J.J. Andreas Vesalius' 500th Anniversary: initial integral understanding of voice production // J. Voice. 2017. Vol.31, Iss.1. P.124.e11–124.e19. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.12.019>
20. Widdicombe J.H. Early studies on the surface epithelium of mammalian airways // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2019. Vol.317, Iss.4. P.L486–L495. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00240.2019>
21. Jankowski R., Nguyen D.T., Poussel M., Chenuel B., Gallet P., Rumeau C. Sinusology // Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Dis. 2016. Vol.133, Iss.4. P.263–268. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.05.011>
22. Сорокина Л.А., Котельников И.Н. Марчелло Мальпиги (1628–1694): «De pulmonibus epistolae», или «Два письма о легких» // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2011. Т.10, №4(40). С.91–94. EDN: OOMPLD.
23. Urffy M.Z., Suarez J.I. Breathing and the nervous system // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol.119. P.241–250. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00017-5>
24. Levine C., Marcillo A. Origin and endpoint of the olfactory nerve fibers: as described by Santiago Ramón y Cajal // Anat. Rec. (Hoboken). 2008. Vol.291, Iss.7. P.741–750. <https://doi.org/10.1002/ar.20660>
25. Barcat J.A. Megacariocitos, plaquetas y una nueva función pulmonar [Megakaryocytes, platelets and a new lung function] // Medicina. 2017. Vol.77, Iss.4. P.344–346.
26. Senior A. Friedrich Berthold Reinke (1862–1919): brilliant yet troubled anatomist of the vocal fold // J. Laryngol. Otol. 2015. Vol.129, Iss.11. P.1053–1057. <https://doi.org/10.1017/S0022215115002522>
27. Wani T.M., Bissonnette B., Engelhardt T., Buchh B., Arnous H., Al Ghamdi F., Tobias J.D. The pediatric airway: Historical concepts, new findings, and what matters // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2019. Vol.121. P.29–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.02.041>
28. Rohrich R.J., Pessa J.E. Nasal anatomy and John B. Deaver, M.D // Plast. Reconstr. Surg. 2009. Vol.124, Iss.5. P.253e–254e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181b98cf8>
29. Hogg J.C. Canadian contributions to pulmonary anatomy and pathology // Can. Respir. J. 2007. Vol.14, Iss.7. P.393–397. <https://doi.org/10.1155/2007/134394>
30. Одинцова И.А., Гололобов В.Г. Николай Григорьевич Хлопин: страницы жизни и научной деятельности (к 120-летию со дня рождения) // Гены и Клетки. 2017. Т.12, №2. С.6–10. <https://doi.org/10.23868/201707011>
31. West J.B. Frank Low and the first images of the ultrastructure of the pulmonary blood-gas barrier // Am. J. Physiol.

Lung. Cell. Mol. Physiol. 2016. Vol.310, Iss.5. P.L387–392. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00401.2015>

32. Weibel E.R. A retrospective of lung morphometry: from 1963 to present // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2013. Vol.305, Iss.6. P.L405–408. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00169.2013>

33. Adler K.B., Shapiro S.D., Gallup M., Wu R., Randell S.H., Holtzman M.J., Evans C.M., Jacoby D.B., Tesfaigzi Y., Rose M.C., Mossman B.T., Prince A., Reddy S.P., Davis C.W., Matthay M.A. Airway epithelium, inflammation, and mechanisms of disease: A tribute to Carol B. Basbaum // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006. Vol.34, Iss.5. P.523–526. <https://doi.org/10.1165/rcmb.F311>

34. Руденок В.В., Трушель Н.А., Конопелько Г.Е., Солнцева Г.В. Научно-педагогическая деятельность профессора П.И. Лобко // *Здравоохранение (Минск)*. 2019. №10. С.71–74. EDN: NAEMCA.

REFERENCES

1. Kwiecinski J. First images of respiratory system in ancient Egypt: Trachea, bronchi and pulmonary lobes. *Can. Respir. J.* 2012; 19(5):e33–35. <https://doi.org/10.1155/2012/640292>

2. Subotyalov M.A., Druzhinin V.Yu., Sorokina T.S. [Representation of human body structure in Ayurvedic treatises]. *Morfologiya = Morphology* 2014; 145(1):89–91 (in Russian).

3. Sorokina T.S. [History of Medicine. Vol.1]. Moscow: Izdatel'skiy tsentr «Akademiya»; 2018 (in Russian).

4. Fitting J.W. From breathing to respiration. *Respiration* 2015; 89(1):82–87. <https://doi.org/10.1159/000369474>

5. Lydiatt D.D., Bucher G.S. The historical Latin and etymology of selected anatomical terms of the larynx. *Clin. Anat.* 2010; 23(2):131–144. <https://doi.org/10.1002/ca.20912>

6. Gregoric P., Lewis O., Kuhar M. The Substance of De Spiritu. *Early Sci. Med.* 2015; 20(2):101–124. <https://doi.org/10.1163/15733823-00202p01>

7. Lorch M.P., Whurr R. The laryngoscope and nineteenth-century British understanding of laryngeal movements. *J. Hist. Neurosci.* 2019; 28(2):262–276. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2019.1589874>

8. Gantamirov T.T. [Role of Galen in the development of medicine]. *Vestnik meditsinskogo instituta* 2019; 1(15):35–41 (in Russian).

9. Laios K., Lagiou E., Konofaou V., Piagkou M., Karamanou M. From thyroid cartilage to thyroid gland. *Folia Morphol.* 2019; 78(1):171–173. <https://doi.org/10.5603/FM.a2018.0059>

10. Fughelli P., Stella A., Sterpetti A.V. Marcello Malpighi (1628–1694). *Circ. Res.* 2019; 124(10):1430–1432. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.314936>

11. West J.B. History of respiratory mechanics prior to World War II. *Compr. Physiol.* 2012; 2(1):609–619. <https://doi.org/10.1002/cphy.c080112>

12. Laitman J.T. Harnessing the hallowed hollows of the head: the mysterious world of the paranasal sinuses. *Anat. Rec. (Hoboken)* 2008; 291(11):1346–1349. <https://doi.org/10.1002/ar.20788>

13. Márquez S. The paranasal sinuses: the last frontier in craniofacial biology. *Anat. Rec. (Hoboken)* 2008; 291(11):1350–1361. <https://doi.org/10.1002/ar.20791>

14. Ambrogi V. Piero della Francesca's coral pendants: the hidden bronchial anatomy. *Thorax* 2014; 69(12):1161. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205344>

15. Lazzeri D. Concealed lung anatomy in Botticelli's masterpieces the primavera and the birth of Venus. *Acta Biomed.* 2018; 88(4):502–509. <https://doi.org/10.23750/abm.v88i4.5981>

16. Lydiatt D.D., Bucher G.S. The influence of the final cause doctrine on anatomists of the sixteenth and seventeenth centuries concerning selected anatomical structures of the head and neck. *Laryngoscope* 2012; 122(Suppl.3):S35–51. <https://doi.org/10.1002/lary.23391>

17. Koehler U. [Ein pionier der anatomie – der Marburger Arzt und Ordinarius Dryander (1500–1560) und die anatomische darstellung der lunge]. *Pneumologie* 2019; 73(6):374–376 (in German). <https://doi.org/10.1055/a-0768-9197>

18. Fitzgerald R.S., Cherniack N.S. Historical perspectives on the control of breathing. *Compr. Physiol.* 2012; 2(2):915–932. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100007>

19. Brinkman R.J., Hage J.J. Andreas Vesalius' 500th Anniversary: initial integral understanding of voice production. *J. Voice* 2017; 31(1):124.e11–124.e19. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2015.12.019>

20. Widdicombe J.H. Early studies on the surface epithelium of mammalian airways. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2019; 317(4):L486–L495. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00240.2019>

21. Jankowski R., Nguyen D.T., Poussel M., Chenuel B., Gallet P., Rumeau C. Sinusology. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head. Neck. Dis.* 2016; 133(4):263–268. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.05.011>

22. Sorokina L.A., Kotelnikov I.N. [Marcello Malpighi (1628–1694): "De pulmonibus epistolae" or "Two letters about the lungs"]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* 2011; 10(4-40):91–94 (in Russian).

23. Urly M.Z., Suarez J.I. Breathing and the nervous system. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 119:241–250. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00017-5>

24. Levine C., Marcillo A. Origin and endpoint of the olfactory nerve fibers: as described by Santiago Ramón y Cajal.

Anat. Rec. (Hoboken) 2008; 291(7):741–750. <https://doi.org/10.1002/ar.20660>

25. Barcat J.A. Megacariocitos, plaquetas y una nueva función pulmonar [Megakaryocytes, platelets and a new lung function]. *Medicina* 2017; 77(4):344–346 (in Spanish).

26. Senior A. Friedrich Berthold Reinke (1862–1919): brilliant yet troubled anatomist of the vocal fold. *J. Laryngol. Otol.* 2015; 129(11):1053–1057. <https://doi.org/10.1017/S0022215115002522>

27. Wani T.M., Bissonnette B., Engelhardt T., Buchh B., Arnous H., Al Ghamdi F., Tobias J.D. The pediatric airway: Historical concepts, new findings, and what matters. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019; 121:29–33. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.02.041>

28. Rohrich R.J., Pessa J.E. Nasal anatomy and John B. Deaver, M.D. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009; 124(5):253e–254e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181b98cf8>

29. Hogg J.C. Canadian contributions to pulmonary anatomy and pathology. *Can. Respir. J.* 2007; 14(7):393–397. <https://doi.org/10.1155/2007/134394>

30. Odintsova I.A., Gololobov V.G. [Nikolay Grigorievich Khlopin: about life and scientific endeavors (devoted to the 120-th anniversary of birth)]. *Geny i kletki = Genes & Cells* 2017; 12(2):6–10 (in Russian). <https://doi.org/10.23868/201707011>

31. West J.B. Frank Low and the first images of the ultrastructure of the pulmonary blood-gas barrier. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310(5):L387–392. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00401.2015>

32. Weibel E.R. A retrospective of lung morphometry: from 1963 to present. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2013; 305(6):L405–408. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00169.2013>

33. Adler K.B., Shapiro S.D., Gallup M., Wu R., Randell S.H., Holtzman M.J., Evans C.M., Jacoby D.B., Tesfaigzi Y., Rose M.C., Mossman B.T., Prince A., Reddy S.P., Davis C.W., Matthay M.A. Airway epithelium, inflammation, and mechanisms of disease: A tribute to Carol B. Basbaum. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 34(5):523–526. <https://doi.org/10.1165/rcmb.F311>

34. Rudenok V.V., Trushel N.A., Konopelko G.E., Solntseva G.V. [Scientific and pedagogic activities of professor P.I. Lobko]. *Zdravookhranenie (Minsk)* 2019; 10:71–74 (in Russian).

Информация об авторах:

Анна Михайловна Суботьялова, студентка магистратуры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет»; e-mail: anyuta108@mail.ru

Михаил Альбертович Суботьялов, д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный педагогический университет»; доцент кафедры фундаментальной медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; e-mail: subotyalov@yandex.ru

Author information:

Anna M. Subotyalova, Master's Student, Novosibirsk State Pedagogical University; e-mail: anyuta108@mail.ru

Mikhail A. Subotyalov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Anatomy, Physiology and Life safety, Novosibirsk State Pedagogical University; Docent of the Department of Fundamental Medicine, Novosibirsk State University; e-mail: subotyalov@yandex.ru

Поступила 16.05.2024
Принята к печати 30.06.2024

Received May 16, 2024
Accepted June 30, 2024

УДК 616-91(616.21/-233:616-008.61)]578.233.42:578.233.44

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-121-131

РОЛЬ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

А.С.Манукян, А.Г.Приходько

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

РЕЗЮМЕ. Гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП) – гетерогенное и комплексное нарушение, при котором возникает чрезмерное сужение дыхательных путей в ответ на действие различных экзо- и эндогенных стимулов. В данной статье представлена информация за последние пять лет, включающая 50 публикаций представленных в PubMed и Google Scholar, о наиболее распространенных вирусах, провоцирующих развитие гиперреактивности дыхательных путей у детей, включая респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, метапневмовирус, вирусы гриппа и парагриппа, коронавирус SARS-CoV-2, аденовирус и бокавирус. Описывается ряд патофизиологических механизмов, с помощью которых вирусы повреждают респираторный эпителий и приводят к формированию инфекционной и постинфекционной гиперчувствительности бронхов. Подчеркнута роль гиперэкспрессии цитокинов и медиаторов воспаления в развитии ГРДП, особенно в раннем возрасте. Показано, что воспалительный процесс и сбалансированный иммунный ответ имеют решающее значение для смягчения тяжести заболевания, вызванного вирусами. Понимание молекулярных механизмов воспалительных реакций и иммунного ответа на острые респираторные вирусные инфекции может помочь разработать более эффективные методы профилактики и лечения респираторных заболеваний у детей.

Ключевые слова: гиперреактивность дыхательных путей, бронхиолит, цитокиновый профиль, цитокины, респираторные вирусы, вирус-индуцированная гиперреактивность дыхательных путей, РНК-вирусы, ДНК-вирусы.

THE ROLE OF RESPIRATORY INFECTIONS IN THE FORMATION OF AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN CHILDREN

A.S.Manukyan, A.G.Prikhodko

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

SUMMARY. Airway hyperresponsiveness (AHR) is a heterogeneous and complex disorder characterized by excessive narrowing of the airways in response to various exogenous and endogenous stimuli. This article presents information from the last five years, including 50 publications from PubMed and Google Scholar, on the most common viruses that provoke the development of airway hyperresponsiveness in children, including respiratory syncytial virus, rhinovirus, metapneumovirus, influenza and parainfluenza viruses, SARS-CoV-2 coronavirus, adenovirus, and bocavirus. It describes a number of pathophysiological mechanisms by which viruses damage the respiratory epithelium and lead to the formation of infectious and post-infectious bronchial hypersensitivity. The role of hyperexpression of cytokines and inflammatory mediators in the development of AHR, especially in early childhood, is emphasized. It is shown that the inflammatory process and a balanced immune response are crucial for mitigating the severity of the disease caused by viruses. Understanding the molecular mechanisms of inflammatory reactions and the immune response to acute respiratory viral infections can help develop more effective methods for the prevention and treatment of respiratory diseases in children.

Контактная информация

Айкуш Славиковна Манукян, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.
E-mail: doctor_manukyan@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Aykush S. Manukyan, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: doctor_manukyan@mail.ru

Для цитирования:

Манукян А.С., Приходько А.Г. Роль респираторных инфекций в формировании гиперреактивности дыхательных путей у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.121–131.
DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-121-131

For citation:

Manukyan A.S., Prikhodko A.G. The role of respiratory infections in the formation of airway hyperresponsiveness in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):121–131 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-121-131

Key words: airway hyperresponsiveness, bronchiolitis, cytokine profile, cytokines, respiratory viruses, virus-induced airway hyperresponsiveness, DNA viruses, RNA viruses.

Гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП) определяется как предрасположенность к чрезмерному сокращению бронхов в ответ на различные раздражающие стимулы, которые практически не оказывают влияния на здоровых людей [1]. Бронхиальная гиперреактивность служит отличительным признаком всех фенотипов бронхиальной астмы (БА), но может наблюдаться у детей и взрослых при других респираторных заболеваниях [1, 2]. Синдром свистящего дыхания у детей и продолжительный кашель клинически свидетельствуют о ГРДП [1]. В основе лежит повреждение респираторного эпителия, увеличение чувствительности рецепторов бронхов, что, в свою очередь, способствует возникновению кашлевого рефлекса под воздействием экзогенных и эндогенных факторов [2].

Факторы, предрасполагающие к развитию гиперреактивности дыхательных путей

К эндогенным факторам относят генетическую предрасположенность и атопию у ребенка. Геномные исследования показали, что риск возникновения ГРДП с переходом в БА возрастает у детей с семейным анамнезом атопии и БА [3]. Риск появления вирус-индуцированной ГРДП увеличивается у детей с атопией по сравнению со здоровыми. При атопии иммунный ответ на вирусную инфекцию является дефектным, с субоптимальной реакцией Т-хелперов 1-го типа (Th1) и сдвигом в сторону фенотипа Th2. Такая реакция может привести к неполному клиренсу вируса, персистенции воспаления и формированию ГРДП [3].

Экзогенные факторы, предрасполагающие к формированию гиперреактивности дыхательных путей у ребенка, включают пренатальное воздействие никотиновых и электронных сигарет, микробиом дыхательных путей при рождении, пассивное курение ребенка, загрязненный микроклимат, неблагоприятные условия окружающей среды, частые респираторные инфекции нижних дыхательных путей в раннем возрасте [2, 4]. В особой группе риска находятся дети, перенесшие тяжёлые респираторные инфекции в возрасте до 6 месяцев [4]. Курение матери во время беременности связано с такими последствиями для ребенка, как аномальное внутриутробное развитие легких, задержка роста плода, нарушение микробиома нижних дыхательных путей, синдром внезапной детской смерти [5, 6, 7]. Основными респираторными проявлениями у ребёнка, связанными с курением мамы, являются снижение лёгочной функции с уменьшением потока форсированного выдоха, нарушение мукоциллиарного транспорта [5, 6, 7]. Данные дети чаще подвержены инфицированию нижних дыхательных путей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом и высоким риском развития БА [5, 6, 7].

Вирус-индуцированная гиперреактивность дыхательных путей

Острые респираторные инфекции являются серьёзным бременем общественного здравоохранения и ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, особенно среди детей, пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом [8, 9]. Известно, что вирусные инфекции служат основной причиной ГРДП и обострений бронхиальной астмы, как у детей, так и у взрослых [10]. РНК-вирусы являются преобладающими этиологическими агентами респираторных инфекций, к ним относят респираторно-синцициальный вирус (РСВ), риновирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа, гриппа, коронавирусы. ДНК-вирусы, вызывающие поражение дыхательных путей, встречаются реже и включают аденовирусы, бокавирусы и другие вирусы [11]. Респираторные инфекции обычно имеют сезонный характер и возникают в холодный период года. Механизмы, лежащие в основе сезонности респираторных вирусных инфекций, изучаются и обсуждаются на протяжении многих лет. Одна из гипотез, объясняющих данное явление, ассоциирована со скученностью и длительным пребыванием детей в общественных помещениях в холодное время года, что способствует более тесному контакту и передаче вирусов между детьми [12]. Другая гипотеза связана с изменениями в окружающей среде, например, снижением температуры и повышением влажности воздуха. Это может повышать стабильность и выживаемость вирионов вне организма человека [12]. Также предполагается, что переохлаждение организма увеличивает восприимчивость к вирусным инфекциям [12]. Кроме того, снижение солнечной инсоляции и, как следствие, дефицит витамина D, могут ослаблять иммунитет в зимний период [12]. Заболевания, вызываемые вышеуказанными вирусами, варьируют от простуды и ларинго-трахеобронхита до опасных для жизни инфекций нижних дыхательных путей, таких как бронхиолит, пневмония или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [13]. Тяжесть каждой инфекции и её прогрессирование из верхних дыхательных путей в нижние зависят от внутренней вирулентности респираторного возбудителя, возможных коинфекций у ребенка, факторов, связанных с самим пациентом, таких как возраст, предрасположенность к бронхообструкции и ГРДП, наличие атопии и степени иммунодефицита [13]. В целом, влияние респираторных вирусов на формирование гиперреактивности дыхательных путей у детей может быть многофакторным и зависит от индивидуальных особенностей ребенка и его иммунной системы.

Механизмы формирования вирус-индуцированной гиперреактивности дыхательных путей

При взаимодействии респираторных вирусов с эпителиальными клетками дыхательных путей вырабатываются противовирусные вещества, такие как интерфероны, лактоферрин, β -дефенсины, оксид азота, а также цитокины и хемокины, которые привлекают воспалительные клетки, влияют на адаптивный иммунитет [14]. Эти защитные механизмы обычно приводят к быстрой элиминации вируса. В тоже время респираторные вирусы вырабатывают противовирусные механизмы и стратегии, позволяющие обойти иммунный ответ.

Респираторные вирусы могут вызывать гиперреактивность дыхательных путей у детей опосредованно, в результате воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, когда возникают отек тканей, гиперсекреция слизи, обструкция нижних дыхательных путей, что приводит к затрудненному дыханию [15]. Кроме этого, респираторные вирусы нарушают целостность респираторного эпителия, оказывая цитотоксическое действие, повышая межклеточную проницаемость и повреждая механизмы восстановления эпителия [15]. В свою очередь, поврежденные клетки респираторного эпителия вырабатывают цитокины – алармины, включая тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкин (IL)-33 и IL-25, медиаторы эпителиального происхождения, участвующие в формировании бронхиальной гиперреактивности и астмы [16]. Алармины вызывают воспаление в респираторном тракте за счет рекрутирования воспалительных клеток и активации преимущественно цитокинов Th2 из различных эффекторных клеток [17], что способствует бронхоспазму, гиперпродукции слизи и инфильтрации слизистой бронхов воспалительными клетками [18]. Эпителиоциты дыхательных путей в ответ на респираторную инфекцию кроме аларминов могут продуцировать и другие провоспалительные медиаторы, например, такие как эотаксины, хемоаттрактант, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретлируемый нормальными Т-клетками (RANTES), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IL-6, IL-8 и IL-1 β [19]. При воздействии вирусов на организм иммунная система реагирует на инфекцию выработкой цитокинов, хемокинов, факторов роста и других медиаторов воспаления, что усиливает гиперреактивность дыхательных путей [10, 15]. В результате, возникают благоприятные условия для вторичной бактериальной инфекции нижних дыхательных путей, которые способствуют ещё большему повреждению лёгких и ослаблению противовирусных механизмов.

