

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 95

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 2025

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)
М.Ю.Каменева, д-р мед. наук (г. Санкт-Петербург)
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.Манаков, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пуцуино)
В.И.Павленко, д-р мед. наук, доц. (г. Благовещенск)
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)
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://cpd.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 95

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 2025

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*)
- M.Yu.Kameneva, MD, PhD, DSc (*St.Petersburg, 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*)
- V.I.Pavlenko, MD, PhD, DSc, Docent (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
- S.K.Soodaeva, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)
- T.M.Sooronbaev, MD, PhD, DSc, Professor (*Bishkek, Kyrgyzstan*)
- S.V.Suprun, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
- V.I.Trofimov, MD, PhD, DSc, Professor (*St.Petersburg, Russian Federation*)
- 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

CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ORIGINAL RESEARCH

- Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьева, А.В.Конеv, Ю.М.Перельман.* Анализ экспрессии рецепторов горького вкуса TAS2R в назальном эпителии больных бронхиальной астмой методом секвенирования нового поколения..... 8
- Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина.* Активность апоптоз-индуцирующего лиганда TRAIL в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19..... 18
- Т.В.Сычѳва, Ю.М.Перельман.* Эхокардиографическая характеристика сердечной деятельности у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких в динамике заболевания..... 26
- И.Я.Цеймах, Д.Е.Богачев, А.Ю.Жбанов, А.Н.Каркавина, Т.А.Корнилова.* Эффективность применения комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в комплексном лечении пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19..... 40
- А.И.Нагаев, Е.А.Шергина, Н.Л.Карпина.* Повторяемость показателей газов артериализованной капиллярной крови у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания. Дифференцированный подход к клинической оценке 58
- М.А.Попова, В.В.Чистова, А.С.Лакомкина, А.Э.Щербакова.* Кардиореспираторные предикторы снижения нейродинамических показателей работоспособности у лиц молодого возраста в северном регионе..... 70
- D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.Yu.Afanas'eva, A.V.Konev, J.M.Perlman.* Analysis of TAS2R bitter taste receptors expression in the nasal epithelium of asthma patients by next-generation sequencing
- E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina.* Activity of the apoptosis-inducing ligand TRAIL in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease who had COVID-19
- T.V.Sytcheva, J.M.Perelman.* Echocardiographic characteristics of cardiac performance in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of the disease
- Tseymakh I.Ya., Bogachev D.E., Zhbanov A.Yu., Karkavina A.N., Kornilova T.A.* Efficacy of combined folic acid, cyanocobalamin, and pyridoxine hydrochloride therapy in the comprehensive management of pneumonia associated with COVID-19
- A.I.Nagaev, E.A.Shergina, N.L.Karpina.* Repeatability of blood gas parameters in arterialized capillary blood among patients with chronic respiratory diseases: a differentiated approach to clinical evaluation
- M.A.Popova, V.V.Chistova, A.S.Lakomkina, A.E.Shcherbakova.* Cardiorespiratory predictors of decreased neurodynamic performance in young adults residing in a northern region

- С.И.Вдовенко.* Оценка влияния приема омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию внешнего дыхания мужчин – уроженцев Северо-Востока (г. Магадан)..... 83
- В.П.Гордиенко, В.В.Войцеховский, Ю.В.Скабёлкина, Н.А.Товбик.* Динамика заболеваемости и смертности от лимфомы Ходжкина населения Амурской области (2014-2023)..... 92
- И.Н.Гориков.* Состояние сердечной деятельности при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности..... 103
- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиенко.* Патогенетическое значение сосудистого эндотелиального фактора роста и простагландина F2 α в развитии невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции..... 109

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- А.А.Григоренко, Т.В.Сычева, В.В.Войцеховский, С.Н.Рощин, А.А.Мазуренко, А.О.Герасименко, Н.Б.Голов, М.С.Кузьмина, В.В.Мусорин, И.Н.Виноходова.* Случай диагностики первичной лимфомы сердца..... 116
- И.В.Демко, К.И.Чинякова, А.Ю.Крапошина, Е.А.Собко, Е.А.Быханова, О.С.Круглова, Е.С.Минеева.* Бронхиальная астма как проявление постковидного синдрома..... 126