Респираторно-синцитиальный вирус

Известно, что респираторно-синцитиальный вирус человека индуцирует выработку большого спектра цитокинов: IL-6, IL-8, TNF- α , RANTES, интерферон (IFN)- β , IFN- λ 1, IFN- γ , IL-1 β , IL-17A, интерферон-

гамма-индуцированный белок (IP-10), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), воспалительный белок макрофагов (MIP)-1 α [20, 21]. Эти и другие медиаторы воспаления, экспрессируемые в ответ на инфекцию РСВ, играют важную роль в регуляции иммунного ответа, воспалении и в борьбе с вирусной инфекцией. В то же время, их гиперэкспрессия приводит к повреждению респираторного эпителия и развитию осложнений в результате инфекции РСВ. В особой группе риска находятся новорожденные, дети с бронхолёгочной дисплазией (БЛД), низким весом и дети, перенесшие РСВ-ассоциированный бронхиолит в возрасте до 6-ти месяцев [22]. В младенческом возрасте РСВ обычно коррелирует с мощным иммунным ответом в нижних дыхательных путях из-за дисбаланса провоспалительных и противовоспалительных цитокиновых реакций [23]. Преобладают цитокины Th2-типа, особенно повышаются уровни IL-4, IL-5 и IL-13, при этом снижается уровень цитокинов Th1, например таких, как интерферон IFN- γ , IL-12 и TNF- α , способствуя тяжелому течению заболевания РСВ [23]. Более того, существуют исследования, которые свидетельствуют о повреждении дыхательных путей и формировании постинфекционной ГРДП спустя 30 лет после перенесенной респираторно-синцитиальной вирусной инфекции [24]. Все эти данные подтверждают, что сбалансированный ответ Th1/Th2 имеет решающее значение для смягчения тяжести заболевания, опосредованного РСВ.

Риновирус

По сравнению с респираторно-синцитиальным вирусом, цитотоксический эффект риновируса менее выражен [25]. Риновирус способствует выработке провоспалительных медиаторов, включая IL-6, IL-8, IP-10, RANTES, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), MCP-1, IFN- β и IFN- λ [26]. Провоспалительные цитокины и хемокины впоследствии привлекают различные воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты, которые при активации также продуцируют ряд цитокинов, хемокинов, матриксных металлопротеиназ, активных форм кислорода, что приводит к усилению воспалительной реакции в нижних дыхательных путях, бронхиальной гиперреактивности, как в острый, так и постинфекционный периоды заболевания [27].

Метапневмовирус

У детей дошкольного и школьного возраста причиной ГРДП и повышенного риска развития БА зачастую становится метапневмовирус. Вирус содействует продукции IFN- α , TNF- α , IL-2, IL-6, цитокинов – аларминов, IL-1 β , активирует альвеолярные макрофаги, приводя к выраженному повреждению респираторного эпителия [28, 29, 30]. На мышинных моделях, инфицированных метапневмовирусом, было показано, что аль-

веолярные макрофаги, по-видимому, действуют как регуляторные клетки, которые усиливают репликацию вируса, клинические проявления заболевания, обструкцию дыхательных путей и повреждение альвеолярных стенок [29], что может привести к нарушению газообмена и развитию дыхательной недостаточности.

На аналогичных моделях, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом, альвеолярные макрофаги способствуют противовирусному врожденному иммунному ответу [29]. Таким образом, альвеолярные макрофаги участвуют в патогенезе метапневмовирусной инфекции человека, одновременно защищая от респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Известно, что повышенная выработка IL-1 β связана с увеличением степени тяжести заболеванием метапневмовирусной инфекцией и сроков госпитализации [31]. IL-1 β может опосредовать множественные воспалительные реакции, способствующие инфильтрации лёгочной ткани. Он способствует привлечению и активации нейтрофилов и макрофагов, повышению уровня простагландинов E2 и F2 α , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , которые, в свою очередь, усиливают воспалительные реакции и инфильтрацию легочной ткани [32].

Вирусы парагриппа

Вирусы парагриппа у детей с генетической предрасположенностью к БА в раннем возрасте могут индуцировать развитие свистящего дыхания и рекуррентного бронхообструктивного синдрома. По-видимому, абберрантная выработка различных цитокинов вследствие присоединения парагриппа, провоцирует вирус-индуцированную бронхиальную гиперреактивность [33]. В настоящее время на животных моделях показано, что при инфицировании вирусом парагриппа врожденные иммунные клетки демонстрируют сильную поляризацию экспрессии генов в сторону воспалительных реакций Th2 типа и оставляют транскриптомные следы, которые указывают на вирусную инфекцию, хроническое повреждение респираторного эпителия и ГРДП в постинфекционный период [33].

Вирусы гриппа

Как известно, вирусы гриппа порождают сезонные эпидемии, а вирусы гриппа А могут вызывать спорадические пандемии. В большинстве случаев инфицирование пациентов этими вирусами приводит к всевозможным осложнениям, начиная от вторичных бактериальных инфекций и заканчивая первичной вирусной пневмонией и бронхолитом [2]. Вирусы гриппа способны повреждать различные клетки дыхательных путей, включая клетки мерцательного эпителия, альвеолярные клетки I и II типов, иммунные клетки [2]. Конечный результат заболевания зависит от поражения конкретного типа клеток [2]. Тропизм вируса гриппа обусловлен его способностью связывать различные изоформы сиаловой кислоты, присутствующие

на поверхности клеток нижних дыхательных путей, что приводит к более тяжелому поражению легких [34]. Известно, что вирус гриппа стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12 и IL-8, IL-10, которые необходимы для рекрутирования и активации клеток врожденного иммунитета, таких как дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, моноциты, макрофаги [35]. Вирусный антиген H1N1 индуцирует большое количество IL-10 в слизистой оболочке дыхательных путей, что является самым высоким показателем среди всех значимых цитокинов [36]. Продукция TNF- α и IL-1 β по механизму положительной обратной связи приводит к дальнейшей выработке цитокинов [35]. Поражение респираторного эпителия в основном обусловлено цитокиновым каскадом в ответ на репликацию вируса в пневмоцитах II типа, альвеолярных макрофагах, эндотелиальных клетках [37]. В свою очередь, активированные макрофаги и инфицированные дендритные клетки дополнительно вызывают массивный иммунный ответ и цитокиновый шторм [38].

Коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2)

Заражение SARS-CoV-2 начинается с его связывания с белком ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) альвеолярных эпителиальных клеток, который индуцирует активацию врожденного и адаптивного иммунного ответа путем высвобождения и взаимодействия хемокинов, колониестимулирующих факторов, интерферонов, интерлейкинов и TNF- α [39]. Эти факторы повреждают респираторный эпителий и повышают проницаемость сосудов, определяя развитие COVID-19 [39]. Как известно, при COVID-19 значительно повышается выработка IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , MIP-1 β , MCP-1, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-33, фактора роста гепатоцитов (HGF), IL-1RA, IL-7, IL-4 и IL8, эотоксина, что связано с различным клиническим течением COVID-19 [40, 41]. У детей COVID-19 в основном протекает в легкой или бессимптомной форме, однако при аномальной и интенсивной продукции цитокинов и иммунопатологических реакциях возникает «цитокиновый шторм» [42]. Действительно, «цитокиновый шторм» коррелирует с тяжестью и прогрессированием COVID-19 и может привести к серьезным осложнениям, таким как ОРДС и полиорганная недостаточность, которые являются основными причинами смертности от этого заболевания как у детей, так и взрослых [43]. Ещё одной особенностью является то, что SARS-CoV-2 длительно может персистировать в верхних дыхательных путях у детей, даже при асимптомном течении, что приводит к гипертрофии аденоидно-tonsиллярного аппарата, нарушению функции носового дыхания, вторичному инфицированию нижних дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивности [44].

В целом РНК-вирусы хорошо индуцируют выра-

ботку цитокинов и способствуют возникновению и прогрессированию ГРДП.

Аденовирусы

Аденовирусы человека являются видоспецифичными, в связи с чем, их изучение на животных моделях особенно проблематично. Из аденовирусов человека наиболее изучены аденовирусы вида В, обуславливающие тяжелую пневмонию и ОРДС у детей и взрослых [45]. Аденовирус В в респираторном эпителии вызывает гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , а также хемокиновых лигандов 3 (CCL3) и CXCL10 (хемокиновый лиганд 10 с мотивом C-X-C, также известный как интерферон-гамма-индуцированный белок 10 или малый индуцируемый цитокин B10) [45]. Длительная активация этих цитокинов индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов таким образом, что запускает порочный круг воспаления и повреждения соседних тканей респираторного эпителия, провоцируя обструкцию дыхательных путей и бронхиальную гиперреактивность [46]. Можно предположить, что тяжесть естественного аденовирусного заболевания, по-видимому, напрямую коррелирует с количеством и продолжительностью продукции цитокинов и хемокинов в очаге воспаления.

Бокавирусы

Бокавирусы обычно встречается у детей в возрасте от 6 до 24 месяцев, но иногда их обнаруживают у детей старше 5 лет и взрослых [47]. Бокавирусы часто формируют коинфекции с другими респираторными возбудителями, особенно с респираторно-синцитиальным вирусом, риновирусом, вирусами парагриппа и аденовирусом [47]. При этом известно, что дети с тяжелыми сопутствующими заболеваниями входят в особую группу риска. У детей с хроническими заболеваниями легких, врожденными пороками сердца, нервно-мышечными расстройствами, раком или иммунодефицитом, частота обнаружения первого генотипа бокавируса варьируются от 14% до 77% [48, 49]. Бокавирус индуцирует выработку IL-6, IL-8, IL-10, IL-13,

IL-33 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) [50]. Экспрессия цитокинов Th2 может способствовать ГРДП и обострению БА [50].

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что тяжелые респираторные инфекции могут изменить развитие и физиологию легких, увеличивая риск последующего развития ГРДП и БА. Более того, респираторные инфекции становятся наиболее частой причиной обострения БА, как у детей, так и у взрослых. Основным механизмом, с помощью которого это происходит, является репликация вируса в клетках респираторного эпителия и повреждение, запускающее каскад воспалительных реакций с участием гемопоэтических клеток, Th-клеток, а также секретируемых цитокинов, хемокинов, факторов роста и других медиаторов воспаления. Воспалительный процесс необходим для устранения инфекции, однако респираторные вирусы вырабатывают противовирусные механизмы и стратегии, позволяющие нарушать иммунный ответ и блокировать пути выработки интерферона, превращая защитную воспалительную реакцию в патологическую. В результате, возникает ГРДП как при вирусной инфекции, так и постинфекционный период.

Заключение

Стремление к пониманию молекулярных механизмов воспалительных реакций и иммунного ответа на острые респираторные вирусные инфекции может помочь разработать более эффективные методы профилактики и лечения респираторных заболеваний у детей.

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. Maatta A.M., Malmberg L.P., Pelkonen A.S., Makela M.J. The link between early childhood lower airway symptoms, airway hyperresponsiveness, and school-age lung function // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024. Vol.132, Iss.1. P.54–61.e5. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.10.006>
2. Clementi N., Ghosh S., De Santis M., Castelli M., Criscuolo E., Zanoni I., Clementi M., Mancini N. Viral respiratory pathogens and lung injury // *Clin. Microbiol. Rev.* 2021. Vol.34, Iss.3. P.e00103–e00120. <https://doi.org/10.1128/CMR.00103-20>
3. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma // *Allergy.* 2023. Vol.78, Iss.4. P.940–956. <https://doi.org/10.1111/all.15666>
4. Koefoed H.J.L., Zwitserloot A.M., Vonk J.M., Koppelman G.H. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021. Vol.32, Iss.6. P.1238–1254. <https://doi.org/10.1111/pai.13516>
5. Jenssen B.P., Walley S.C., Boykan R., Caldwell A.L., Camenga D. Protecting children and adolescents from tobacco and nicotine // *Pediatrics.* 2023. Vol.151, Iss.5. Article number:e2023061804. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061804>

6. Dai X., Gil G.F., Reitsma M.B., Ahmad N.S., Anderson J.A., Bisignano C., Carr S., Feldman R., Hay S.I., He J., Iannucci V., Lawlor H.R., Malloy M.J., Marczak L.B., McLaughlin S.A., Morikawa L., Mullany E.C., Nicholson S.I., O'Connell E.M., Okereke C., Sorensen R.J.D., Whisnant J., Aravkin A.Y., Zheng P., Murray C.J.L., Gakidou E. Health effects associated with exposure to secondhand smoke: a burden of proof study // *Nat. Med.* 2024. Vol.28, Iss.10. P.2045–2055. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01978-x>
7. Hashimoto K., Maeda H., Iwasa H., Kyojuka H., Maeda R., Kume Y., Ono T., Chishiki M., Sato A., Ogata Y., Murata T., Fujimori K., Shinoki K., Nishigori H., Yasumura S., Hosoya M. Tobacco exposure during pregnancy and infections in infants up to 1 year of age: the Japan environment and children's study // *J. Epidemiol.* 2023. Vol.33, Iss.10. P.489–497. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20210405>
8. Wang X., Li Y., Shi T., Bont L.J., Chu H.Y., Zar H.J., Wahi-Singh B., Ma Y., Cong B., Sharland E., Riley R.D., Deng J., Figueras-Aloy J., Heikkinen T., Jones M.H., Liese J.G., Markić J., Mejias A., Nunes V.C., Resch B., Satav A., Yeo K.T., Simões E.A.F., Nair H. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data // *Lancet.* 2024. Vol.403, Iss.10433. P.1241–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00138-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00138-7)
9. Gottlieb J. Community-acquired respiratory viruses // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2019. Vol.24, Iss.3. P.311–317. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000633>
10. Atwell J., Chico M., Vaca M., Arévalo-Cortes A., Karron R., Cooper Ph.J. Effect of infant viral respiratory disease on childhood asthma in a non-industrialized setting // *Clin. Transl. Allergy.* 2023. Vol.13, Iss.8. Article number:e12291. <https://doi.org/10.1002/clt2.12291>
11. de Jesús Romero-Tapia S., Guzmán Priego C.G., Del-Río-Navarro B.E., Sánchez-Solis M. Advances in the relationship between respiratory viruses and asthma // *J. Clin Med.* 2023. Vol.12, Iss.17. Article number:5501. <https://doi.org/10.3390/jcm12175501>
12. Moriyama M., Hugentobler W.J., Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections // *Annu. Rev. Virol.* 2020. Vol.7, Iss.1. P.83–101. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>
13. Yadav K.K., Awasthi S. Childhood pneumonia: what's unchanged, and what's new? // *Indian J. Pediatr.* 2023. Vol.90, Iss.7. P.693–699. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04628-3>
14. Martikainen M., Tossavainen T., Hannukka N., Roponen M. Pollen, respiratory viruses, and climate change: Synergistic effects on human health // *Environ Res.* 2023. Vol.219. Article number:115149. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115149>
15. Hussain S.A., Mejias A., Ramilo O., Peeples M.E., Grayson M.H. Postviral atopic airway disease: pathogenesis and potential avenues for intervention // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019. Vol.15, Iss.1. P.49–58. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1541737>
16. Gauvreau G.M., Bergeron C., Boulet L., Cockcroft D.W., Côté A., Davis B.E., Leigh R., Myers I., O'Byrne P.M., Sehmi R. Sounding the alarm – the role of alarmin cytokines in asthma // *Allergy.* 2023. Vol.78, Iss.2. P.402–417. <https://doi.org/10.1111/all.15609>
17. 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>
18. Williams T.C., Loo S., Nichol K.S., Reid A.T., Veerati P.A., Esneau C., Wark P.A.B., Grainge C.L., Knight D.A., Vincent T., Jackson C.L., Alton K., Shimkets R.A., Girkin J.L., Bartlett N.W. IL-25 blockade augments antiviral immunity during respiratory virus infection // *Commun. Biol.* 2022. Vol.5, Iss.1. Article number:415. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03367-z>
19. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis // *Front. Immunol.* 2020. Vol.11. Article number:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>
20. Lee C.Y., Sung C.H., Wu V.C., Chang Y.C., Chang J.C., Fang Y.P., Wang N.M., Chou T.Y., Chan Y.J. Clinical characteristics and differential cytokine expression in hospitalized Taiwanese children with respiratory syncytial virus and rhinovirus bronchiolitis // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2023. Vol.56, Iss.2. P.282–291. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.013>
21. Rosas-Salazar C., Chirkova T., Gebretsadik T., Chappell J.D., Peebles Jr R.S., Dupont W.D., Jadhao S.J., Gergen P.J. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study // *Lancet.* 2023. Vol.401, Iss.10389. P.1669–1680. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00811-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00811-5)
22. Billard M., Bont L.J. The link between respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood // *Lancet.* 2023. Vol.401, Iss.10389. P.1632–1633. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00672-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00672-4)
23. Agac A., Kolbe S.M., Ludlow M., Osterhaus Albert D.M.E., Meineke R., Rimmelzwaan G.F. Host responses to respiratory syncytial virus infection // *Viruses.* 2023. Vol.15, Iss.10. Article number:1999.

<https://doi.org/10.3390/v15101999>

24. Priante E., Cavicchiolo M.E., Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae // *Minerva Pediatr.* 2018. Vol.70, Iss.6. P.623–633. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05327-6>

25. Liew K.Y., Koh S.K., Hooi S.L., Lup Ng M.K., Chee H., Harith H.H., Israfi D.A., Ling Tham C.L. Rhinovirus-induced cytokine alterations with potential implications in asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis // *Front. Immunol.* 2022. Vol.13. Article number:782936. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.782936>

26. Hayashi Y., Sada M., Shirai T., Okayama K., Kimura R., Kondo M., Okodo M., Tsugawa T., Ryo A., Kimura H. Rhinovirus infection and virus-induced asthma // *Viruses.* 2022. Vol.14, Iss.12. Article number:2616. <https://doi.org/10.3390/v14122616>

27. Price A.S., Kennedy J.L. T-helper 2 mechanisms involved in human rhinovirus infections and asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022. Vol.129, Iss.6. P.681–691. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.015>

28. Myklebust A., Simpson M.R., Valand J., Langaas V.S., Jartti T., Døllner H., Risnes K. Bronchial reactivity and asthma at school age after early-life metapneumovirus infection // *ERJ Open Res.* 2024. Vol.10, Iss.1. Article number:00832-2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00832-2023>

29. Santos L.D., Antunes K.H., Muraro S.P., de Souza G.F., da Silva A.G., de Souza Felipe J., Zanetti L.C., Czepielewski R.S., Magnus K., Scotta M., Mattiello R., Maito F., de Souza A.P.D., Weinlich R., Ramirez Vinolo M.A., Porto B.N. TNF-mediated alveolar macrophage necroptosis drives disease pathogenesis during respiratory syncytial virus infection // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol.57, Iss.6. Article number:2003764. <https://doi.org/10.1183/13993003.03764-2020>

30. Xiang W., Li L., Wang B., Ali A.F., Li W. Profiles and predictive value of cytokines in children with human metapneumovirus pneumonia // *Virol. J.* 2022. Vol.19. Article number:214. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01949-1>

31. Wu G., Zhang Y., Niu L., Hu Y., Yang Y., Zhao Y. Interleukin-1 β promotes human metapneumovirus replication via activating the cGAS-STING pathway // *Virus. Res.* 2024. Vol.343. Article number:199344. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2024.199344>

32. Cioccarelli C., Sanchez-Rodriguez R., Angioni R., Venegas F.C., Bertoldi N., Munari F., Cattelan A., Molon B., Viola A. IL1 β promotes TMRSS2 expression and SARS-CoV-2 cell entry through the p38 MAPK-GATA2 axis // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:781352. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781352>

33. Castro I.A., Yang Y., Gnazzo V., Kim D., Dyken S.J.V., López C.B. Murine parainfluenza virus persists in lung innate immune cells sustaining chronic lung pathology // *bioRxiv [Preprint]*. 2023. Article number:566103. <https://doi.org/10.1101/2023.11.07.566103>

34. Zhao C., Pu J. Influence of host sialic acid receptors structure on the host specificity of influenza viruses // *Viruses.* 2022. Vol.14, Iss.10. Article number:2141. <https://doi.org/10.3390/v14102141>

35. Mifsud E.J., Kuba M., Barr I.G. Innate immune responses to influenza virus infections in the upper respiratory tract // *Viruses.* 2021. Vol.13, Iss.10. Article number:2090. <https://doi.org/10.3390/v13102090>

36. Bant P., Owczarek W., Szczygielski K., Cierniak S., Kania J., Jurkiewicz D. Occurrence of IL-1, IL-10, CD25, CD40, and CD69 in the tissue of palatine tonsils // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022. Vol.39, Iss.1. P.182–188. <https://doi.org/10.5114/ada.2021.110285>

37. Ferreira A.C., Sacramento S.Q., Pereira-Dutra F.S., Fintelman-Rodrigues N., Silva P.P., Mattos M., de Freitas C.S., Martorelli A. de Melo G.R., Campos M.M., Azevedo-Quintanilha I.G., Carlos A.S., Emidio J.V., Garcia C.C., Bozza P.T., Bozza F.A., Souza T.M.L. Severe influenza infection is associated with inflammatory programmed cell death in infected macrophages // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023. Vol.13. Article number:1067285. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1067285>

38. Short K.R., Kuiken T., Riel D.V. Role of endothelial cells in the pathogenesis of influenza in humans // *J. Infect. Dis.* 2019. Vol.220, Iss.11. P.1859–1860. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz349>

39. Kaur S., Bansal R., Kollimuttathuillam S., Gowda A.M., Singh B., Mehta D., Maroules M. The looming storm: blood and cytokines in COVID-19 // *Blood Rev.* 2021. Vol.46. Article number:100743. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100743>

40. Minkoff J.M., tenOever B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2 // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. Vol.21, Iss.3. P.178–194. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00839-1>

41. Chang S.H., Minn D., Kim S.W., Kim Y.K. Inflammatory markers and cytokines in moderate and critical cases of COVID-19 // *Clin. Lab.* 2021. Vol.67, Iss.9. P.2115–2120. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210142>

42. Nathanielsz J., Toh Z.Q., Ha Do L.A., Mulholland K., Licciardi P.V. SARS-CoV-2 infection in children and implications for vaccination // *Pediatr. Res.* 2023. Vol.93, Iss.5. P.1177–1187. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02254-x>

43. Kunnumakkara A.B., Rana V., Parama D., Banik K., Girisa S., Henamayee S., Thakur K.K., Dutta U., Garodia P., Gupta S.C., Aggarwal B.B. COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: how are they related? // *Life Sci.* 2021. Vol.284. Article number:119201. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119201>

44. de Lima T.M., Martins R.B., Miura C.S., Oliveira Souza M.V., Anzolini Cassiano M.H., Rodrigues T.S., Veras F.P., de Freitas Sousa J., Gomes R., de Almeida G.M., Melo S.R., da Silva G.C., Dias M., Capato C.F., Silva M.L., de Barros

Luiz V.E.D., Rodrigues Carenzi L., Zamboni D.S., de Melo Jorge D.M., de Queiroz Cunha F., Tamashiro E., Anselmo-Lima W.T., Pereira Valera F.C., Arruda E. Tonsils are major sites of persistence of SARS-CoV-2 in children // *Microbiol. Spectr.* 2023. Vol.11, Iss.5. P.e0134723. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01347-23>

45. Atasheva S., Shayakhmetov D.M. Cytokine responses to adenovirus and adenovirus vectors // *Viruses*. 2022. Vol.14, Iss.5. Article number:888. <https://doi.org/10.3390/v14050888>

46. Li J., Wei J., Xu Z., Jiang C., Li M., Chen J., Li Y., Yang M., Gu Y., Wang F., Shu Y., Yang Y., Sun L., Liu X. Cytokine/chemokine expression is closely associated disease severity of human adenovirus infections in immunocompetent adults and predicts disease progression // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:691879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691879>

47. Bagasi A.A., Howson-Wells H.C., Clark G., Tarr A.W., Soo S., Irving W.L., McClure C.P. Human bocavirus infection and respiratory tract disease identified in a UK patient cohort // *J. Clin. Virol.* 2020. Vol.129. Article number:104453. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104453>

48. Oldhoff E., Bennet R., Eriksson M., Allander T. Human bocavirus 1 epidemiology in children in relation to virus load and codetection // *Acta Paediatr.* 2023. Vol.112. P.1049–1055. <https://doi.org/10.1111/apa.16699>

49. Ademhan Tural D., Yalcin E., Emiralioglu N., Ozsezen B., Alp A., Sunman B., Gozmen O., Dogru D., Ozcelik U., Kiper N. Human bocavirus and human metapneumovirus in children with lower respiratory tract infections: effects on clinical, microbiological features and disease severity // *Pediatr. Int.* 2022. Vol.64. Article number:e15102. <https://doi.org/10.1111/ped.15102>

50. Alkubaisi N.A., Aziz I.M., Alsaleh A.N., Alhetheel A.F., Almajhdi F.N. Molecular profiling of inflammatory mediators in human respiratory syncytial virus and human bocavirus infection // *Genes (Basel)*. 2023. Vol.14, Iss.5. Article number:1101. <https://doi.org/10.3390/genes14051101>

REFERENCES

1. Maatta A.M., Malmberg L.P., Pelkonen A.S., Makela M.J. The link between early childhood lower airway symptoms, airway hyperresponsiveness, and school-age lung function. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024; 132(1):54–61.e5. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.10.006>

2. Clementi N., Ghosh S., De Santis M., Castelli M., Criscuolo E., Zannoni I., Clementi M., Mancini N. Viral respiratory pathogens and lung injury. *Clin. Microbiol. Rev.* 2021; 34(3):e00103–e00120. <https://doi.org/10.1128/CMR.00103-20>

3. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma. *Allergy* 2023; 78(4):940–956. <https://doi.org/10.1111/all.15666>

4. Koefoed H.J.L., Zwitserloot A.M., Vonk J.M., Koppelman G.H. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: a systematic literature review. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2021; 32(6):1238–1254. <https://doi.org/10.1111/pai.13516>

5. Jenssen B.P., Walley S.C., Boykan R., Caldwell A.L., Camenga D. Protecting children and adolescents from tobacco and nicotine. *Pediatrics* 2023; 151(5):e2023061804. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061804>

6. Dai X., Gil G.F., Reitsma M.B., Ahmad N.S., Anderson J.A., Bisignano C., Carr S., Feldman R., Hay S.I., He J., Iannucci V., Lawlor H.R., Malloy M.J., Marczak L.B., McLaughlin S.A., Morikawa L., Mullany E.C., Nicholson S.I., O'Connell E.M., Okereke C., Sorensen R.J.D., Whisnant J., Aravkin A.Y., Zheng P., Murray C.J.L., Gakidou E. Health effects associated with exposure to secondhand smoke: a burden of proof study. *Nat. Med.* 2024; 28(10):2045–2055. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01978-x>

7. Hashimoto K., Maeda H., Iwasa H., Kyojuka H., Maeda R., Kume Y., Ono T., Chishiki M., Sato A., Ogata Y., Murata T., Fujimori K., Shinoki K., Nishigori H., Yasumura S., Hosoya M. Tobacco exposure during pregnancy and infections in infants up to 1 year of age: the Japan environment and children's study. *J. Epidemiol.* 2023; 33(10):489–497. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20210405>

8. Wang X., Li Y., Shi T., Bont L.J., Chu H.Y., Zar H.J., Wahi-Singh B., Ma Y., Cong B., Sharland E., Riley R.D., Deng J., Figueras-Aloy J., Heikkinen T., Jones M.H., Liese J.G., Markić J., Mejias A., Nunes V.C., Resch B., Satav A., Yeo K.T., Simões E.A.F., Nair H. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet* 2024; 403(10433):1241–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00138-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00138-7)

9. Gottlieb J. Community-acquired respiratory viruses. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2019; 24(3):311–317. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000633>

10. Atwell J., Chico M., Vaca M., Arévalo-Cortes A., Karron R., Cooper Ph.J. Effect of infant viral respiratory disease on childhood asthma in a non-industrialized setting. *Clin. Transl. Allergy* 2023; 13(8):e12291. <https://doi.org/10.1002/clt2.12291>

11. de Jesús Romero-Tapia S., Guzmán Priego C.G., Del-Río-Navarro B.E., Sánchez-Solis M. Advances in the Relationship between Respiratory Viruses and Asthma. *J. Clin Med.* 2023; 12(17):5501. <https://doi.org/10.3390/jcm12175501>

12. Moriyama M., Hugentobler W.J., Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu. Rev. Virol.* 2020; 7(1):83–101. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-012420-022445>
13. Yadav K.K., Awasthi S. Childhood pneumonia: what's unchanged, and what's new? *Indian J. Pediatr.* 2023; 90(7):693–699. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04628-3>
14. Martikainen M., Tossavainen T., Hannukka N., Roponen M. Pollen, respiratory viruses, and climate change: synergistic effects on human health. *Environ Res.* 2023; 219:115149. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115149>
15. Hussain S.A., Mejias A., Ramilo O., Peeples M.E., Grayson M.H. Postviral atopic airway disease: pathogenesis and potential avenues for intervention. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15(1):49–58. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1541737>
16. Gauvreau G.M., Bergeron C., Boulet L., Cockcroft D.W., Côté A., Davis B.E., Leigh R., Myers I., O'Byrne P.M., Sehmi R. Sounding the alarm – the role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy* 2023; 78(2):402–417. <https://doi.org/10.1111/all.15609>
17. 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>
18. Williams T.C., Loo S., Nichol K.S., Reid A.T., Veerati P.A., Esneau C., Wark P.A.B., Grainge C.L., Knight D.A., Vincent T., Jackson C.L., Alton K., Shimkets R.A., Girkin J.L., Bartlett N.W. IL-25 blockade augments antiviral immunity during respiratory virus infection. *Commun. Biol.* 2022; 5(1):415. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03367-z>
19. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020; 11:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>
20. Lee C.Y., Sung C.H., Wu V.C., Chang Y.C., Chang J.C., Fang Y.P., Wang N.M., Chou T.Y., Chan Y.J. Clinical characteristics and differential cytokine expression in hospitalized Taiwanese children with respiratory syncytial virus and rhinovirus bronchiolitis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2023; 56(2):282–291. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.08.013>
21. Rosas-Salazar C., Chirkova T., Gebretsadik T., Chappell J.D., Peebles Jr R.S., Dupont W.D., Jadhao S.J., Gergen P.J. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet* 2023; 401(10389):1669–1680. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00811-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00811-5)
22. Billard M., Bont L.J. The link between respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood. *Lancet* 2023; 401(10389):1632–1633. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00672-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00672-4)
23. Agac A., Kolbe S.M., Ludlow M., Osterhaus Albert D.M.E., Meineke R., Rimmelzwaan G.F. Host responses to respiratory syncytial virus infection. *Viruses* 2023; 15(10):1999. <https://doi.org/10.3390/v15101999>
24. Priante E., Cavicchiolo M.E., Baraldi E. RSV infection and respiratory sequelae. *Minerva Pediatr.* 2018; 70(6):623–633. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.05327-6>
25. Liew K.Y., Koh S.K., Hooi S.L., Lup Ng M.K., Chee H., Harith H.H., Israf D.A., Ling Tham C.L. Rhinovirus-Induced cytokine alterations with potential implications in asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Fron. Immunol.* 2022; 13:782936. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.782936>
26. Hayashi Y., Sada M., Shirai T., Okayama K., Kimura R., Kondo M., Okodo M., Tsugawa T., Ryo A., Kimura H. Rhinovirus infection and virus-induced asthma. *Viruses* 2022; 14(12):2616. <https://doi.org/10.3390/v14122616>
27. Price A.S., Kennedy J.L. T-helper 2 mechanisms involved in human rhinovirus infections and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2022; 129(6):681–691. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.08.015>
28. Myklebust A., Simpson M.R., Valand J., Langaas V.S., Jartti T., Døllner H., Risnes K. Bronchial reactivity and asthma at school age after early-life metapneumovirus infection. *ERJ Open Res.* 2024; 10(1):00832–2023. <https://doi.org/10.1183/23120541.00832-2023>
29. Santos L.D., Antunes K.H., Muraro S.P., de Souza G.F., da Silva A.G., de Souza Felipe J., Zanetti L.C., Czepielewski R.S., Magnus K., Scotta M., Mattiello R., Maito F., de Souza A.P.D., Weinlich R., Ramirez Vinolo M.A., Porto B.N. TNF-mediated alveolar macrophage necroptosis drives disease pathogenesis during respiratory syncytial virus infection. *Eur. Respir. J.* 2021; 57(6). Article:2003764. <https://doi.org/10.1183/13993003.03764-2020>
30. Xiang W., Li L., Wang B., Ali A.F., Li W. Profiles and predictive value of cytokines in children with human metapneumovirus pneumonia. *Virol. J.* 2022; 19:214. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01949-1>
31. Wu G., Zhang Y., Niu L., Hu Y., Yang Y., Zhao Y. Interleukin-1 β promotes human metapneumovirus replication via activating the cGAS-STING pathway. *Virus. Res.* 2024; 343:199344. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2024.199344>
32. Cioccarelli C., Sanchez-Rodriguez R., Angioni R., Venegas F.C., Bertoldi N., Munari F., Cattelan A., Molon B., Viola A. IL1 β promotes TMPRSS2 expression and SARS-CoV-2 cell entry through the p38 MAPK-GATA2 axis. *Front. Immunol.* 2021; 12:781352. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781352>
33. Castro I.A., Yang Y., Gnazzo V., Kim D., Dyken S.J.V., López C.B. Murine parainfluenza virus persists in lung innate immune cells sustaining chronic lung pathology. *bioRxiv [Preprint]* 2023; 566103. <https://doi.org/10.1101/2023.11.07.566103>

34. Zhao C., Pu J. Influence of host sialic acid receptors structure on the host specificity of influenza viruses. *Viruses* 2022; 14(10):2141. <https://doi.org/10.3390/v14102141>
35. Mifsud E.J., Kuba M., Barr I.G. Innate immune responses to influenza virus infections in the upper respiratory tract. *Viruses* 2021; 13(10):2090. <https://doi.org/10.3390/v13102090>
36. Bant P., Owczarek W., Szczygielski K., Cierniak S., Kania J., Jurkiewicz D. Occurrence of IL-1, IL-10, CD25, CD40, and CD69 in the tissue of palatine tonsils. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2022; 39(1):182–188. <https://doi.org/10.5114/ada.2021.110285>
37. Ferreira A.C., Sacramento S.Q., Pereira-Dutra F.S., Fintelman-Rodrigues N., Silva P.P., Mattos M., de Freitas C.S., Martorelli A. de Melo G.R., Campos M.M., Azevedo-Quintanilha I.G., Carlos A.S., Emídio J.V., Garcia C.C., Bozza P.T., Bozza F.A., Souza T.M.L. Severe influenza infection is associated with inflammatory programmed cell death in infected macrophages. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:1067285. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1067285>
38. Short K.R., Kuiken T., Riel D.V. Role of endothelial cells in the pathogenesis of influenza in humans. *J. Infect. Dis.* 2019; 220(11): 1859–1860. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz349>
39. Kaur S., Bansal R., Kollimuttathuillam S., Gowda A.M., Singh B., Mehta D., Maroules M. The looming storm: blood and cytokines in COVID-19. *Blood Rev.* 2021; 46: 100743. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100743>
40. Minkoff J.M., tenOever B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* 2023; 21(3):178–194. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00839-1>
41. Chang S.H., Minn D., Kim S.W., Kim Y.K. Inflammatory markers and cytokines in moderate and critical cases of COVID-19. *Clin. Lab.* 2021; 67(9):2115–2120. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210142>
42. Nathanielsz J., Toh Z.Q., Ha Do L.A., Mulholland K., Licciardi P.V. SARS-CoV-2 infection in children and implications for vaccination. *Pediatr. Res.* 2023; 93(5):1177–1187. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02254-x>
43. Kunnumakkara A.B., Rana V., Parama D., Banik K., Girisa S., Henamayee S., Thakur K.K., Dutta U., Garodia P., Gupta S.C., Aggarwal B.B. COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: how are they related? *Life Sci.* 2021; 284:119201. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119201>
44. de Lima T.M., Martins R.B., Miura C.S., Oliveira Souza M.V., Anzolini Cassiano M.H., Rodrigues T.S., Veras F.P., de Freitas Sousa J., Gomes R., de Almeida G.M., Melo S.R., da Silva G.C., Dias M., Capato C.F., Silva M.L., de Barros Luiz V.E.D., Rodrigues Carenzi L., Zamboni D.S., de Melo Jorge D.M., de Queiroz Cunha F., Tamashiro E., Anselmo-Lima W.T., Pereira Valera F.C., Arruda E. Tonsils are major sites of persistence of SARS-CoV-2 in children. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11(5):e0134723. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01347-23>
45. Atasheva S., Shayakhmetov D.M. Cytokine responses to adenovirus and adenovirus vectors. *Viruses* 2022; 14(5):888. <https://doi.org/10.3390/v14050888>
46. Li J., Wei J., Xu Z., Jiang C., Li M., Chen J., Li Y., Yang M., Gu Y., Wang F., Shu Y., Yang Y., Sun L., Liu X. Cytokine/chemokine expression is closely associated disease severity of human adenovirus infections in immunocompetent adults and predicts disease progression. *Front. Immunol.* 2021; 12:691879. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691879>
47. Bagasi A.A., Howson-Wells H.C., Clark G., Tarr A.W., Soo S., Irving W.L., McClure C.P. Human bocavirus infection and respiratory tract disease identified in a UK patient cohort. *J. Clin. Virol.* 2020; 129:104453. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104453>
48. Oldhoff E., Bennet R., Eriksson M., Allander T. Human bocavirus 1 epidemiology in children in relation to virus load and codetection. *Acta Paediatr.* 2023; 112:1049–1055. <https://doi.org/10.1111/apa.16699>
49. Ademhan Tural D., Yalcin E., Emiralioglu N., Ozsezen B., Alp A., Sunman B., Gozmen O., Dogru D., Ozelik U., Kiper N. Human bocavirus and human metapneumovirus in children with lower respiratory tract infections: effects on clinical, microbiological features and disease severity. *Pediatr. Int.* 2022; 64:e15102. <https://doi.org/10.1111/ped.15102>
50. Alkubaisi N.A., Aziz I.M., Alsaleh A.N., Alhethel A.F., Almajhdi F.N. Molecular profiling of inflammatory mediators in human respiratory syncytial virus and human bocavirus infection. *Genes (Basel)* 2023; 14(5):1101. <https://doi.org/10.3390/genes14051101>

Информация об авторах:

Айкуш Славиковна Манукян, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: doctor_manukyan@mail.ru

Author information:

Aykush S. Manukyan, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: doctor_manukyan@mail.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

*Поступила 22.04.2024
Принята к печати 30.06.2024*

*Received April 22, 2024
Accepted June 30, 2024*

УДК 616.248:616-053.6/-7:616-08-07(048.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-132-140

ПРОБЛЕМЫ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.О.Летова^{1,2}, Н.Л.Потапова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

²Государственное учреждение здравоохранения «Читинская центральная районная больница», 672027, г. Чита, ул. Ленинградская, 57

РЕЗЮМЕ. Введение. Бронхиальная астма является глобально значимым неинфекционным заболеванием, имеющим серьезные последствия для общественного здравоохранения, как для детей, так и для взрослых, включая высокую заболеваемость и смертность в тяжелых случаях. Изучение причин снижения приверженности терапии бронхиальной астмы у подростков остается актуальной проблемой для врачей различных специальностей. Важно проанализировать трудности, возникающие у молодых людей, из-за которых контроль терапии становится неэффективным. **Цель.** Обзор последних данных литературы для понимания движущих факторов несоблюдения режима лечения у подростков с астмой, их последствий и возможных решений для обеспечения лучшего контроля заболевания. **Материалы и методы.** В электронных базах данных PubMed, Cochrane Library, Elsevier, Embase, Wiley, КиберЛенинка проведен систематический поиск с запланированной глубиной поиска 2019–2024 гг. по ключевым словам: приверженность терапии у подростков, бронхиальная астма, контроль терапии. **Результаты.** В литературном обзоре рассмотрены особенности приверженности терапии бронхиальной астмы в подростковом возрасте, программы и методы, которые успешно используются для оптимизации медицинской помощи подросткам, больным астмой. **Заключение.** Течение бронхиальной астмы в подростковом периоде изменяется за счет различных факторов: гормональная перестройка организма, стремление ребенка к сепарации от родителей, боязнь отличаться от сверстников, увеличение требований от социума и школы, наличие стресса и психические особенности. В связи с этим, ученые разных стран разрабатывают различные методы повышения приверженности терапии и контроля астмы, такие как образовательные мероприятия в школах, использование цифровых технологий в здравоохранении и даже финансовые поощрения подростков. Внедрение современных методов усовершенствования медицинской помощи молодым людям, страдающим астмой, может помочь снизить уровень смертности в этом возрастном периоде.

Ключевые слова: приверженность терапии у подростков, бронхиальная астма, контроль терапии.