SELECTED REPORTS

- A.A.Grigorenko, T.V.Sycheva, V.V.Voitsekhovskiy, S.N.Roshchin, A.A.Mazurenko, A.O.Gerasimenko, N.B.Golov, M.S.Kuzmina, V.V.Musorin, I.N.Vinohodova.* A case report of primary cardiac lymphoma
- I.V.Demko, K.I.Chinyakova, A.Yu.Kraposhina, E.A.Sobko, E.A.Bykhanova, O.S.Kruglova, E.S.Mineeva.* Asthma as a manifestation of post-COVID syndrome

ОБЗОРЫ

*О.С.Круглова, Е.А.Собко, И.В.Демко,
А.Ю.Крапошина, Ю.А.Храмова,
С.А.Гейль. Бронхиальная астма и
COVID-19 (обзор литературы).....* 135

*А.С.Манукян, А.Г.Приходько. Механизмы
повреждающего воздействия атипич-
ных возбудителей на респираторный
эпителий: инфекционная и постинфек-
ционная гиперреактивность дыхатель-
ных путей у детей.....* 149

*М.В.Корень. Этиологические аспекты ви-
руса папилломы человека у женщин ре-
продуктивного возраста.....* 161

REVIEWS

*O.S.Kruglova, E.A.Sobko, I.V.Demko,
A.Yu.Kraposhina, Yu.A.Khramova,
S.A.Geyl'. Asthma and COVID-19 (review)*

*A.S.Manukyan, A.G.Prikhodko. Mechanisms of
damaging effects of atypical pathogens on
respiratory epithelium: infectious and
post-infectious airway hyperresponsiveness
in children*

*M.V.Koren. Etiological aspects of human
papillomavirus in women of reproductive
age*

УДК 577.354.3[(611-018.7:612.215.4):616.233-008.811.6]:616.248

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-8-17

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ ГОРЬКОГО ВКУСА TAS2R В НАЗАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.Ю.Афанасьева, А.В.Конев, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Рецепторы горького вкуса (TAS2R) – семейство рецепторов, состоящее из 25 представителей, экспрессированных в различных органах и тканях организма. Несмотря на высокий потенциал агонистов TAS2R как лекарственных препаратов для лечения бронхиальной астмы (БА), работы, характеризующие экспрессию данных рецепторов при БА единичны. **Цель.** Провести сравнительную характеристику полного спектра генов TAS2R, экспрессируемых в назальном эпителии здоровых лиц и больных БА, а также определить TAS2R, ассоциированные с особенностями течения заболевания. **Материалы и методы.** В исследование было включено 23 больных БА (средний возраст $41,4 \pm 3,15$ лет) различной степени тяжести и 8 условно здоровых добровольцев (средний возраст $38,4 \pm 1,67$ лет). Клетки для анализа получали методом браш-биопсии из нижней носовой раковины. Экспрессию мРНК анализировали методом секвенирования нового поколения (NGS) на секвенаторе MGISEQ-200. Показатели вентиляционной функции легких определяли с помощью спирометрии. Контроль БА оценивали с помощью вопросника Asthma Control Test (ACT). **Результаты.** Среди больных БА в 100% образцов определялась экспрессия TAS2R4, TAS2R5 и TAS2R20, другие наиболее часто экспрессируемые гены включали TAS2R38, TAS2R14, TAS2R19 и TAS2R31. В контрольной группе стабильно определялся только TAS2R20, реже, но более чем в половине образцов, были экспрессированы TAS2R4, TAS2R5, TAS2R14, TAS2R10 и TAS2R38. Экспрессия TAS2R9, TAS2R16 и TAS2R43 не была обнаружена ни в одном из образцов больных БА и контрольной группы. TAS2R20 был экспрессирован в 1,6 раз выше у больных БА, по сравнению с контрольной группой (FDR $p = 0,07$), и обратно коррелировал с контролем заболевания ($\rho = -0,74$, FDR $p = 0,001$). Экспрессия генов TAS2R4 и TAS2R5 была обратно взаимосвязана с проходимость дыхательных путей, особенно с MOC_{50} (FDR $p = 0,04$) и COC_{25-75} (FDR $p = 0,01$). **Заключение.** Рецепторы TAS2R4, TAS2R5 и TAS2R20, отличающиеся наиболее стабильной и высокой экспрессией мРНК в назальном эпителии больных БА, представляют наибольший интерес для дальнейшего изучения. Экспрессия TAS2R20 ассоциирована с БА и возрастает по мере снижения ее контроля, а TAS2R4 и TAS2R5 в большей степени подвержены апрегуляции у лиц с более выраженной бронхиальной обструкцией.