CHALLENGES OF ASTHMA THERAPY ADHERENCE IN ADOLESCENTS AND SOLUTIONS (LITERATURE REVIEW)

N.O.Letova^{1,2}, N.L.Potapova¹

¹Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672000, Russian Federation

²State Healthcare Institution "Chita Central District Hospital", 57 Leningradskaya Str., Chita, 672027, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Asthma is a globally significant non-communicable disease with serious public health implications, affecting both children and adults. It includes high morbidity and mortality rates in severe cases. Under-

Контактная информация

Нина Олеговна Летова, аспирант кафедры поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: n.mizyun@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Nina O. Letova, Postgraduate student, Department of outpatient pediatrics with a course of medical rehabilitation, Chita State Medical Academy, 39a Gorkiy Str., Chita, 672090, Russian Federation. E-mail: n.mizyun@mail.ru

Для цитирования:

Летова Н.О., Потапова Н.Л. Проблемы приверженности терапии бронхиальной астмы у подростков и пути их решения (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.132–140. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-132-140

For citation:

Letova N.O., Potapova N.L. Challenges of asthma therapy adherence in adolescents and solutions (literature review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):132–140 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-132-140

standing the reasons for decreased adherence to asthma therapy in adolescents remains a pressing issue for physicians across various specialties. It is important to analyze the challenges faced by young people that lead to ineffective asthma control. **Aim.** To review the latest literature to understand the driving factors behind non-adherence to treatment regimens in adolescents with asthma, their consequences, and potential solutions to ensure better disease control. **Materials and methods.** A systematic search was conducted in electronic databases including PubMed, Cochrane Library, Elsevier, Embase, Wiley, and CyberLeninka. The planned search depth was 2019-2024, using keywords: adherence to therapy in adolescents, asthma, therapy control. **Results.** The literature review discusses the unique aspects of adherence to asthma therapy in adolescence, along with programs and methods successfully used to optimize medical care for adolescents with asthma. **Conclusion.** The course of asthma during adolescence changes due to various factors: hormonal changes, the child's desire for separation from parents, fear of being different from peers, increased societal and school demands, stress, and psychological characteristics. Consequently, researchers from various countries are developing methods to improve therapy adherence and asthma control, such as educational programs in schools, the use of digital health technologies, and even financial incentives for adolescents. Implementing modern methods to enhance medical care for young people with asthma may help reduce mortality rates in this age group.

Key words: adherence to therapy in adolescents, asthma, therapy control.

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые различаются по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. По имеющимся данным, во всем мире в настоящее время бронхиальной астмой страдает свыше 350 млн. человек [1]. Бронхиальная астма – одна из часто выявляемых патологий детского возраста, являющихся причиной инвалидизирующих состояний, и способствующая развитию у человека хронической обструктивной болезни легких в зрелом возрасте. Увеличение распространенности заболевания в последние десятилетия, очевидно, связано с синхронным ростом факторов индустриализации и модернизации различных сторон жизни: демографических, социальных, поведенческих, образа жизни, состояния окружающей среды [2].

Всемирной организацией здравоохранения приверженность определяется как «степень, в которой поведение человека, принимающего лекарства, соблюдающего диету и/или меняющего образ жизни, соответствует согласованным рекомендациям медицинских работников» [3]. Известно, что низкая приверженность терапии астмы увеличивает риск неконтролируемого заболевания и негативных последствий для здоровья [4]. Недавний метаанализ выявил актуальность измерения приверженности лечению у подростков и молодых людей, страдающих астмой [5].

Особенности приверженности терапии бронхиальной астмы в подростковом возрасте

Течение астмы действительно может существенно измениться в подростковом возрасте. Некоторые факторы, такие как тревога, депрессия, ожирение, половое созревание (в основном у лиц женского пола), курение, неумение распознавать симптомы и низкая приверженность лечению, способны усугубить течение заболевания у молодых людей. В связи с этим, рабочая группа

Европейской академии аллергии и клинической иммунологии представила ряд рекомендаций по адекватному ведению детей в переходный период от подросткового возраста к взрослой жизни [6]. Низкая приверженность лечению была признана важным фактором прогрессирования заболевания у юношей и девушек, потерявших контроль над астмой с течением времени [7].

Застрожина А.К. и соавт. (2018) показали, что низкая степень комплаенса в среде подростков отмечена у 46,1% пациентов, что влияло на контроль астмы: у 61,7% больных бронхиальной астмой выявлен недостаточный уровень контроля над заболеванием [8].

Стресс и психические особенности подросткового периода

Хотя исследований о подростках опубликовано меньше, чем о детях или взрослых, было обнаружено, что воздействие стресса на любом уровне (индивидуальный, семейный или общественный) или его продолжительности (острый или хронический) связано с более высокими показателями заболеваемости и худшими исходами астмы [9]. Исследование степени самоконтроля у молодых людей с бронхиальной астмой, по данным Leonard S.I. и соавт., свидетельствует о высоком уровне, как психических расстройств, так и плохо контролируемой астмы, поэтому более глубокое понимание роли психического здоровья и самоконтроля имеет решающее значение [10].

В Таиланде опубликовано исследование, проведенное на подростках и детях, целью которого было оценить приверженность ингаляционным кортикостероидам. Тревога, депрессия и низкая самооценка были факторами, связанными с несоблюдением режима лечения. После обучения и коррекции режима приверженность ингаляционным кортикостероидам и контроль заболевания значительно улучшились [11]. Стоит отметить, что у большинства подростков с астмой при должном уровне приверженности хороший контроль симптомов достигается с помощью фармакотерапии кортикостероидами в низких и средних дозах.

Однако, пациенты с тяжелым течением заболевания и плохим контролем, несмотря на адекватные дозы препаратов, нуждаются в дальнейшей оптимизации терапевтической тактики и наблюдении [12].

Стремление к автономии от родителей и боязнь отличаться от сверстников

Подростковый возраст – это непростое время для пациентов, их семей и врачей. Цель их взаимодействия состоит в том, чтобы ребенок достиг достаточных знаний и овладел навыками, позволяющими компетентно, уверенно и самостоятельно управлять своей астмой. В связи с изменением течения заболевания в юношеские годы лечение также перестраивается у пациентов, стремящихся к большей независимости и самоуправлению, из-за возрастающих требований в школе и особенностей взаимоотношений в подростковом обществе. Следует отметить, что в возрасте от 12 до 19 лет увеличивается риск смерти от астмы [13]. Однако вероятность обострения заболевания значительно снижается, если степень приверженности профилактическим ингаляторам составляет не менее 80%, [14].

Поведение молодых людей характеризуется повышенным вниманием к сверстникам и стремлением к автономии от родителей. Поэтому подростки могут скрывать симптомы и отказываться от приема лекарств, чтобы избежать смущения или отличия от своих ровесников [15]. Одним из факторов, способствующих недостаточному контролю астмы в этом возрасте, является плохая приверженность лечению: во многих педиатрических исследованиях сообщается, что ее средний уровень составляет 50% или ниже [16]. Выявление причин плохого контроля заболевания и соблюдения режима лечения имеет большое значение для улучшения качества жизни пациентов [16].

Роль правильного выбора ингалятора и верной техники его использования

В 2020 году ученые из Сингапура изучали основные факторы несоблюдения режима лечения у подростков с астмой, рассматривали их последствия и предложили возможные решения для обеспечения лучшего контроля заболевания. Они исследовали влияние выбора ингалятора и хорошей техники его использования на соблюдение режима лечения, а также обсуждали важность определения правильной терапии, включая возможную роль глюкокортикостероидов и β_2 -агонистов длительного действия. С этой целью были проанализированы несколько работ, проведенных с использованием электронных устройств для мониторинга. В результате ученые пришли к выводу, что приверженность лечению снижается с увеличением возраста ребенка [16]. Согласно исследованию Файзуллиной Р.М. и соавт. (2022) около 80% подростков склонны забывать принимать препарат базисной терапии при хорошем самочувствии, а у каждого пятого пациента поводом для пропуска является ухудшение

состояния после предыдущей ингаляции кортикостероида [19].

Целью терапии астмы является достижение хорошего контроля симптомов и минимизация риска будущих обострений и побочных эффектов лечения независимо от возраста [1]. У 81% пациентов с тяжелой астмой наблюдается неконтролируемое заболевание, влекущее за собой снижение функции легких и ухудшение качества жизни [17]. Причинами снижения контроля являются: клинические факторы (неполная элиминация аллергенов, генетические факторы, сопутствующие заболевания); факторы, зависящие от пациента (низкая приверженность к лечению, неправильная техника ингаляции); факторы, зависящие от врача (неадекватная терапия, недооценка тяжести заболевания, неадекватная оценка контроля [18].

Способы увеличения приверженности терапии бронхиальной астмы

Образовательные мероприятия в школах

К образовательным мероприятиям относятся: информирование подростков о природе астмы, факторах риска и способах ее контроля, обучение использованию ингаляторов, практические рекомендации по управлению стрессом и другое. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что такие программы у детей с астмой эффективны в плане улучшения функций легких, уменьшения количества пропущенных занятий в школе и незапланированных посещений врача [20].

Ученые Лондонского университета Королевы Марии в 2019 году опубликовали обзор 55 исследований, в которых школьникам были созданы благоприятные условия, направленные на улучшение методов самоконтроля астмы путем расширения знаний, навыков и коррекции поведения. Успех реализации обучения оценивался на основании пропусков занятий в школе, дней ограничений физической активности из-за обострения симптомов астмы, частоты госпитализаций и обращений в отделение неотложной помощи. Приведем наиболее интересные выводы. По сообщениям самих пациентов наиболее распространенными причинами несоблюдения режима лечения были: забывчивость или неправильное понимание режима приема лекарств. Исследования, проведенные в группе учащихся старших классов, были более информативны, чем в группе начальной и средней школы. Проводимые мероприятия заключались в обучении школьников и предоставлении им возможности достичь хорошего контроля над собственными симптомами астмы с целью предотвращения будущих обострений и улучшения качества их жизни. Меры по повышению самоконтроля у подростков уменьшали количество госпитализаций в среднем на 0,16 на одного ребенка в 12-месячный период, а также сокращали число незапланированных посещений больниц или учреждений первичного звена с 26% до 21% через

6-9 месяцев. С помощью обучения самоконтролю можно уменьшить количество дней ограничения активности ребенка. Таким образом, авторы пришли к заключению, что образовательные проекты в школах позволяют влиять на контроль и приверженность терапии бронхиальной астмы. Они также могут сократить количество дней, в течение которых у детей наблюдаются симптомы астмы и привести к улучшению качества жизни [21]. Однако для повышения эффективности обучающих мероприятий для лиц пубертатного возраста может потребоваться больше времени, в течение которого возможно не только сформировать, но и закрепить навыки самоконтроля [22].

Цифровые технологии (мобильные приложения)

Цифровые технологии в здравоохранении подразумевают использование мобильных приложений для отслеживания симптомов заболевания и напоминания о приеме лекарств, а также телемедицинские консультации, игры и интерактивные платформы, которые делают лечение более увлекательным и интересным. В последние годы наблюдается их активное развитие, был даже введен термин «мобильное здравоохранение», означающий использование различных устройств для усовершенствования медицинской помощи. Использование приложений для смартфонов и планшетов при астме особенно перспективно в качестве инструмента самоуправления и обучения в подростковой возрастной группе в связи с тем, что юноши и девушки пользуются интернетом чаще, чем когда-либо прежде. Несмотря на то, что мероприятия в области цифрового здравоохранения продемонстрировали большой потенциал, предпочтения молодых людей в использовании мобильных приложений и то, как их применение может помочь соблюдать режим лечения в этой группе населения остаются недостаточно изученными [23].

Группа ученых из Великобритании и Новой Зеландии проводила обзор 40 научных исследований по использованию электронных устройств для мониторинга состояния здоровья и коротких SMS сообщений. Результаты обзора свидетельствуют, что цифровые технологии способны значительно повысить приверженность базисной терапии и улучшить качество жизни, но значимого улучшения функции легких или снижения числа обострений астмы отмечено не было. Анализ подгрупп подростков по типу используемых мобильных сервисов показывает, что применение приложений может улучшить приверженность лечению на 23%, а напоминания посредством SMS — на 12%. Авторы считают, что для повышения эффективности работы цифровых технологий необходимо усовершенствовать обратную связь с пациентом, а в будущих исследованиях в качестве рутинного показателя следует использовать уровень приверженности лечению [24].

К аналогичному выводу пришли австралийские исследователи [22]. По их мнению, необходимость инновационных решений для приобретения адекватных навыков самоконтроля очевидна, а современное использование приложений для смартфонов и планшетов может значительно облегчить возможность обучения основным принципам профилактики обострений астмы у подростков.

Американские ученые в руководствах по наблюдению пациентов рекомендуют программы самоконтроля астмы, которые помогают улучшить качество жизни и снизить потребность в медицинской помощи [25]. Их использование у подростков дало следующие положительные результаты:

- последовательное и системное соблюдение режима приема препаратов;
- знание о необходимости иметь при себе препарат неотложной помощи;
- уменьшение частоты и выраженности симптомов астмы;
- достижение осведомленности пациента о необходимости проведения пикфлоуметрии.

Авторы пришли к выводу, что мобильные устройства могут улучшить доступ к информации по лечению астмы благодаря целенаправленному охвату конкретных целевых групп. Результаты их исследования показывают, что протестированное приложение для лечения астмы является эффективным средством помощи подросткам в борьбе с заболеванием [25].

Еще один систематический обзор 2019 года рассмотрел предпочтения молодежи в отношении функций приложений, связанных со здоровьем, которыми оказались: возможность индивидуальной настройки, расширение взаимодействия с помощью геймификации, подключение к социальным сетям и наблюдение за тенденциями своего здоровья [26].

В этом же году другое рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало целесообразность применения интерактивного приложения «mHealth» в течение шести месяцев с целью улучшения приверженности фармакотерапии у пациентов с ее низким исходным уровнем. Это приложение имело множество функций, включая оценку контроля над заболеванием, напоминания о приеме лекарств, информативные видеоролики, возможность общаться с медицинскими работниками или фармацевтом, а также раз в две недели задавать вопросы, касающиеся соблюдения режима лечения [27].

Ученые из Огайо (США) на основании анализа 264 статей также подтвердили перспективность цифровых технологий для улучшения результатов в отношении здоровья в дополнение к соблюдению режима лечения. По их мнению, объединение мобильных приложений с поддержкой со стороны медицинских работников приводят к повышению приверженности лечению астмы [28].

Российские исследователи в 2021 году опублико-

вали результаты исследования работы чат-бота MedQuizBot в период пандемии новой коронавирусной инфекции. В течение 6 месяцев дети от 4 до 17 лет должны были ежедневно фиксировать данные пикфлоуметрии и отвечать на вопросы теста контроля над астмой. Оказалось, что подростки вносили данные реже в несколько раз, чем дети младшего возраста. Тем не менее, у 70% исследуемых детей астма контролировалась. Пациенты отметили удобство чат-бота и согласились бы использовать его снова. Полученные результаты свидетельствовали о пользе и удобстве использования разработанной технологии удаленного наблюдения MedQuizBot в достижении и поддержании контроля над астмой. Однако приверженность телемедицинским технологиям сохранялась преимущественно в тех случаях, когда пациенты ощущали потребность в дополнительных мерах для контроля над болезнью (в период ограниченной доступности медицинской помощи, во время самоизоляции в период пандемии, в сезон воздействия аллергенов пыльцы растений, во время острых респираторных инфекций). Доказано, что при стабильном выраженном улучшении состояния пациента, а также при устранении ограничительных факторов доступности медицинской помощи использование инструментов удаленного наблюдения снижается [29].

Финансовые поощрения

В некоторых странах существуют специальные программы финансовых поощрений – денежные стимулирования подростков при соблюдении режима лечения бронхиальной астмы.

Keyser Н.Н. и соавт. исследовали инновационные стратегии для улучшения соблюдения режима лечения у подростков. Ими анализировалось использование финансовых стимулов с целью повышения приверженности лечению у подростков с астмой. В течение 4 месяцев с помощью приложения электронного мониторинга приема лекарств пациенты получали 1 доллар в день в случае идеального соблюдения режима. В результате была получена отрицательная динамика, уровень приверженности (в течение 12 недель, когда применялись стимулы) снизился с 80% до 64% в контрольной группе и с 90% до 58% в группе стимулирования. В течение месяца после прекращения выплат существенных изменений не произошло. Так как средние показатели приверженности терапии снизились, авторы сделали вывод, что скромный финансовый стимул не привел к значительным улучшениям в соблюдении режима у подростков с астмой, получавших меры мониторинга и напоминания [30].

В другом исследовании 2021 года ученые из Великобритании проверяли практичность и приемлемость краткосрочного напоминания и финансового стимулирования у юношей и девушек с низкой приверженностью лечению астмы. Пациенты, включенные в 24-недельную программу с тремя посещениями через

каждые 8 недель, получали электронные напоминания о необходимости проведения ингаляционной кортикостероидной терапии через мобильное приложение. При условии соблюдения режима, назначались денежные стимулы в количестве 1 фунта стерлингов за выполненную ингаляцию, максимум 2 фунта стерлингов в день. Общая сумма возможного поощрения за исследование – 112 фунтов стерлингов. Участники эксперимента приветствовали напоминания и поощрения, однако выражали разочарование по поводу технических трудностей использования мобильных приложений. Исследуемые заявили, что финансовое стимулирование и напоминания о дозах ингаляционных глюкокортикостероидов способствуют самоконтролю и повышают мотивацию к их использованию [31].

Заключение

Течение бронхиальной астмы в подростковом периоде претерпевает существенные изменения за счет гормональной перестройки организма: половые стероиды, выделяющиеся в период пубертата, могут влиять на реактивность бронхов [32]. Подростки стремятся к автономии и независимости, в этот период они особенно чувствительны к мнению окружающих, это может мешать им использовать ингаляторы, что приводит к отказу от приема лекарств и несоблюдению рекомендаций врачей. Повышенная нагрузка в школе и требования со стороны социума могут стать источником стресса и усугубить симптомы астмы. Молодые люди часто испытывают чувство тревоги, депрессии и эмоциональную нестабильность, что может негативно влиять на их способность контролировать заболевание.

Данные литературы свидетельствуют о необходимости разработки мер, повышающих приверженность подростков базисной терапии бронхиальной астмы. В перечень возможных мероприятий могут быть включены:

- образовательные мероприятия: информирование подростков о природе астмы, факторах риска и способах ее контроля, обучение использованию ингаляторов, разработка практических рекомендаций по управлению стрессом самостоятельно и с помощью психолога;
- цифровые технологии в здравоохранении: использование мобильных приложений для отслеживания симптомов и напоминания о приеме лекарств, телемедицинские консультации, игры и интерактивные платформы;
- программы финансовых вознаграждений детей за приверженность терапии и управление астмой.

Внедрение подобных современных методов и мультидисциплинарный подход могут существенно улучшить состояние подростков с астмой, снизить частоту обострений и повысить качество их жизни.

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 2023). URL: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report>
2. Кошербеков Е.Т., Давлетгильдеева З.Г., Мамбетова И.З. Приверженность к лечению бронхиальной астмы у детей и подростков в условиях первичной медико-санитарной помощи // Журнал кардиореспираторных исследований. 2023. №1.1. С.136.
3. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/ru>
4. Marckmann M., Hermansen M.N., Hansen K.S., Chawes B.L. Assessment of adherence to asthma controllers in children and adolescents // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020. Vol.31, №8. P.930–937. <https://doi.org/10.1111/pai.13312>
5. Asamoah-Boaheng M., Osei Bonsu K., Farrell J., Oyet A., Midodzi W.K. Measuring medication adherence in a population-based asthma administrative pharmacy database: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Epidemiol.* 2021. Vol.13. P.981–1010. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S333534>
6. Roberts G., Vazquez-Ortiz M., Knibb R., Khaleva E., Alviani C., Angier E., Blumchen K., Comberiati P., Duca B., DunnGalvin A., Garriga-Baraut T., Gore C., Gowland M.H., Hox V., Jensen B., Mortz C.G., Pfaar O., Pite H., Santos A.F., Sanchez-Garcia S., Timmermans F. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma // *Allergy.* 2020. Vol.75, Iss.11. P.2734–2752. <https://doi.org/10.1111/all.14459>
7. Hauerslev M., Garpvall K., Marckmann M., Hermansen M.N., Hansen K.S., Chawes B.L. Long-term predictors of loss of asthma control in school-aged well-controlled children with mild to moderate asthma: A 5-year follow-up // *Pediatr. Pulmonol.* 2022. Vol.57, Iss.1. P.81–89. <https://doi.org/10.1002/ppul.25710>
8. Застрожина А.К., Захарова И.Н., Сычев Д.А. Влияние приверженности медицинским рекомендациям на контроль симптомов бронхиальной астмы у детей // Медицинский совет. 2019. №11. С.160–165. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-160-165>
9. Landeo-Gutierrez J., Celedón J.C. Chronic stress and asthma in adolescents // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol.125, Iss.4. P.393–398. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.001>
10. Leonard S.I., Turi E.R., Powell J.S., Usseglio J., MacDonell K.K., Bruzzese J.M. Associations of asthma self-management and mental health in adolescents: A scoping review // *Respir. Med.* 2022. Vol.200. Article number:106897. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106897>
11. Takksian Md. P., Chantaratin Md. S., Sirisakpanit MSc. Clinical Psychology S., Srisuwachari Md. W., Pacharn Md. P., Jirapongsananuruk Md. O., Visitsunthorn Md. N. Psychosocial factors and lack of asthma knowledge undermine child and adolescent adherence to inhaled corticosteroid // *J. Asthma.* 2022. Vol.59, Iss.11. P.2234–2245. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1999468>
12. Warraich S., Sonnappa S. Frontiers Review: Severe asthma in adolescents // *Front. Pediatr.* 2022. Vol.10. Article number:930196. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.930196>
13. Robinson P.D., Jayasuriya G., Haggie S., Uluer A.Z., Gaffin J.M., Fleming L. Issues affecting young people with asthma through the transition period to adult care // *Paediatr. Respir. Rev.* 2022. Vol.41. P.30–39. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.09.005>
14. Rehman N., Morais-Almeida M., Wu A.C. Asthma across childhood: improving adherence to asthma management from early childhood to adolescence // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol.8, Iss.6. P.1802–1807. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.011>
15. Ciprandi G., Licari A., Castagnoli R., Ciprandi R., Marseglia G.L. Asthma control in adolescents: the importance of assessing adherence // *Acta Biomed.* 2022. Vol.93, Iss.4. Article number:e2022264. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i4.12448>
16. Kaplan A., Price D. Treatment adherence in adolescents with asthma // *J. Asthma Allergy.* 2020. Vol.13. P.39–49. <https://doi.org/10.2147/JAA.S233268>
17. Файзулина 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. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-44-26-32>
18. Müllerová H., Cockle S.M., Gunsoy N.B., Nelsen L.M., Albers F.C. Clinical characteristics and burden of illness among adolescent and adult patients with severe asthma by asthma control: the IDEAL study // *J. Asthma.* 2021. Vol.58, Iss.4. P.459–470. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1708095>
19. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Клинико-диагностические особенности легкой брон-

химальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.99–106. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-99-106>

20. Guan Z., Sun L., Xiao Q., Wang Y. Constructing an assessment framework for the quality of asthma smartphone applications // BMC Med. Inform. Decis. Mak. 2019. Vol.19, Iss.1. Article number:192. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0923-8>

21. Harris K., Kneale D., Lasserson T.J., McDonald V.M., Grigg J., Thomas J. School-based self-management interventions for asthma in children and adolescents: a mixed methods systematic review // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Vol.1, Iss.1. Article number:CD.011651. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011651.pub2>

22. O'Connor A., Tai A., Carson-Chahhoud K. Isn't there an app for that? The role of smartphone and tablet applications for asthma education and self-management in adolescents // Children (Basel). 2021. Vol.8, Iss.9. Article number:786. <https://doi.org/10.3390/children8090786>

23. Murphy J., Molloy G.J., Hynes L., McSharry J. Young adult preferences for digital health interventions to support adherence to inhaled corticosteroids in asthma: a qualitative study // Health Psychol. Behav. Med. 2022. Vol.10, Iss.1. P.557–578. <https://doi.org/10.1080/21642850.2022.2085709>

24. Chan A., De Simoni A., Wileman V., Holliday L., Newby C.J., Chisari C., Ali S., Zhu N., Padakanti P., Pinprachanan V., Ting V., Griffiths C.J. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma // Cochrane Database Syst. Rev. 2022. Vol.6, Iss.6. Article number:CD013030. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013030.pub2>

25. Schneider T., Baum L., Amy A., Marisa C. I have most of my asthma under control and I know how my asthma acts: Users' perceptions of asthma self-management mobile app tailored for adolescents // Health Informatics J. 2020. Vol.26, Iss.1. P.342–353. <https://doi.org/10.1177/1460458218824734>

26. Jeminiwa R.N., Hohmann N.S., Fox B.I. Developing a theoretical framework for evaluating the quality of mHealth Apps for adolescent users: a systematic review // J. Pediatr. Pharmacol. Ther. 2019. Vol.24, Iss.4. P.254–269. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.4.254>

27. Kosse R.C., Bouvy M.L., de Vries T.W., Koster E.S. Effect of a mHealth intervention on adherence in adolescents with asthma: a randomized controlled trial // Respir. Med. 2019. Vol.149. P.45–51. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.009>

28. Ramsey R.R., Plevinsky J.M., Kollin S.R., Gibler R.C., Guilbert T.W., Hommel K.A. Systematic review of digital interventions for pediatric asthma management // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Vol.8, Iss.4. P.1284–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.013>

29. Аримова П.С., Намазова-Баранова Л.С., Левина Ю.Г., Калугина В.Г., Вишнева Е.А., Харитонов Е.Ю. Мобильные технологии в достижении и поддержании контроля астмы у детей: первые результаты работы чат-бота MedQuizBot // Педиатрическая фармакология. 2021. Т.18, №3. С.214–220. <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2279>

30. Keyser H.H., Brinton J.T., Bothwell S., Camacho M., Kempe A., Szeffler S.J. Encouraging adherence in adolescents with asthma using financial incentives: An RCT // Pediatr. Pulmonol. 2023. Vol.58, Iss.10. P.2823–2831. <https://doi.org/10.1002/ppul.26594>

31. De Simoni A., Fleming L., Holliday L., Horne R., Priebe S., Bush A., Sheikh A., Griffiths C. Electronic reminders and rewards to improve adherence to inhaled asthma treatment in adolescents: a non-randomised feasibility study in tertiary care // BMJ Open. 2021. Vol.11, Iss.10. Article number:e053268. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053268>

32. De Martinis M., Sirufo M.M., Suppa M., Di Silvestre D., Ginaldi L. Sex and gender aspects for patient stratification in allergy prevention and treatment // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol.21, Iss.4. Article number:1535. <https://doi.org/10.3390/ijms21041535>

REFERENCES

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. (Update 2023). Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report>

2. Kosherbekov E.T., Davletgil'deeva Z.G., Mambetova I.Z. [Adherence to bronchial asthma treatment in children and adolescents in primary care settings]. *Zhurnal kardiopulmonarnykh issledovaniy = Journal of Cardiorespiratory Research* 2023; 1.1:136 (in Russian).

3. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru>

4. Marckmann M., Hermansen M.N., Hansen K.S., Chawes B.L. Assessment of adherence to asthma controllers in children and adolescents. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31(8):930–937. <https://doi.org/10.1111/pai.13312>

5. Asamoah-Boaheng M., Osei Bonsu K., Farrell J., Oyet A., Midodzi W.K. Measuring medication adherence in a population-based asthma administrative pharmacy database: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Epidemiol.* 2021; 13:981–1010. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S333534>

6. Roberts G., Vazquez-Ortiz M., Knibb R., Khaleva E., Alviani C., Angier E., Blumchen K., Comberiati P., Duca B., DunnGalvin A., Garriga-Baraut T., Gore C., Gowland M.H., Hox V., Jensen B., Mortz C.G., Pfaar O., Pite H., Santos A.F., Sanchez-Garcia S., Timmermans F. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with

allergy and asthma. *Allergy* 2020; 75(11):2734–2752. <https://doi.org/10.1111/all.14459>

7. Hauerslev M., Garpvall K., Marckmann M., Hermansen M.N., Hansen K.S., Chawes B.L. Long-term predictors of loss of asthma control in school-aged well-controlled children with mild to moderate asthma: A 5-year follow-up. *Pediatr. Pulmonol.* 2022; 57(1):81–89. <https://doi.org/10.1002/ppul.25710>

8. Zastrozhina A.K., Zaharova I.N., Sychev D.A. [Influence of adherence to medical recommendations on symptom control in children with bronchial asthma]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2019; 11:160–165 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-160-165>

9. Landeo-Gutierrez J., Celedón J.C. Chronic stress and asthma in adolescents. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125(4):393–398. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.001>

10. Leonard S.I., Turi E.R., Powell J.S., Usseglio J., MacDonell K.K., Bruzzese J.M. Associations of asthma self-management and mental health in adolescents: A scoping review. *Respir. Med.* 2022; 200:106897. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106897>

11. Takkinsatian Md. P., Chantaratin Md. S., Sirisakpanit MSc. Clinical Psychology S., Srisuwatchari Md. W., Pacharn Md. P., Jirapongsananuruk Md. O., Visitsunthorn Md. N. Psychosocial factors and lack of asthma knowledge undermine child and adolescent adherence to inhaled corticosteroid. *J. Asthma* 2022; 59(11):2234–2245. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1999468>

12. Warraich S., Sonnappa S. Frontiers Review: Severe asthma in adolescents. *Front. Pediatr.* 2022; 10:930196. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.930196>

13. Robinson P.D., Jayasuriya G., Haggie S., Uluer A.Z., Gaffin J.M., Fleming L. Issues affecting young people with asthma through the transition period to adult care. *Pediatr. Respir. Rev.* 2022; 41:30–39. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.09.005>

14. Rehman N., Morais-Almeida M., Wu A.C. Asthma across childhood: improving adherence to asthma management from early childhood to adolescence. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(6):1802–1807. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.011>

15. Ciprandi G., Licari A., Castagnoli R., Ciprandi R., Marseglia G.L. Asthma control in adolescents: the importance of assessing adherence. *Acta Biomed.* 2022; 93(4): 2022264. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i4.12448>

16. Kaplan A., Price D. Treatment adherence in adolescents with asthma. *J. Asthma Allergy* 2020; 13:39–49. <https://doi.org/10.2147/JAA.S233268>

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

18. Müllerová H., Cockle S.M., Gunsoy N.B., Nelsen L.M., Albers F.C. Clinical characteristics and burden of illness among adolescent and adult patients with severe asthma by asthma control: the IDEAL study. *J. Asthma* 2021; 58(4):459–470. <https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1708095>

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

20. Guan Z., Sun L., Xiao Q., Wang Y. Constructing an assessment framework for the quality of asthma smartphone applications. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 2019; 19(1):192. <https://doi.org/10.1186/s12911-019-0923-8>

21. Harris K., Kneale D., Lasserson T.J., McDonald V.M., Grigg J., Thomas J. School-based self-management interventions for asthma in children and adolescents: a mixed methods systematic review. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 1(1):CD011651. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011651.pub2>

22. O'Connor A., Tai A., Carson-Chahhoud K. Isn't there an app for that? The role of smartphone and tablet applications for asthma education and self-management in adolescents. *Children (Basel)* 2021; 8(9):786. <https://doi.org/10.3390/children8090786>

23. Murphy J., Molloy G.J., Hynes L., McSharry J. Young adult preferences for digital health interventions to support adherence to inhaled corticosteroids in asthma: a qualitative study. *Health Psychol. Behav. Med.* 2022; 10(1):557–578. <https://doi.org/10.1080/21642850.2022.2085709>

24. Chan A., De Simoni A., Wileman V., Holliday L., Newby C.J., Chisari C., Ali S., Zhu N., Padakanti P., Pinprachanan V., Ting V., Griffiths C.J. Digital interventions to improve adherence to maintenance medication in asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 6(6):CD013030. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013030.pub2>

25. Schneider T., Baum L., Amy A., Marisa C. I have most of my asthma under control and I know how my asthma acts: Users' perceptions of asthma self-management mobile app tailored for adolescents. *Health Informatics J.* 2020; 26(1):342–353. <https://doi.org/10.1177/1460458218824734>

26. Jeminiwa R.N., Hohmann N.S., Fox B.I. Developing a Theoretical Framework for Evaluating the Quality of mHealth Apps for Adolescent Users: A Systematic Review. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2019; 24(4):254–269. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.4.254>

27. Kosse R.C., Bouvy M.L., de Vries T.W., Koster E.S. Effect of a mHealth intervention on adherence in adolescents with asthma: A randomized controlled trial. *Respir. Med.* 2019; 149:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.02.009>
28. Ramsey R.R., Plevinsky J.M., Kollin S.R., Gibler R.C., Guilbert T.W., Hommel K.A. Systematic Review of Digital Interventions for Pediatric Asthma Management. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(4):1284–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.013>
29. Arimova P.S., Namazova-Baranova L.S., Levina J.G., Kalugina V.G., Vishneva E.A., Haritonova E.J. [Mobile technologies in achieving and maintaining asthma control in children: first results of the MedQuizBot chatbot]. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology* 2021; 18(3):214–220 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/pf.v18i3.2279>
30. Keyser H.H., Brinton J.T., Bothwell S., Camacho M., Kempe A., Szeffler S.J. Encouraging adherence in adolescents with asthma using financial incentives: An RCT *Pediatr. Pulmonol.* 2023; 58(10):2823–2831. <https://doi.org/10.1002/ppul.26594>
31. De Simoni A., Fleming L., Holliday L., Horne R., Priebe S., Bush A., Sheikh A., Griffiths C. Electronic reminders and rewards to improve adherence to inhaled asthma treatment in adolescents: a non-randomised feasibility study in tertiary care. *BMJ Open.* 2021; 11(10):e053268. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053268>
32. De Martinis M., Sirufo M.M., Suppa M., Di Silvestre D., Ginaldi L. Sex and gender aspects for patient stratification in allergy prevention and treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4):1535. <https://doi.org/10.3390/ijms21041535>

Информация об авторах:

Нина Олеговна Легова, аспирант кафедры поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач педиатр, Государственное учреждение здравоохранения «Читинская центральная районная больница»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3831-3196>; e-mail: n.mizyun@mail.ru

Наталья Леонидовна Потапова, д-р. мед. наук, доцент, зав. кафедрой поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211672090>; e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Author information:

Nina O. Letova, Postgraduate student, Department of outpatient pediatrics with a course of medical rehabilitation, Chita State Medical Academy; pediatrician, State Healthcare Institution "Chita Central District Hospital"; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3831-3196>; e-mail: n.mizyun@mail.ru

Natalia L. Potapova, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Department of outpatient pediatrics with a course of medical rehabilitation, Chita State Medical Academy; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211672090>; e-mail: nataliapotap@yandex.ru

Поступила 16.05.2024
Принята к печати 15.07.2024

Received May 16, 2024
Accepted July 15, 2024

УДК 579.84:616.9(048.8)

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-141-155

РОЛЬ НЕФЕРМЕНТИРУЮЩИХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* В ЭТИОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.О.Голубева, А.П.Бондаренко, О.Е.Троценко, О.Н.Огиенко

Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека, 680000, г. Хабаровск, ул. Шевченко, д.2

РЕЗЮМЕ. Грамотрицательные бактерии *Stenotrophomonas maltophilia* занимают третье место среди неферментирующих грамотрицательных бактерий по частоте выявления при инфекционной патологии различной локализации. В данном обзоре представлены сведения о различных факторах вирулентности, механизмах, используемых *S. maltophilia* для колонизации и заражения организма человека, множественной лекарственной устойчивости, клинических проявлениях вызываемых заболеваний и методах бактериологической диагностики. Подчеркнута важность ранней идентификации данного патогена для практикующих врачей. Обсужден выбор препарата для терапии инфекций, обусловленных *S. maltophilia*, являющийся сложной задачей как для клиницистов, так и для микробиологов. С этой целью изучены современные отечественные и зарубежные научные публикации с использованием поисковых систем научных электронных библиотек – PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.ru, КиберЛенинка.

Ключевые слова: неферментирующие грамотрицательные бактерии, *Stenotrophomonas maltophilia*, клинические проявления заболеваний, внутрибольничная инфекция, частота выявления, факторы вирулентности, антибиотикорезистентность, методы идентификации.

THE ROLE OF NON-FERMENTING GRAM-NEGATIVE BACTERIA *STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA* IN THE ETIOLOGY OF INFECTIOUS DISEASES (REVIEW)

A.O.Golubeva, A.P.Bondarenko, O.E.Trotsenko, O.N.Ogienko

Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology"
of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2 Shevchenko Str.,
Khabarovsk, 680000, Russian Federation

SUMMARY. Gram-negative bacteria *Stenotrophomonas maltophilia* rank third among non-fermenting gram-negative bacteria in terms of detection frequency in various infectious pathologies. This review presents information on the various virulence factors, mechanisms used by *S. maltophilia* for colonization and infection of the human body, multiple drug resistance, clinical manifestations of the diseases caused, and methods of bacteriological diagnosis. The importance of early identification of this pathogen for practicing physicians is emphasized. The selection of treatment for infections caused by *S. maltophilia* is discussed, highlighting the challenges faced by both clinicians and microbiologists. To this end, current domestic and international scientific publications were reviewed using scientific electronic library search engines such as PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.ru, and CyberLeninka.

Контактная информация

Александра Олеговна Голубева, младший научный сотрудник, лаборатория бактериальных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. E-mail: baclab_hniiem@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksandra O. Golubeva, Junior Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation. E-mail: baclab_hniiem@bk.ru

Для цитирования:

Голубева А.О., Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Огиенко О.Н. Роль неферментирующих грамотрицательных бактерий *Stenotrophomonas maltophilia* в этиологии инфекционных заболеваний (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.141–155. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-141-155

For citation:

Golubeva A.O., Bondarenko A.P., Trotsenko O.E., Ogienko O.N. The role of non-fermenting gram-negative bacteria *Stenotrophomonas maltophilia* in the etiology of infectious diseases (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (93):141–155 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-93-141-155

Key words: non-fermenting gram-negative bacteria, *Stenotrophomonas maltophilia*, clinical manifestations of diseases, nosocomial infection, detection frequency, virulence factors, antibiotic resistance, identification methods.

Появление новых микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), увеличение количества сообщений о внебольничных инфекциях и распространение этих патогенов в клинических условиях вызывает серьезную обеспокоенность врачей во всем мире и подчеркивает необходимость их мониторинга [1]. Программы наблюдения, отслеживающие эти патогены, выявили тревожную тенденцию к росту их устойчивости к противомикробным препаратам [2]. Высокую распространенность внутрибольничных инфекций, связанных с множественно-резистентными возбудителями, объясняют активным использованием антибиотиков [3].

Значительная часть внутрибольничных инфекций обусловлена представителями семейства *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и неферментирующими грамотрицательными бактериями (НГОБ). НГОБ неспособны ферментировать глюкозу (усваивать в анаэробных условиях) для своего метаболизма. Общими признаками внутрибольничных возбудителей являются природная или приобретённая устойчивость ко многим антибиотикам, дезинфектантам и передача в больничных стационарах от пациента к пациенту [4, 5]. В последние годы также отмечено расширение спектра возбудителей НГОБ [6]. По данным литературы, частота выделения НГОБ из клинического материала достигает 15% от всех аэробных и факультативно-анаэробных грамотрицательных бактерий, из них около 70% приходится на долю мультирезистентных НГОБ [5]. Особую клиническую и эпидемиологическую опасность представляет появление и распространение во всём мире мультирезистентных НГОБ, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* [7–10]. Неферментирующая грамотрицательная палочка *S. maltophilia* является третьей в мире после *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. по частоте распространения среди возбудителей различных инфекционных состояний. По эпидемиологическим и клиническим проявлениям сходна с *Achromobacter xylosoxydans* и *Burkholderia cepacia* [11–13]. Это единственный вид среди представителей рода *Stenotrophomonas*, который заражает человека [14].

История вида *Stenotrophomonas maltophilia*

Название «*Stenotrophomonas*» произошло от греч. *stenos* – узкий; *trophos* – питающийся; *monas* – единица, организм; *malt* (староанглийский) – солод, *philos* – друг и означает «узкая пищевая единица». Название отражает ограниченную способность вида использовать в качестве питательного субстрата мальтозу [15]. Дословный перевод «*maltophilia*» – «любитель мальтозы» [16, 17].

Согласно классификатору Берджи [18], род *Steno-*

trophomonas включает три вида. Современные таксономические ресурсы причисляют к данному роду по меньшей мере 19 видов, которые демонстрируют широкое многообразие метаболических путей, а также генетическую и фенотипическую гетерогенность как внутри рода, так и между штаммами каждого отдельно взятого вида [19–21].

S. maltophilia впервые выделены в 1943 г. под названием *Bacterium bookeri* в образце плевральной жидкости человека [1, 22]. В 1981 году микроб был классифицирован как *Pseudomonas maltophilia* [23]. После многолетних споров относительно таксономического положения этого микроорганизма современная классификация возбудителя представляется следующим образом: порядок *Xanthomonadales*, семейство *Xanthomonadaceae*, род *Stenotrophomonas*, вид *Stenotrophomonas maltophilia* [1].

Распространённость в природной среде

S. maltophilia встречаются в самых разных природных средах и географических регионах, включая Антарктиду, и занимают экологические ниши как внутри, так и за пределами больниц [16, 24]. Они хорошо адаптированы к существованию в различных условиях обитания, способны сохраняться в бедных питательными веществами водных средах, утилизировать большой спектр источников углерода (включая трихлорэтилен, бензин, хлороформ) и обладают природной устойчивостью к солям тяжёлых металлов [25]. Бактерии являются повсеместно распространёнными комменсалами и легко выделяются из питьевой воды, почвы, сточных вод, ризосферы растений, из водоемов (рек, колодцев и озёр) [1, 6, 22, 26, 27]. Они часто выделяются из бутилированной воды, пищевых продуктов: салатов, замороженной рыбы и сырого молока [24, 28–30]. *S. maltophilia* также были выделены из свиных и куриных фекалий, фекалий других животных, особенно водных видов. Некоторые из этих изолятов оказались в тех же геногруппах, что и человеческие штаммы, и это предполагает возможность обмена генами или штаммами из природных сред с изолятами, вызывающими инфекцию человека [13, 30].