Ключевые слова: рецепторы горького вкуса, TAS2R, бронхиальная астма, экспрессия, бронхиальная обструкция, контроль, назальный эпителий, NGS.

ANALYSIS OF TAS2R BITTER TASTE RECEPTORS EXPRESSION IN THE NASAL EPITHELIUM OF ASTHMA PATIENTS BY NEXT-GENERATION SEQUENCING

D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.Yu.Afnas'eva, A.V.Konev, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. Bitter taste receptors (TAS2R) are a family of receptors consisting of 25 members ex-

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, MD, 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., Афанасьева Е.Ю., Конев А.В., Перельман Ю.М. Анализ экспрессии рецепторов горького вкуса TAS2R в назальном эпителии больных бронхиальной астмой методом секвенирования нового поколения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-8-17

For citation:

Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afnas'eva E.Yu., Konev A.V., Perlman J.M. Analysis of TAS2R bitter taste receptors expression in the nasal epithelium of asthma patients by next-generation sequencing. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-8-17

pressed in various organs and tissues of the body. Despite the high potential of TAS2R agonists as therapeutic agents for the treatment of asthma, there are only a few studies describing the expression of these receptors in asthma. **Aim.** To conduct a comparative analysis of the full spectrum of *TAS2R* genes expressed in the nasal epithelium of healthy individuals and patients with asthma, as well as to identify *TAS2R* associated with the disease characteristics. **Materials and methods.** The study included 23 patients with asthma (mean age 41.4 ± 3.15 years), predominantly of moderate severity, and 8 healthy volunteers (mean age 38.4 ± 1.67 years). Cells for analysis were obtained via brush biopsy from the inferior nasal turbinate. mRNA expression was analyzed using next-generation sequencing (NGS) on MGISEQ-200 sequencer. Pulmonary function was assessed using spirometry. Asthma control was evaluated using the Asthma Control Test (ACT) questionnaire. **Results.** Among the patients with asthma, expression of *TAS2R4*, *TAS2R5* and *TAS2R20* was detected in 100% of the samples; other highly expressed genes included *TAS2R38*, *TAS2R14*, *TAS2R19* and *TAS2R31*. In the control group, only *TAS2R20* was consistently detected, while *TAS2R4*, *TAS2R5*, *TAS2R14*, *TAS2R10* and *TAS2R38* were expressed less frequently but at least in half of the samples. Expression of *TAS2R9*, *TAS2R16* and *TAS2R43* was completely absent both in asthma and control samples. *TAS2R20* was expressed 1.6-fold higher in patients with asthma compared to the control group (FDR $p=0.07$), and inversely correlated with disease control ($\rho = -0.74$, FDR $p = 0.001$). Expression of *TAS2R4* and *TAS2R5* was inversely correlated with airway patency, particularly with FEF_{50} (FDR $p = 0.04$) and MEF_{25-75} (FDR $p = 0.01$). **Conclusion.** *TAS2R4*, *TAS2R5*, and *TAS2R20* receptors, which show the most stable and high mRNA expression in the nasal epithelium of patients with asthma, are of the greatest interest for further study. Expression of *TAS2R20* is associated with asthma and increases as the disease control decreases, while *TAS2R4* and *TAS2R5* undergo upregulation in individuals with more pronounced bronchial obstruction.

Key words: asthma, expression, bitter taste receptors, *TAS2R*, bronchial obstruction, NGS, airway epithelium.