Распространённость в больничной среде

Несмотря на сообщения в более ранней литературе о том, что бактерии *S. maltophilia* имеют строго ограниченную патогенность, этот микроб за последнее десятилетие приобрел известность как значимый нозокомиальный возбудитель, связанный со значительным числом случаев заболеваний и летальности в определённых популяциях пациентов, поражающий, в первую очередь, людей с ослабленной иммунной системой. Спектр клинических синдромов, ассоциированных с инфекцией *S. maltophilia*, продолжает

расширяться [16].

S. maltophilia редко обнаруживается в микробиоте ротоглотки здоровых людей, но часто выявляется в ротоглотке госпитализированных лиц, а также у больных муковисцидозом (МВ) [31, 32]. У таких пациентов *S. maltophilia* может вызвать стойкую инфекцию дыхательных путей, способную привести к воспалению, повреждению лёгких и иногда даже к ранней смерти [33]. Прогрессирование легочной и сердечной недостаточности является наиболее частой причиной смерти пациентов (95%) [34].

S. maltophilia является одним из наиболее сложных для антибактериальной терапии патогенов, вызывающих гнойно-септические заболевания [35]. При этом данный патоген поражает преимущественно иммуносупрессированных больных, в том числе с онкологическими заболеваниями, а сама инфекция характеризуется септическим течением с высокой летальностью [5, 6, 24, 36].

Эпидемиологическая опасность этого микроорганизма во многом связана с его биологическими свойствами, а именно с формированием и быстрым распространением новых госпитальных штаммов, их полирезистентностью к антибиотикам, способностью длительно сохраняться на поверхностях объектов внешней среды, в том числе – в деталях медицинской техники [15, 37].

Данный микроорганизм можно найти во многих медицинских учреждениях на больничных кранах с водопроводной водой, в стоках раковин, душевых кабинах, системах кондиционирования, льдогенераторах и автоматах по производству газированной воды, в увлажнителях воздуха, в дезинфицирующих растворах, в катетерах, аппаратах для диализа, внутриаортальных баллонных насосах, аппаратах ИВЛ, эндоскопах, в растворах для контактных линз, мыле и смягчающих лосьонах для рук, а также на руках медицинского персонала, находящегося в непосредственном контакте с пациентами [1, 6, 38–40]. Патоген был идентифицирован на поверхностях материалов, используемых во внутривенных канюлях, протезных устройствах, водопроводах стоматологических установок и небулайзерах [1, 41]. Как правило, инфекции, вызванные *S. maltophilia*, являются нозокомиальными, зачастую регистрируются эпидемические вспышки, связанные с колонизацией госпитального хирургического инструментария, дыхательных контуров наркозных аппаратов, растворов, применяемых для «гепариновых замков» [6].

S. maltophilia можно считать «недавно появившимся, вызывающим озабоченность патогеном», который выделяется всё чаще. Всемирная организация здравоохранения также признает его одним из недооцененных микроорганизмов с МЛУ, выделяющихся в больничных условиях [42, 43]. По мнению британских микробиологов и инфекционистов, *S. maltophilia* занимает девятое место по значимости среди возбудителей

и является одним из самых сложных патогенов в медицинской и исследовательской практике [39, 40].

Факторы вирулентности

Патогенетический потенциал бактерий определяется факторами вирулентности – молекулярными и биологическими структурами, обеспечивающими развитие инфекционного процесса. В последнее десятилетие изучению механизмов вирулентности *S. maltophilia* уделяется пристальное внимание. Природная множественная лекарственная устойчивость микроорганизма, его быстрая адаптация к неблагоприятным условиям окружающей среды и к новым нишам обитания, что достигается быстрым переключением бактерией своего метаболизма, – всё это вызывает немалый интерес как у специалистов, изучающих фундаментальные механизмы вирулентности, так и у клинических исследователей [44].

S. maltophilia обладает достаточно широким спектром факторов вирулентности, в число которых входят поверхностные структуры бактериальной клетки (липополисахариды, пили/фимбрии и флагеллы (жгутики)), продуцируемые внеклеточные ферменты, формирование биоплёнки и секреция молекул во внешнюю среду через QS-системы (Quorum Sensing), получившие название «диффузный сигнальный фактор» (diffusible signal factor) – уникальный механизм межклеточного бактериального взаимодействия [2, 25, 44]. Посредством такого обмена сигнальными молекулами регулируются механизмы, отвечающие за колонизацию и вирулентность [44].

Обсуждая вирулентные свойства *S. maltophilia*, необходимо учитывать, что этот патоген характеризуется выраженной внутривидовой вариабельностью: штаммы, выделенные в одном госпитале и даже от одного пациента, могут принадлежать к достаточно отдалённым филогенетическим группам и иметь разные фенотипы [21]. В качестве вероятных причин такой гетерогенности рассматривается быстрое накопление адаптивных мутаций, возникающих под влиянием селективного давления госпитальных условий или организма-хозяина, и горизонтальный перенос генов. Понимание молекулярных процессов, обеспечивающих быструю адаптацию и, соответственно, выживание микроорганизма в неблагоприятных условиях, позволит обнаружить потенциальные мишени для разработки новых антибактериальных препаратов, а также лучше уяснить межвидовые взаимодействия при полимикробных инфекциях и установить механизмы переключения метаболических процессов при переходе оппортунистических патогенов от «природного» образа жизни к инфекционной «интервенции» [44].

Первым, заслуживающим внимания, фактором вирулентности *S. maltophilia* является способность образовывать биопленки – непрерывный слой бактериальных клеток, прикрепленных к любому субстрату и друг к другу, заключенных в биополимерный

матрикс. Последний содержит полисахариды, белки, липиды, нуклеиновые кислоты и сами биохимически минимально активные бактерии, которые могут очень быстро созревать, колонизируя новые поверхности менее чем за 24 часа [16]. Такие бактериальные сообщества могут быть образованы бактериями одного или нескольких видов и состоять как из активно функционирующих клеток, так и из покоящихся или некультивируемых форм. Микроорганизмы образуют биопленки на любых биотических (респираторной эпителиальной ткани, клетках лёгких, мочевого пузыря) [45–47] и абиотических поверхностях [21, 48, 49]. Это биологическое приспособление позволяет патогену избежать естественного фагоцитоза в организме хозяина и иммунной защиты, опосредованной комплекментом, а также уклоняться от действия большинства антибиотиков [16]. На абиотических поверхностях *S. maltophilia* избирательно образует плёнки преимущественно на влажных площадях и захватывает больничные водопроводные системы, дыхательные трубки, стоматологические аспирационные трубки, катетеры, капельницы, диализное оборудование, имеющие соприкосновение с пациентами.

Установлено, что в больничных условиях *S. maltophilia* образуют больше биопленок при 32°C, чем при 37°C и 18°C. Наибольшая интенсивность формирования биопленок отмечается в аэробных условиях и в атмосфере с 6% CO₂, а также при pH 8,5 и 7,5, реже – при pH 5,5 [1]. Прилипание и образование биопленок длится от 30 мин до 18 ч [45]. С помощью сканирующих электронных микроскопов высокого разрешения удалось установить, что в прикреплении бактериальных клеток к пластику участвуют жгутики и другие тонкие фибриллярные структуры [45–47]. Показано, что *S. maltophilia* в биопленках переносит широкий диапазон pH, нехватку питательных веществ и воздействие свободных радикалов [50]. Было установлено также, что ген *spgM*, наряду с несколькими другими генами, способствует высокой продукции биопленки изолятами [51].

В исследовании Azimi et al. (2020 г.) 98,7% из 150 клинических изолятов *S. maltophilia* образовывали биопленку. Большинство штаммов (92,0%) были выделены из культур крови, а остальные изоляты были выделены из мокроты, бронхоальвеолярного лаважа, ран и асцита [52]. В настоящее время установлено, что биопленки являются одним из патогенетических факторов формирования хронических инфекционных процессов [21, 48, 49]. Биоплёночные хронические инфекции могут быть разделены на две группы. Первая – инфекции, связанные с ортопедическим аллопластическим оборудованием, эндотрахеальными трубками, внутривенными катетерами, урологическими катетерами, различными имплантатами. Вторая группа – процессы, не связанные с инородными телами, развиваются в организме пациента в печёчных или почечных камнях; в эту же группу входят хронические отиты, синуситы,

инфекции мочевыводящих путей, остеомиелиты, эндокардиты, незаживающие раны. Также в эту группу входит наследственное заболевание – кистозный фиброз (муковисцидоз), при котором биоплёнка обнаруживается в лёгких, что сопровождается тяжёлыми пневмониями и часто с летальным исходом [53].

Клинические штаммы *S. maltophilia* продуцируют сидерофоры – важные факторы вирулентности патогенов, связанные с ассимиляцией железа в организме хозяина и выполняющие множество функций, в том числе определяют способность к успешной колонизации хозяина [54, 55].

Большой перечень внеклеточных энзимов, выступающих в качестве факторов вирулентности, также определяет способность к колонизации и персистенции микроорганизма, участвуя в адгезии, повреждении и уничтожении клеток хозяина, захвате ионов железа, необходимых для бактериального размножения. Этот перечень включает в себя: протеазы, способные расщеплять несколько видов белков человека из сыворотки и соединительной ткани, липазы (включая фосфолипазы C и D), нуклеазы, желатиназу, эластазу, ДНК и РНКазу, фибринолизин/стрептокиназу, эстеразы, гиалуронидазы, гемолизин и цитотоксины [44].

Полимикробные ассоциации

S. maltophilia представляет интерес и как активный сочлен полимикробных бактериальных сообществ, который воздействует на метаболизм окружающих микроорганизмов путём антагонистического подавления представителей других видов (межвидовой антагонизм) или путём синергизма. Яркий пример такого сообщества наблюдается при МВ, где *Stenotrophomonas maltophilia* колонизирует респираторный тракт пациентов и часто сосуществует с *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia*, микобактериями нетуберкулёзного комплекса и др. [44, 56]. При полимикробных инфекциях на общий прогноз может влиять взаимодействие между различными типами бактерий. Например, *P. aeruginosa* и *S. maltophilia* способны образовывать сопутствующие биопленки в лёгких, создавая среду, взаимовыгодную для обоих этих видов бактерий. Это взаимодействие сопровождалось более высоким уровнем смертности у пациентов с пневмонией [57]. Второй наиболее распространенной формой полимикробных инфекций с участием *S. maltophilia* является бактериемия [51]. Иногда при бактериемии *S. maltophilia* высевается вместе с *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *E. faecalis* [13]. Выявлена также коинфекция дыхательных путей, вызванная *S. maltophilia* с *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, метициллин-резистентным *S. aureus* (MRSA), метициллин-чувствительным *S. aureus* (MSSA), *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Achromobacter xylosoxydans* [17]. Частота выделения представителей *S. maltophilia*, как компонента микробных ассоциаций, колеблется от 33% до 70% [58].

Факторы риска развития инфекции

До недавнего времени *S. maltophilia* считался достаточно необычным микроорганизмом. Частота выделения возросла с начала 1970-х годов. Вероятно, такой рост связан с достижениями в области медицинских технологий, в результате чего увеличилось количество пациентов, приобретающих риск развития инфекций при их использовании. Так, в онкологическом центре г. Хьюстон (США) частота выделения *S. maltophilia* выросла с 2 (1972 г.) до 8 (1984 г.) на 10000 госпитализаций, а в 1993 году *S. maltophilia* представлял собой четвертый по распространенности грамотрицательный патоген, выделенный из клинических образцов. При исследовании инфекций кровеносной системы на Тайване в период с 2008 по 2011 год, вызванных *S. maltophilia*, обнаружено, что 38,6% случаев были обусловлены внутрибольничными инфекциями [59]. В рамках программы антимикробного надзора SENTRY с января 1997 года по декабрь 2016 года были последовательно собраны 6467 изолятов *S. maltophilia* в 259 медицинских центрах, расположенных в Азиатско-Тихоокеанском регионе, Латинской Америке, Европе и Северной Америке. В данном исследовании *S. maltophilia* чаще всего выделялись у пациентов, госпитализированных с пневмонией (55,8%) и инфекциями кровотока (33,8%) [60].

Факторы риска инфекций и преждевременной смертности пациентов, связанной с *S. maltophilia*, подробно рассмотрены в обзоре Зубарева А.С. (2008 г.) и в ряде других работ. К ним относятся: предшествующая антибактериальная терапия, наличие центрального венозного катетера, нейтропения или цитотоксическая химиотерапия, длительное пребывание в стационаре, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), искусственная вентиляция лёгких или трахеостомия, гемобластозы и злокачественные новообразования, внутривенное употребление наркотиков, хронические лёгочные и сердечно-сосудистые заболевания, трансплантация органов, диализ, ВИЧ-инфекция [6, 15, 45, 61]. Сообщается также и о других факторах риска: возраст пациентов [2], кортикостероидная терапия [16], муковисцидоз [62], контакт с пациентом с раневой инфекцией, обусловленной *S. maltophilia* [16].

В крупном мониторинге по изучению факторов риска развития нозокомиальных инфекций в ОРИТ, проводившемся в нескольких медицинских центрах Германии, к числу наиболее значимых были отнесены: предшествующее использование карбапенемов и длительное пребывание в ОРИТ (более 12 дней). В другом масштабном проспективном исследовании по методу случай-контроль, проведенном во Франции в период с 1998-2001 гг., самыми весомыми названы хронические легочные заболевания у пациента, предшествующая антибактериальная терапия, продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность ИВЛ. Уровень смертности в ОРИТ по сравнению с группой контроля

был значительно больше у пациентов с инфекцией *S. maltophilia*, особенно у тех, кому была назначена неадекватная антибактериальная терапия [15, 24].

Клинические проявления инфекций, вызванных *S. maltophilia*

S. maltophilia, обычно свободно обитающие в окружающей среде, причастны к внутрибольничным инфекциям, клинические проявления которых весьма разнообразны. Чаще всего они включают инфекции дыхательных путей (пневмонии, обострения хронической обструктивной болезни лёгких), бактериемию, билиарный сепсис, инфекции костей и суставов, мочевыводящих путей и мягких тканей, эндофтальмит, глазные инфекции (кератит, склерит и дакриоцистит), эндокардит, менингит. *S. maltophilia* является значимым патогеном у онкологических больных [1].

Одной из проблем, связанных с *S. maltophilia*, является то, что клинические проявления этой инфекции неспецифичны и практически неотличимы от других инфекций. Поэтому крайне важно выявить наиболее уязвимые группы пациентов, особенно среди лиц с ослабленным иммунитетом: пациенты пожилого возраста, наркозависимые, ВИЧ-инфицированные, больные онкогематологическими заболеваниями, сахарным диабетом, хронической обструктивной болезнью лёгких, больные с назначением кортикостероидов. Именно для пациентов групп риска более характерна внутрибольничная инфекция [15, 40].

Наиболее частым местом выделения *S. maltophilia* у госпитализированных пациентов являются дыхательные пути. Но у большинства из них они скорее колонизируются, чем инфицируются. Поэтому необходимы строгие диагностические критерии для определения различия между колонизацией и истинной инфекцией, требующей лечения [16]. Эти знания формируются на основе клинического суждения о симптомах, лабораторных и рентгенографических признаках инфекции [40].

Внутрибольничная пневмония, вызванная *S. maltophilia*, связана с искусственной вентиляцией лёгких, трахеостомией, использованием небулайзеров [16]. Передача патогена восприимчивым людям может происходить при прямом контакте с источником инфекций. Руки медицинского персонала могут передавать нозокомиальную инфекцию *S. maltophilia* в отделениях интенсивной терапии. У больных с МВ наблюдается сочетанная инфекция *P. aeruginosa* и *S. maltophilia*. Аэрозоли, образующиеся при кашле пациентов с МВ, могут способствовать воздушно-капельной передаче инфекции [1].

Особенностью данного патогена является позднее начало клинических проявлений: для внутрибольничной пневмонии – около 5 дней и 19 дней для бактериемии [36]. Благодаря способности вырабатывать ряд внеклеточных ферментов, возбудитель оказывает деструктивное действие на ткани дыхательных путей и

других органов, способствуя распространению инфекционного процесса [15, 17]. Специфика возбудителя влияет на клинические проявления внутрибольничной пневмонии. Она протекает с тяжелым инфекционным токсикозом, длительной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, физикальными изменениями в лёгких, выраженным угнетением ЦНС, нарушением периферического кровообращения, изменением функций печени и почек, поражением ткани легких с формированием бронхолёгочной дисплазии, снижением противоинфекционной защиты, что приводит к затяжному течению заболевания и в отдельных случаях к развитию сепсиса [63].

Поражение дыхательных путей *S. maltophilia* сопровождается значительно повышенной смертностью [16]. По сообщению M.H. Kollef et al. (1995 г.) [64], выделение патогена «высокого риска» такого, как *S. maltophilia*, было наиболее важным предиктором смертности при поздней пневмонии, связанной с ИВЛ.

Морфологические и культуральные свойства *S. maltophilia*, методы диагностики

Лабораторная диагностика заболеваний, обусловленных *S. maltophilia* выполняется классическим бактериологическим методом. При этом учитывается ряд характеристик возбудителя. Клетки *S. maltophilia* представляют собой прямые или слегка изогнутые неспорообразующие грамотрицательные палочки длиной от 0,5 до 1,5 мкм, встречаются поодиночке или парами. *S. maltophilia* – облигатный аэроб, имеющий строго дыхательный тип метаболизма. Нитраты восстанавливаются, но не используются им в качестве источника азота для питания. Рост не происходит при температуре ниже 5°C и выше 40°C и оптимален при 35°C. Бактерии подвижны за счёт нескольких полярных жгутиков. Колонии гладкие, блестящие, с цельными краями, от белого до бледно-жёлтого цвета. На среде Эндо *S. maltophilia* образует бледно-розовые колонии, диаметром 1,5-2,0 мм. На прозрачных средах некоторые штаммы могут иметь коричневатую окраску. Этот феномен объясняется вторичной химической реакцией, обусловленной внеклеточными продуктами при культивировании *S. maltophilia*. Окраска становится более интенсивной, когда эти штаммы инкубируются при 42°C [16].

S. maltophilia легко растут на стандартных питательных средах, либо в виде отдельного изолята, но чаще в смеси с другими культурами такими, как *P. aeruginosa*. Колонии *S. maltophilia* обычно имеют желто-зеленый цвет на питательном агаре, слабый лавандовый цвет и запах аммиака на кровяном агаре и бесцветны на чашках МакКонки, поскольку они не ферментируют лактозу. Микроб также напоминает *Pseudomonas* тем, что имеет непрозрачные плоские колонии с неровными краями при учёте на 2-3 сутки. Было показано, что селективные среды, содержащие имипенем, ванкомицин, амфотерицин-В, маннитол и

бромтимоловый синий, в качестве индикатора лучше подходят для выделения *S. maltophilia* из нестерильных образцов [40].

При хронических инфекциях *S. maltophilia* способны образовывать небольшие колонии, которые медленно растут, вследствие чего их сложно обнаружить [40]. Варианты *S. maltophilia* с мелкими колониями (SCV – small colony variants) также отмечались в исследованиях S.W. Anderson (2007) [65]. При определённых условиях они могут восстанавливать прежний фенотип. Согласно одной из гипотез, именно атипичные варианты медленно растущих микроорганизмов поддерживают длительную персистенцию в организме хозяина. Эта приспособительная функция *S. maltophilia* до сих пор не ясна и относится к «тёмным пятнам» биологии возбудителя. Мелкие колонии *S. maltophilia* регулярно выявляются в мокроте пациентов с кистозным фиброзом, что указывает на роль этого варианта в патогенезе заболевания [66].

Согласно микробиологическим справочникам, *S. maltophilia* обычно является оксидазо-отрицательным микроорганизмом, хотя было показано, что до 20% штаммов могут проявлять положительную оксидазную активность [1, 40]. Микроб также является каталазо-положительным, индол-отрицательным, H₂S-отрицательным, подвижным [12, 13]. Для идентификации доступны многие коммерческие системы, но они не строго специфичны для *S. maltophilia* [39]. Микроб ошибочно может быть диагностирован как комплекс *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxydans*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bordetella bronchiseptica* [40]. Таким образом, его идентификация затруднена. Наиболее точная идентификация выполняется в баканализаторах Vitek 2 Compact 30, AutoScan или методом масс-спектрометрии.

По мнению отдельных авторов, одна из причин высокого процента смертности от септических осложнений при гнойно-септических заболеваниях, обусловленных *S. maltophilia*, – недостаточный уровень лабораторной диагностики инфекции и поздняя выдача результата микробиологического исследования [24]. Материалы, представленные в настоящем обзоре, будут способствовать осведомлённости лабораторных специалистов о свойствах возбудителя и методах его идентификации.

Природная видовая лекарственная устойчивость

Бактерии *S. maltophilia* обладают природной видовой лекарственной устойчивостью к широкому ряду антимикробных препаратов (АМП): ампициллину, амоксиклаву, бензилпенициллину, тикарциллину, пиперациллину-тазобактаму, цефалоспорином I, II и III поколения (цефазолину, цефуроксиму, цефотаксиму, цефалексину, цефтриаксону), аминогликозидам, макролидам, гликопептидам (ванкомицину), линкозазидам (линкомицину, клиндамицину), оксазолидинонам (линезолиду), фосфомицину, имипенему, меропенему [67].

Её основные молекулярные механизмы основаны на высокой активности работы насосов оттока из клетки широкого спектра лекарственных препаратов, обеспечивая фенотип MDR (Multidrug-resistant). Кроме того, лекарственная устойчивость связана с низкой проницаемостью клеточных мембран и недоступностью проникновения АМП в бактериальные клетки, а также с ферментами, модифицирующими антибиотики (β -лактамазы, цинк-зависимые металлопротеиназы, цефалоспорины, расщепляющие карбапенемы, аминогликозидфосфо- и ацетилтрансферазы) [1, 6, 42, 44, 61, 68].

Перспективные группы препаратов против *S. maltophilia*

На сегодняшний день перспективными антибиотиками против *S. maltophilia* считаются производные тетрациклина, фторхинолоны и триметоприм-сульфаметоксазол (TMP-SMX) [6, 33]. TMP/SMX является препаратом первой линии для лечения. В течение многих лет он был рекомендован в качестве эмпирического монопрепарата против *S. maltophilia*, хотя в некоторых исследованиях 21-го века все чаще сообщается о резистентности к нему, достигающей 22-38% [40]. Лечебные препараты второй линии включают миноциклин и тигециклин (производные тетрациклина), которые обладают хорошей эффективностью (от 80% до 100%) против многих изолятов, в том числе устойчивых к TMP-SMX [6].

Фторхинолоны – антибиотики с широким спектром антибактериальной активности – используются в качестве альтернативного терапевтического варианта против МЛУ-инфекций, вызванных *S. maltophilia*, несмотря на серьезные побочные эффекты препаратов и быстрое появление резистентности к терапии фторхинолонами [69]. К ним относятся левофлоксацин, моксифлоксацин и новые препараты – клинафлоксацин и руфлоксацин, а также гатифлоксацин, травофлоксацин, грепафлоксацин и спарфлоксацин [40]. До недавнего времени они демонстрировали хорошую активность против *S. maltophilia*, но в настоящее время регистрируется устойчивость к фторхинолонам, которая объясняется мутациями в хромосомных генах, кодирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, а также снижением внутриклеточной концентрации хинолонов в результате изменения поринов или сверхэкспрессии откачивающих насосов. Кроме того, у грамотрицательных бактерий обнаружена плазмидно-опосредованная устойчивость к хинолонам – PMQR (Plasmid-Mediated Quinolone Resistance), причиной которой считают увеличение частоты спонтанных мутаций в областях, определяющих устойчивость к хинолонам, генов *qnr* [69, 70].

До 2003 г. для эмпирической терапии были рекомендованы ко-тримоксазол и тикарциллин-клавуланат, устойчивость штаммов *S. maltophilia* к которым составляла 4,7% и 16,1%, соответственно, но в настоящее

время сообщается о тенденции к увеличению устойчивости к этим антибиотикам [69]. Другие варианты лечения включают цефтазидим (хотя есть сообщения, что *S. maltophilia* обладает природной видовой устойчивостью к этому препарату) и колистин (уровень его чувствительности примерно от 72% до 77%). Еще одним редко используемым, но эффективным препаратом является хлорамфеникол [40].

Новые стратегии лечения включают в основном синергическое использование антибиотиков [45]. Были изучены комбинации антимикробных препаратов: TMP-SMX/ципрофлоксацин, цефтазидим/левофлоксацин, тикарциллин-клавуланат/TMP-SMX, тикарциллин-клавуланат/азтреонам, тигециклин/колистин, колистин/рифампицин, цефтазидим/миноциклин, левофлоксацин/эритромицин и тигециклин/фосфомицин с многообещающими результатами [40].

Результативность альтернативных препаратов для лечения инфекции *S. maltophilia*, особенно новых фторхинолонов, требует дальнейшего анализа. Кроме того, необходима оценка эффективности комбинации антимикробных препаратов, показавших синергизм *in vitro*. Методы выявления чувствительности бактерий *S. maltophilia* к антимикробным препаратам часто дают неточные результаты и требуют дальнейшего совершенствования [15, 24]. Так, диско-диффузионный метод не точен и плохо воспроизводим с существенной вариабельностью результатов при оценке диаметра зоны задержки роста микроба вокруг диска с АМП после 24 и 48 часов инкубации [24]. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [67], Европейский комитет по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [71], а также Институт клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI) [72] рекомендуют оценивать антибиотикочувствительность по минимальной подавляющей концентрации путём разведения АМП в жидкой (бульоне) или плотной (агаре) питательной среде.

Профилактика

Ключевым шагом в борьбе с растущей заболеваемостью инфекциями *S. maltophilia* в больницах и клиниках, а также предотвращении его передачи и распространения является просвещение медицинского персонала. Профилактика образования биопленок и снижение риска заражения в клинических условиях требуют строгого регулярного соблюдения правил гигиены и режимов очистки и дезинфекции поверхностей медицинского оборудования, которое прямо или косвенно контактирует с пациентами. Гигиеническая практика мытья рук медицинским персоналом должна постоянно укрепляться, чтобы уменьшить возможность передачи микроорганизмов из водопроводной воды пациентам. Отказ от использования больничной

водопроводной воды для гигиенического купания и тем более для очистки ран является необходимой мерой ухода за особенно уязвимыми группами пациентов. Следует избегать сброса остатков растворов антибиотиков и, возможно, загрязненных растворов мыла для рук и жидкостей организма пациента в водопроводную систему больницы [1].

Заключение

Рост заболеваемости нозокомиальными и внебольничными инфекциями, вызванными *S. maltophilia*, вызывает особую обеспокоенность в отношении лиц групп риска, поскольку этот бактериальный патоген связан со значительным увеличением заболеваемости и смертности [1]. *S. maltophilia* может быть признан истинным патогеном из-за высокого патогенного потенциала, которым он обладает. Такой статус определяет более жесткий режим инфекционного контроля. Однако статус патогена должен быть соотнесен с обоснованным режимом назначения АМП [61]. Выявление источников *S. maltophilia* в клинических и внебольничных условиях является важным шагом на пути к пред-

отвращению заражения восприимчивых лиц [2].

Многое еще предстоит понять в эпидемиологии *S. maltophilia*. В частности, необходима дополнительная информация о нозокомиальных резервуарах и путях передачи бактерий. Это важно для разработки эффективных стратегий инфекционного контроля. Однако вполне вероятно, что *S. maltophilia* в течение некоторого времени будет представлять собой серьезную проблему для микробиологов, клиницистов и больничных эпидемиологов [16].

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 no sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Brooke J.S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen // Clin. Microbiol. Rev. 2012. Vol.25, Iss.1. P.2–41. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11>
2. Brooke J.S. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia* // Clin. Microbiol. Rev. 2021. Vol.34, Iss.3. Article number:e0003019. <https://doi.org/10.1128/cmr.00030-19>
3. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2000. Т.2, №1. С.16–30. EDN: ZAPHGH.
4. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т.7, №3. С.271–285. EDN: HAMIBI.
5. Зайцева В.Н., Рогачева Т.А., Анисько Л.А. Соловей Н.В. Анализ распространенности неферментирующих грамотрицательных бактерий и их резистентности к антимикробным препаратам // Клиническая инфектология и паразитология. 2020. Т.9, №2. С.151–160. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.9.2.001>
6. Панина М. В. Этиологическая структура, лечение и исходы бактериемий у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 126 с. EDN: ELSTQP.
7. Cherif H., Kronvall G., Björkholm M., Kalin M. Bacteraemia in hospitalised patients with malignant blood disorders: a retrospective study of causative agents and their resistance profiles during a 14-year period without antibacterial prophylaxis // Hematol. J. 2003. Vol.4, Iss.6. P.420–426. <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200334>
8. Montassier E., Batard E., Gastinne T., Potel G., de La Cochetière M.F. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2013. Vol.32, Iss.7. P.841–850. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1819-7>
9. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol.39, Suppl.1. S.25–31. <https://doi.org/10.1086/383048>
10. Wisplinghoff H., Seifert H., Wenzel R.P., Edmond M.B. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol.36, Iss.9. P.1103–1110. <https://doi.org/10.1086/374339>
11. Sader H.S., Jones R.N. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli // Int. J. Antimicrob. Agents. 2005. Vol.25, Iss.2. P.95–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.10.002>
12. Abbott I.J., Peleg A.Y. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmeloid *Burkholderia* species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2015. Vol.36, Iss.1. P.99–110. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396929>
13. Abbott I.J., Slavin M.A., Turnidge J.D., Thursky K.A., Worth L.J. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. 2011. Vol.9, Iss.4. P.471–488. <https://doi.org/10.1586/eri.11.24>

14. Coenye T., Vanlaere E., Falsen E., Vandamme P. *Stenotrophomonas africana* Drancourt et al. 1997 is a later synonym of *Stenotrophomonas maltophilia* (Hugh 1981) Palleroni and Bradbury 1993 // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2004. Vol.54, Iss.4. P.1235–1237. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63093-0>
15. Зубарев А.С. Инфекции, связанные со *Stenotrophomonas maltophilia* у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // *Интенсивная терапия.* 2008. Т.1, №3. С.42–46.
16. Denton M., Kerr K.G. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia* // *Clin. Microbiol. Rev.* 1998. Vol.11, Iss.1. P.57–80. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.57>
17. Bhaumik R., Aungkur N.Z., Anderson G.G. A guide to *Stenotrophomonas maltophilia* virulence capabilities, as we currently understand them // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2024. Vol.11, Iss.13. Article number:1322853. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1322853>
18. Palleroni N.J. *Stenotrophomonas*. *Bergey's Manual of Systematic of Archaea and Bacteria*. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118960608.gbm01237>
19. Ryan R.P., Monchy S., Cardinale M., S. Taghavi L., Crossman M.B., Avison G., Berg D., van der Lelie D., Dow J.M. The versatility and adaptation of bacteria from the genus *Stenotrophomonas* // *Nat. Rev. Microbiol.* 2009. Vol.7, Iss.7. P.514–525. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2163>
20. Turrientes M.C., Baquero M.R., Sánchez M.B., Valdezate S., Escudero E., Berg G., Cantón R., Baquero F., Galán J.C., Martínez J.L. Polymorphic mutation frequencies of clinical and environmental *Stenotrophomonas maltophilia* populations // *Appl. Environ. Microbiol.* 2010. Vol.76, Iss.6. P.1746–1758. <https://doi.org/10.1128/AEM.02817-09>
21. Pompilio A., Crocetta V., Ghosh D., Chakrabarti M., Gherardi G., Vitali L. A., Fiscarelli E., Di Bonaventura G. *Stenotrophomonas maltophilia* phenotypic and genotypic diversity during a 10-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient // *Front. Microbiol.* 2016. Vol.7. Article number:1551. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01551>
22. Palleroni N.J., Bradbury J.F. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983 // *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1993. Vol.43, Iss.3. P.606–609. <https://doi.org/10.1099/00207713-43-3-606>
23. Hugh R., Leifson E. A description of the type strain of *Pseudomonas maltophilia* // *Int. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon.* 1963. Vol.13. P.133–138. <https://doi.org/10.1099/0096266X-13-3-133>
24. Останкова Ю.В., Семенов А. В., Зуева Е.В., Вашукова М.А., Тотолян А.А. Идентификация *Stenotrophomonas maltophilia* с использованием методов прямого секвенирования 16s рРНК и MALDI-ToF масс-спектрометрии // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017. Т.62, №3. С.165–170. <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-165-170>
25. Trifonova A., Strateva T. *Stenotrophomonas maltophilia* – a low-grade pathogen with numerous virulence factors // *Infect. Dis. (Lond.).* 2019. Vol.51, Iss.3. P.168–178. <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1531145>
26. Berg G., Eberl L., Hartmann A. The rhizosphere as a reservoir for opportunistic human pathogenic bacteria // *Environ. Microbiol.* 2005. Vol.7. P.1673–1685. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00891.x>
27. Rivas R., García-Fraile P., Mateos P.F., Martínez-Molina E., Velázquez E. Phylogenetic diversity of fast-growing bacteria isolated from superficial water of Lake Martel, a saline subterranean lake in Mallorca Island (Spain) formed by filtration from the Mediterranean Sea through underground rocks // *Adv. Stud. Biol.* 2009. Vol.1. P.333–344.
28. Furushita M., Okamoto A., Maeda T., Ohta M., Shiba T. Isolation of multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* from cultured yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) from a marine fish farm // *Appl. Environ. Microbiol.* 2005. Vol.71, Iss.9. P.5598–5600. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.9.5598-5600.2005>
29. Hejnar P., Kolář M., Sauer P. Antibiotic resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from captive snakes // *Folia Microbiol.* 2010. Vol.55, Iss.1. P.83–87. <https://doi.org/10.1007/s12223-010-0014-9>
30. Jayol A., Corlouer C., Haenni M., Darty M., Maillard K., Desroches M., Lamy B., Jumas-Bilak E., Madec J.Y., Decousser J.W. Are animals a source of *Stenotrophomonas maltophilia* in human infections? Contributions of a nationwide molecular study // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018. Vol.37, Iss.6. P.1039–1045. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3203-0>
31. Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Лямин А.В., Кондратенко О.В., Поликарпова С.В., Жилина С.В., Фёдорова Н.И., Семькин С.Ю., Чаплин А.В., Коростин Д.О., Маянский Н.А., Чеботарь И.В. Характеристика изолятов *Stenotrophomonas maltophilia*, выделенных от пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022. Т.67, №5. С.315–320. <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-315-320>
32. Pompilio A., Pomponio S., Crocetta V., Gherardi G., Verginelli F., Fiscarelli E., Dicuonzo G., Savini V., D'Antonio D., Di Bonaventura G. Phenotypic and genotypic characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis: Genome diversity, biofilm formation, and virulence // *BMC Microbiol.* 2011. Vol.5, Iss.11. Article number:159159. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-11-159>
33. Majumdar R., Karthikeyan H., Senthilnathan V., Sugumar S. Review on *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging Multidrug-resistant opportunistic Pathogen // *Recent. Pat. Biotechnol.* 2022. Vol.16, Iss.4. P.329–354. <https://doi.org/10.2174/1872208316666220512121205>
34. Клинические рекомендации по кистозному фиброзу (муковисцидозу). Всероссийская ассоциация для боль-

ных с муковисцидозом (Update 2021). URL: <https://mukoviscidoz.org/klinicheskie-rekomendatsii-kistozyj-fibrozu-mukovistsidoz-2020.html>

35. Schaumann R., Stein K., Eckhardt C., Ackermann G., Rodloff A.C. Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* – a prospective // *Infection*. 2001. Vol.29, Iss.4. P.205–208. <https://doi.org/10.1007/s15010-001-1055-4>

36. Зубков М.Н. Неферментирующие бактерии: классификация, общая характеристика, роль в патологии человека. Идентификация *Pseudomonas spp.* и сходных микроорганизмов // *Инфекции и антимикробная терапия*. 2003. Т.5, №1. С.1–16. EDN: PEHQOE.

37. Guzoglu N., Demirkol F.N., Aliefendioglu D. Haemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in two newborns // *J. Infect. Dev. Ctries*. 2015. Vol.9, P.533–535. <https://doi.org/10.3855/jidc.5463>

38. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen // *J. Hosp. Infect*. 2004. Vol.57, Iss.1. P.1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.01.033>

39. Looney W.J. Role of *Stenotrophomonas maltophilia* in hospital-acquired infection // *Br. J. Biomed Sci*. 2005. Vol. 62, Iss.3. P.145–154. <https://doi.org/10.1080/09674845.2005.11732702>.

40. Said M. S., Tirthani E., Lesho E. *Stenotrophomonas Maltophilia*. (Update 2023). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283489/>

41. Denton M., Rajgopal A., Mooney L., Qureshi A., Kerr K.G., Keer V., Pollard K., Peckham D.G., Conway S.P. *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis // *J. Hosp. Infect*. 2003. Vol.55, Iss.3. P.180–183. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(03\)00299-8](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(03)00299-8)

42. Looney W.J., Narita M., Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen // *Lancet Infect. Dis*. 2009. Vol.9, Iss.5. P.312–323. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70083-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70083-0)

43. Brooke J.S. New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen // *Expert Rev. Anti Infect. Ther*. 2014. Vol.12, Iss.1. P.1–4. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.864553>

44. Михайлович В.М., Гейдаров Р.Н., Бочарова Ю.А., Чеботарь И.В. Молекулярно-генетический портрет вирулентности *Stenotrophomonas maltophilia* // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023. Т.100, №5. С.380–390. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-417>

45. Огородник Е.А. *Stenotrophomonas maltophilia* как фактор риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // *Материалы XXVII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых / под ред. С.П. Рубникова, В.А. Филонюка*. Минск, 2023. С.932–936. ISBN 978-985-21-1398-4. URL: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/40058>

46. De Abreu Vidipó L., de Andrade Marques E., Puchelle E., Plotkowski M.-C. *Stenotrophomonas maltophilia* interaction with human epithelial respiratory cells in vitro // *Microbiol. Immunol*. 2001. Vol.45. P.563–569. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2001.tb01287.x>

47. Pompilio A., Crocetta V., Confalone P., Nicoletti M., Petrucca A., Guarnieri S., Fiscarelli E., Savini V., Piccolomini R. Di Bonaventura G. Adhesion to and biofilm formation on IB3-1 bronchial cells by *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients // *BMC Microbiol*. 2010. Vol.10. Article number:102. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-102>

48. Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011. №3. С.99–109. EDN: RSYPLJ.

49. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Бактериальные биопленки: роль в хронических инфекционных процессах и поиск средств борьбы с ними // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2021. Т.39, №2. С.14–24. <https://doi.org/10.17116/molgen20213902114>

50. Mahdi O., Eklund B., Fisher N. Laboratory culture and maintenance of *Stenotrophomonas maltophilia* // *Curr. Protoc. Microbiol*. 2014. Vol.32. Unit 6F.1. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mc06f01s32>

51. Flores-Treviño S., Bocanegra-Ibarias P., Camacho-Ortiz A., Morfin-Otero R., Salazar-Sesatty H.A., Garza-González E. *Stenotrophomonas maltophilia* biofilm: its role in infectious diseases // *Expert. Rev. Anti Infect. Ther*. 2019. Vol.17, Iss.11. P.877–893. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1685875>

52. Azimi A., Aslanimehr M., Yaseri M., Shadkam M., Douraghi M. Distribution of *smf-1*, *rmlA*, *spgM* and *rpff* genes among *Stenotrophomonas maltophilia* isolates in relation to biofilm-forming capacity // *JGAR*. 2020. Vol.23. P.321–326. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.011>

53. Lebeaux D., Chauhan A., Rendueles O., Beloin C. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections. *Pathogens*. 2013. Vol.2, iss.2. P.288–356. <https://doi.org/10.3390/pathogens2020288>

54. Kalidasan V., Joseph N., Kumar S., Awang Hamat R., Neela V.K. Iron and virulence in *Stenotrophomonas maltophilia*: all we know so far // *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2018. Vol.8. Article number:401. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00401>

55. Кузнецова Д.А., Рыкова В.А., Подладчикова О.Н. Сидерофоры бактерий: структура, функции и роль в па-

тогенезе инфекций // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. №3. С.14–22. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-3-14-22>

56. Goss C.H., Mayer-Hamblett N., Aitken M.L., Rubenfeld G.D., Ramsey B.W. Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis // *Thorax*. 2004. Vol.59, Iss.11. P.955–959. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.017707>

57. Bostanghadiri N., Sholeh M., Navidifar T., Dadgar-Zankbar L., Elahi Z., van Belkum A., Darban-Sarokhalil D. Global mapping of antibiotic resistance rates among clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2024. Vol.23, Iss.1. Article number:26. <https://doi.org/10.1186/s12941-024-00685-4>

58. Касимова А.Р., Гордина Е.М., Торопов С.С., Божкова С.А. Инфекция, вызванная *Stenotrophomonas maltophilia*, у пациентов травматолого-ортопедического профиля: клинический опыт и обзор литературы // *Травматология и ортопедия России*. 2023. Т.29, №1. С.84–94. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-2027>

59. Cerezer V.G., Bando S.Y., Pasternak J., Franzolin M.R., Moreira-Filho C.A. Phylogenetic analysis of *Stenotrophomonas* spp. isolates contributes to the identification of nosocomial and community-acquired infections // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol.2014, Iss.2. Article number:151405. <https://doi.org/10.1155/2014/151405>

60. Gales A.C., Seifert H., Gur D., Castanheira M., Jones R. N., Sader H.S. Antimicrobial susceptibility of *acinetobacter calcoaceticus* – *acinetobacter baumannii* complex and *Stenotrophomonas maltophilia* clinical isolates: results from the sentry antimicrobial surveillance program (1997–2016) // *Open Forum Infectious Diseases*. 2019. Vol.6, Iss.1. P.34–46. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy293>

61. Adegoke A., Stenström T.A., Okoh A.I. *Stenotrophomonas maltophilia* as an emerging ubiquitous pathogen: looking beyond contemporary Antibiotic Therapy // *Front. Microbiol.* 2017. Vol.8. Article number:2276. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02276>

62. Burdge D.R., Noble M.A., Campbell M.E., Krell V.L., Speert D.P. *Xanthomonas maltophilia* misidentified as *Pseudomonas cepacia* in cultures of sputum from patients with cystic fibrosis: a diagnostic pitfall with major clinical implications // *Clin. Infect. Dis.* 1995. Vol.20, Iss.2. P.445–458. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.2.445>

63. Кушнарева М.В., Мархулия Х.М., Дементьева Г.М., Чурсина Е.С., Кешишян Е.С., Семенов А.В. Госпитальная пневмония, ассоциированная с возбудителем *Stenotrophomonas maltophilia*, у новорожденных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017. Т.62, №3. С.53–58. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-53-58>

64. Kollef M. H., Silver P., Murphy D. M., Trouillon E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality // *Chest*. 1995. Vol.108, Iss.6. P.1655–1662. <https://doi.org/10.1378/chest.108.6.1655>

65. Anderson S.W., Stapp J.R., Burns J.L., Qin X. Characterization of small-colony-variant *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from the sputum specimens of five patients with cystic fibrosis // *J. Clin. Microbiol.* 2007. Vol.45, Iss.2. P.529–935. <https://doi.org/10.1128/JCM.01444-06>

66. Тедиков В.М. Клетки *Stenotrophomonas maltophilia*, формирующие мелкие колонии, могут восстанавливать фенотипические характеристики дикого типа // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. д.м.н., проф. Е.И. Ефимова. Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2019. С.245–247. ISBN 978-5-906125-69-9.

67. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (версия 2024-02)». Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). URL: <https://www.antibiotic.ru/files/334/ocmap2024.pdf>.

68. Gil-Gil T., Martínez J. L., Blanco P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of current knowledge // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2020. Vol.18, Iss.4. P.335–347. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1730178>

69. Azimi A., Rezaei F., Yaseri M., Jafari S., Rahbar M., Douraghi M. Emergence of fluoroquinolone resistance and possible mechanisms in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from Iran // *Scientific Reports*. 2021. Vol.11, Iss.1. Article number:9582. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88977>

70. Марцулевич М. В., Соколова Т. Н. Генетические механизмы устойчивости бактерий к ципрофлоксацину // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2023. Т.21, №6. С.531–535. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-531-535>

71. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes. Breakpoint 14.0, Accessed:1 January 2024). URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.

72. Clinical and laboratory standards institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 14th edition (2024). URL: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>.

REFERENCES

1. Brooke J. S. *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging global Opportunistic Pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2012;

25(1):2–41. <https://doi.org/10.1128/CMR.00019-11>

2. Brooke J.S. Advances in the Microbiology of *Stenotrophomonas maltophilia* *Clin. Microbiol. Rev* 2021; 34(3):Article number:e0003019. <https://doi.org/10.1128/cmr.00030-19>

3. Kozlov R.S. [Nosocomial infections: epidemiology, pathogenesis, prevention and control]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* = *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy* 2000; 2 (2): 16–30 (in Russian).

4. Shagenyan I.A., Tchernukha M.Yu. [Infections Caused by Nonfermenting Gram-negative Rods: Epidemiological, Microbiological and Clinical Features]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* = *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2005; 7(3): 271–285 (in Russian).

5. Zaitseva V., Rogacheva T., Anisko L., Solovej N. [Analysis of non-fermenting Gram-negative bacteria spreading and their resistance to antimicrobial agents]. *Klinicheskaja infektologija i parazitologija* = *Clinical infectology and parasitology* 2020; 9(2): 151–160 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2020.9.2.001>

6. Panina M.V. [Etiologic structure, treatment and outcomes of bacteremia in children with oncohematologic diseases and depressions of hematopoiesis: abstract of PhD thesis]. Moscow; 2017 (in Russian).

7. Cherif H., Kronvall G., Björkholm M., Kalin M. Bacteraemia in hospitalised patients with malignant blood disorders: a retrospective study of causative agents and their resistance profiles during a 14-year period without antibacterial prophylaxis. *Hematol. J.* 2003; 4(6):420–426. <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200334>

8. Montassier E., Batard E., Gastinne T., Potel G., de La Cochetière M.F. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32(7):841–850. <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1819-7>

9. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (Suppl.1):S.25–31. <https://doi.org/10.1086/383048>

10. Wisplinghoff H., Seifert H., Wenzel R. P., Edmond M. B. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(9):1103–1110. <https://doi.org/10.1086/374339>

11. Sader H.S., Jones R.N. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2005; 25(2):95–109. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2004.10.002>

12. Abbott I.J., Peleg A.Y. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmeloid *Burkholderia* species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36(1): 99–110. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396929>

13. Abbott I.J., Slavin M.A., Turnidge J.D., Thursky K.A., Worth L.J. *Stenotrophomonas maltophilia*: emerging disease patterns and challenges for treatment. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2011; 9(4): 471–488. <https://doi.org/10.1586/eri.11.24>

14. Coenye T., Vanlaere E., Falsen E., Vandamme P. *Stenotrophomonas africana* Drancourt et al. 1997 is a later synonym of *Stenotrophomonas maltophilia* (Hugh 1981) Palleroni and Bradbury 1993. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2004; 54(4): 1235–1237. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63093-0>

15. Zubarev A. S. [Infections associated with *Stenotrophomonas maltophilia* in patients of intensive care units and intensive care]. *Intensivnaya terapiya* 2008; 1(3):42–46 (in Russian).

16. Denton M., Kerr K.G. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998; 1(1): 57–80. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.57>

17. Bhaumik R., Aungkur N. Z., Anderson G.G. A guide to *Stenotrophomonas maltophilia* virulence capabilities, as we currently understand them. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2024; 11(13): Article number:1322853. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1322853>

18. Palleroni N.J. *Stenotrophomonas*. Bergey's manual of systematic of archaea and bacteria. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118960608.gbm01237>.

19. Ryan R.P., Monchy S., Cardinale M., S. Taghavi L., Crossman M.B., Avison G., Berg D., van der Lelie D., Dow J.M. The versatility and adaptation of bacteria from the genus *Stenotrophomonas*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7(7):514–525. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2163>

20. Turrientes M.C., Baquero M.R., Sánchez M.B., Valdezate S., Escudero E., Berg G., Cantón R., Baquero F., Galán J.C., Martínez J. L. Polymorphic mutation frequencies of clinical and environmental *Stenotrophomonas maltophilia* populations. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76(6):1746–1758. <https://doi.org/10.1128/AEM.02817-09>

21. Pompilio A., Crocetta V., Ghosh D., Chakrabarti M., Gherardi G., Vitali L. A., Fiscarelli E., Di Bonaventura G. *Stenotrophomonas maltophilia* phenotypic and genotypic diversity during a 10-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient. *Front. Microbiol.* 2016; (7):1551. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01551>

22. Palleroni N.J., Bradbury J.F. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1993; 43(3):606–609. <https://doi.org/10.1099/00207713-43-3-606>

23. Hugh R., Leifson E. A description of the type strain of *Pseudomonas maltophilia*. *Int. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon.* 1963; 13:133–138. <https://doi.org/10.1099/0096266X-13-3-133>

24. Ostankova Y.V., Semyonov A.V., Zueva E.V., Vashukova M.A., Totolyan A.A. [The identification of *Stenotrophomonas maltophilia* using the techniques of direct sequencing 16S p RNA and MALDI-ToF mass-spectrometry]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2017; 62(3):165–170 (in Russian). <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-165-170>
25. Trifonova A., Strateva T. *Stenotrophomonas maltophilia* – a low-grade pathogen with numerous virulence factors. *Infect. Dis. (Lond.)* 2019; 51(3): 168–178. <https://doi.org/10.1080/23744235.2018.1531145>
26. Berg G., Eberl L., Hartmann A. The rhizosphere as a reservoir for opportunistic human pathogenic bacteria. *Environ. Microbiol.* 2005; 7:1673–1685. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00891.x>
27. Rivas R., García-Fraile P., Mateos P.F., Martínez-Molina E., Velázquez E. Phylogenetic diversity of fast-growing bacteria isolated from superficial water of Lake Martel, a saline subterranean lake in Mallorca Island (Spain) formed by filtration from the Mediterranean Sea through underground rocks. *Adv. Stud. Biol.* 2009; 1:333–344.
28. Furushita M., Okamoto A., Maeda T., Ohta M., Shiba T. Isolation of multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* from cultured yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) from a marine fish farm. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71(9): 5598–5600. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.9.5598-5600.2005>
29. Hejnar P., Kolář M., Sauer P. Antibiotic resistance of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from captive snakes. *Folia Microbiol.* 2010; 55(1):83–87. <https://doi.org/10.1007/s12223-010-0014-9>
30. Jayol A., Corlouer C., Haenni M., Darty M., Maillard K., Desroches M., Lamy B., Jumas-Bilak E., Madec J.Y., Decousser J.W. Are animals a source of *Stenotrophomonas maltophilia* in human infections? Contributions of a nationwide molecular study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2018; 3(6): 1039–1045. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3203-0>
31. Bocharova Yu.A., Savinova T.A., Lyamin A.V., Kondratenko O.V., Polikarpova S.V., Zhilina S.V., Fedorova N.I., Semykin S.Y., Chaplin A.V., Korostin D.O., Mayansky N.A., Chebotar I.V. [Characteristics of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from cystic fibrosis patients in Russia]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2022; 67(5):315–320 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-315-320>
32. Pompilio A., Pomponio S., Crocetta V., Gherardi G., Verginelli F., Fiscarelli E., Dicuonzo G., Savini V., D'Antonio D., Di Bonaventura G. Phenotypic and genotypic characterization of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis: Genome diversity, biofilm formation, and virulence. *BMC Microbiol.* 2011; 5(11):159159. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-11-159>
33. Majumdar R., Karthikeyan H., Senthilnathan V., Sugumar S. Review on *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging multidrug-resistant opportunistic pathogen. *Recent. Pat. Biotechnol.* 2022; 16(4):329–354. <https://doi.org/10.2174/1872208316666220512121205>
34. [Clinical guidelines on cystic fibrosis (cystic fibrosis). All-Russian Association for patients with cystic fibrosis; (year of approval: 2021)] (in Russian). Available at: <https://mukoviscidoz.org/klinicheskie-rekomendatsii-kistozyj-fibroz-mukovistsidoz-2020.html>
35. Schaumann R., Stein K., Eckhardt C., Ackermann G., Rodloff A.C. Infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia* - a prospective. *Infection* 2001; 29(4): 205–208. <https://doi.org/10.1007/s15010-001-1055-4>
36. Zubkov M.N. [Non-fermenting bacteria: classification, General characterization, role in human pathology. Identification of *Pseudomonas* spp. and similar microorganisms]. *Infekcii i antimikrobnaya terapiya = Infections and Antimicrobial Therapy* 2003; 5(1):55–59 (in Russian).
37. Guzoglu N., Demirkol F.N., Aliefendioglu D. Haemorrhagic pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in two newborns. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2015; 9: 533–35. <https://doi.org/10.3855/jidc.5463>
38. Senol E. *Stenotrophomonas maltophilia*: the significance and role as a nosocomial pathogen. *J. Hosp. Infect.* 2004; 5(1):1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.01.033>
39. Looney W.J. Role of *Stenotrophomonas maltophilia* in hospital-acquired infection. *Br. J. Biomed Sci.* 2005; 6(3): 145–154. <https://doi.org/10.1080/09674845.2005.11732702>
40. Said M. S., Tirthani E., Lesho E. *Stenotrophomonas maltophilia* (Update 2023). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283489/>
41. Denton M., Rajgopal A., Mooney L., Qureshi A., Kerr K.G., Keer V., Pollard K., Peckham D.G., Conway S.P. *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis. *J. Hosp. Infect.* 2003; 55:180–183. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(03\)00299-8](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(03)00299-8)
42. Looney W.J., Narita M., Mühlemann K. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging opportunist human pathogen. *Lancet Infect. Dis.* 2009; 9(5):312–323. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70083-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70083-0)
43. Brooke J.S. New strategies against *Stenotrophomonas maltophilia*: a serious worldwide intrinsically drug-resistant opportunistic pathogen. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2014; 1(1):1–4. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.864553>
44. Mikhailovich V.M., Heydarov R.N., Bocharova S.A., Chebotar I.V. [Molecular-genetic portrait of virulence *Stenotrophomonas maltophilia*]. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology* 2023; 100(5):380–390 (in Russian). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-417>
45. Ogorodnik E.A. [*Stenotrophomonas maltophilia* as a risk factor for the development of infections associated with

the provision of medical care. In: Proceedings of the XXVII International scientific and practical conference of students and young scientists]. Minsk; 2023: 932–936 (in Russian). ISBN 978-985-21-1398-4. Available at: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/40058>

46. De Abreu Vidipó L., de Andrade Marques E., Puchelle E., Plotkowski M-C. Stenotrophomonas maltophilia interaction with human epithelial respiratory cells in vitro. *Microbiol. Immunol.* 2001; 45:563–569. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2001.tb01287.x>

47. Pompilio A., Crocetta V., Confalone P., Nicoletti M., Petrucca A., Guarnieri S., Fiscarelli E., Savini V., Piccolomini R., Di Bonaventura G. Adhesion to and biofilm formation on IB3-1 bronchial cells by Stenotrophomonas maltophilia isolates from cystic fibrosis patients. *BMC Microbiol.* 2010; 10:102. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-102>

48. Romanova Y.M., Gintsburg A.L. [Bacterial biofilms as a natural form of existence of bacteria in the environment and host organism]. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology* 2011; 3: 99–109 (in Russian).

49. Ilyina T.S., Romanova Y.M. [Bacterial biofilms: role in chronic infectious processes and the search for means to combat them]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 2021; 39(2):14–24 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/molgen20213902114>

50. Mahdi O., Eklund B., Fisher N. Laboratory culture and maintenance of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Curr. Protoc. Microbiol.* 2014. 32: Unit 6F.1. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mc06f01s32>

51. Flores-Treviño S., Bocanegra-Ibarias P., Camacho-Ortiz A., Morfin-Otero R., Salazar-Sesatty H.A., Garza-González E. Stenotrophomonas maltophilia biofilm: its role in infectious diseases. *Expert. Rev. Anti Infect Ther.* 2019; 17(11): 877–893. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1685875>

52. Azimi A., Aslanimehr M., Yaseri M., Shadkam M., Douraghi M. Distribution of smf-1, rmlA, spgM and rpff genes among Stenotrophomonas maltophilia isolates in relation to biofilm-forming capacity. *JGAR* 2020; 23: 321–326. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.10.011>

53. Lebeaux D., Chauhan A., Rendueles O., Beloin C. From in vitro to in vivo models of bacterial biofilm-related infections. *Pathogens* 2013; 2(2):288–356. <https://doi.org/10.3390/pathogens2020288>

54. Kalidasan V., Joseph N., Kumar S., Awang Hamat R., Neela V.K. Iron and virulence in Stenotrophomonas maltophilia: all we know so far. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8:401. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00401>

55. Kuznetsova D.A., Rykova V.A., Podladchikova O.N. [Bacterial siderophores: structure, functions, and role in the pathogenesis of infections]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections* 2022; 3:14–22 (in Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-3-14-22>

56. Goss C.H., Mayer-Hamblett N., Aitken M.L., Rubenfeld G.D., Ramsey B.W. Association between Stenotrophomonas maltophilia and lung function in cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 5(11): 955–559. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.017707>

57. Bostanghadiri N., Sholeh M., Navidifar T., Dadgar-Zankbar L., Elahi Z., van Belkum A., Darban-Sarokhalil D. Global mapping of antibiotic resistance rates among clinical isolates of Stenotrophomonas maltophilia: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2024; 23(1): 26. <https://doi.org/10.1186/s12941-024-00685-4>

58. Kasimova A.R., Gordina E.M., Toropov S.S., Bozhkova S.A. [Stenotrophomonas maltophilia infection in trauma and orthopedic patients: clinical experience and review]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia* 2023; 29(1): 84–94 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-2027.59>

59. Cerezer V.G., Bando S.Y., Pasternak J., Franzolin M.R., Moreira-Filho C.A. Phylogenetic analysis of Stenotrophomonas spp. isolates contributes to the identification of nosocomial and community-acquired infections. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014(2): 151405. <https://doi.org/10.1155/2014/151405>

60. Gales A.C., Seifert H., Gur D., Castanheira M., Jones R. N., Sader H.S. Antimicrobial susceptibility of acinetobacter calcoaceticus – acinetobacter baumannii complex and Stenotrophomonas maltophilia clinical isolates: results from the sentry antimicrobial surveillance program (1997–2016). *Open Forum Infectious Diseases* 2019; 6(1): 34–46. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy293>

61. Adegoke A., Stenström T. A., Okoh A. I. Stenotrophomonas maltophilia as an emerging ubiquitous pathogen: looking beyond contemporary antibiotic therapy. *Front. Microbiol.* 2017; 8:2276. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02276>

62. Burdge D.R., Noble M.A., Campbell M.E., Krell V.L., Speert D.P. Xanthomonas maltophilia misidentified as Pseudomonas cepacia in cultures of sputum from patients with cystic fibrosis: a diagnostic pitfall with major clinical implications. *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20(2):445–458. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.2.445>

63. Kushnareva M.V., Markhulia H.M., Dementieva G.M., Chursina E.S., Keshishyan ES, Semenov A.V. [Hospital-acquired pneumonia associated with the causative agent Stenotrophomonas maltophilia, in newborn infants]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Herald of Perinatology and Pediatrics* 2017; 62(3):53–58 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-53-58>

64. Kollef M. H., Silver P., Murphy D. M., Trouillon E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108 (6):1655–1662. <https://doi.org/10.1378/chest.108.6.1655>

65. Anderson S.W., Stapp J.R., Burns J.L., Qin X. Characterization of small-colony-variant *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from the sputum specimens of five patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 2007; 45(2):529–535. <https://doi.org/10.1128/JCM.01444-06>
66. Tedikov V.M. [Small colony variant of *Stenotrophomonas maltophilia* can restore wild phenotype in vitro. In: Collection of scientific papers of the all-russian scientific and practical conference with international participation]. N. Novgorod; 2019:245–247 (in Russian). ISBN 978-5-906125-69-9.
67. Recommendations Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy "Determination of sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents (Update 2024-02). Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/334/ocmap2024.pdf>
68. Gil-Gil T., Martínez J. L., Blanco P. Mechanisms of antimicrobial resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: a review of current knowledge. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2020; 18(4):335–347. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1730178>
69. Azimi A., Rezaei F., Yaseri M., Jafari S., Rahbar M., Douraghi M. Emergence of fluoroquinolone resistance and possible mechanisms in clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* from Iran. *Scientific Reports* 2021; 11(1):9582. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88977>
70. Martsulevich M.V., Sokolova T.N. [Genetic mechanisms of bacterial resistance to ciprofloxacin (Literature review)]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of Grodno State Medical University* 2023; 21(6):531–535 (in Russian). <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-6-531-535>
71. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Intrinsic Resistance and Unusual Phenotypes. Breakpoint 14.0, Accessed: January 2024. Available at: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
72. Clinical and laboratory standards institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 14th edition (Update 2024). Available at: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>.

Информация об авторах:

Александра Олеговна Голубева, младший научный сотрудник, лаборатории бактериальных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; <https://orcid.org/0000-0002-7598-7343>; e-mail: baclab_hniiem@bk.ru

Альбина Павловна Бондаренко, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией бактериальных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; <https://orcid.org/0000-0002-9197-8519>; e-mail: allalab2203@gmail.com

Ольга Евгеньевна Троценко, д-р мед. наук, директор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>; e-mail: adm@hniiem.ru

Ольга Николаевна Огиенко, младший научный сотрудник, лаборатория бактериальных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; <https://orcid.org/0000-0003-3872-0006>; e-mail: baclab_hniiem@bk.ru

Author information:

Aleksandra O. Golubeva, Junior Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; <https://orcid.org/0000-0002-7598-7343>; e-mail: baclab_hniiem@bk.ru

Albina P. Bondarenko, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; <https://orcid.org/0000-0002-9197-8519>; e-mail: allalab2203@gmail.com

Olga E. Trotsenko, MD, PhD, DSc (Med.), Director of the Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>; e-mail: adm@hniiem.ru

Ogienko Olga Nikolaevna, Junior Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; <https://orcid.org/0000-0003-3872-0006>; e-mail: baclab_hniiem@bk.ru

Поступила 27.05.2024
Принята к печати 15.07.2024

Received May 27, 2024
Accepted July 15, 2024

Подписано к печати 10.09.2024. Дата выхода из печати 26.09.2024. Дата выхода в свет: 26.09.2024. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 18,1. 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.