В настоящее время установлено, что рецепторы горького вкуса (taste 2 receptors, *TAS2R*) не только играют важную роль в распознавании потенциально токсичных веществ, предотвращая отравление при их случайном употреблении внутрь, но и участвуют во множестве других биологических процессов, экспрессируясь в различных органах и тканях организма. У большинства людей можно обнаружить 25 белок-кодирующих генов *TAS2R*: *TAS2R1*, -3, -4, -5, -7, -8, -9, -10, -13, -14, -16, -19, -20, -30, -31, -38, -39, -40, -41, -42, -43, -45, -46, -50 и -60. *TAS2R* состоят из семи трансмембранных доменов и являются G-белок-связанными рецепторами, сигнальный каскад которых включает диссоциацию субъединиц G-белка, активацию фосфолипазы C $\beta 2$ (PLC $\beta 2$) с расщеплением фосфотидилинозитол-4,5-бифосфата на инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) и диацилглицерол. Образовавшийся IP3 связывается с соответствующими рецепторами (IP3R) на эндоплазматическом ретикулуме, что влечет выход ионов кальция в цитозоль. В эпителии языка дальнейший сигналинг опосредован каналами с транзиторным рецепторным потенциалом TRPM5, а в клетках других типов и локализации может иметь свои особенности [1].

Широкий спектр *TAS2R* был обнаружен в различных отделах респираторного тракта. Так, в эпителии переднего решетчатого синуса определялась экспрессия всех *TAS2R*, при этом среди здоровых лиц наиболее высокая экспрессия была найдена для генов *TAS2R31*, -30, -14, -43, -4, -3, -49, -19, -13, -5, а самая низкая – для *TAS2R1*, -7, -8, -9, -16, -39, -40, -41, -42, -60 [2]. В первичных дифференцированных культурах эпителии дыхательных путей картина отличалась: наиболее высокая экспрессия была характерна для *TAS2R1*, в меньшей степени экспрессировались *TAS2R4* и *TAS2R14*, промежуточный уровень занимали *TAS2R9*, -10, -13 и -16, а самая низкая экспрессия отмечалась

для *TAS2R3*, -7 и -8. Авторы также обнаружили экспрессию белка рецепторов *TAS2R4*, -38, -43 и -46 непосредственно на ресничках эпителиальных клеток [3]. В тотальной ткани бронхов наиболее экспрессируемым геном был *TAS2R14*, а среди генов с наиболее низкой экспрессией находились *TAS2R20*, -38, -7, -8 и -9 [4]. В гладкой мускулатуре дыхательных путей были найдены рецепторы (в порядке убывания уровня экспрессии) *TAS2R10*, -14, -31, -5, -4, -19, -3, -20, -45, -50, -30, -9, -13, -42, -46, -1 и -8 [5], а перечень *TAS2R* на лейкоцитах крови включал *TAS2R4*, -5, -10, -13, -14, -19, -20, -31, -45, -46 и -50 [6].

Функции, реализуемые *TAS2R* в респираторном тракте, зависят от типа клеток, на которых они экспрессируются. На сегодняшний день известно, что на солитарных хемочувствительных клетках и цилиарном эпителии дыхательных путей *TAS2R* опосредуют неспецифическую защиту от инфекций, активируя продукцию антимикробных пептидов, оксида азота, а также увеличивая скорость мукоцилиарного клиренса [7]. *TAS2R*, экспрессированные на гладкомышечных клетках, оказывают релаксирующий и антипролиферативный эффекты, а на лейкоцитах подавляют продукцию воспалительных медиаторов [8].

На фоне относительной немногочисленности работ, рассматривающих экспрессию различных *TAS2R* в дыхательной системе, исследования, посвященные особенностям экспрессии *TAS2R* при бронхиальной астме (БА), единичны. Несмотря на широкий выбор агонистов *TAS2R*, имеющих перспективы применения в качестве бронходилатирующих и противовоспалительных средств для лечения БА [8], фактически, на сегодняшний день доступны результаты лишь одного исследования, показавшего, что экспрессия рецепторов *TAS2R13*, -14 и -19 увеличена в лейкоцитах детей с тяжелой, резистентной к терапии

БА, по сравнению со здоровыми детьми. При этом для экспрессии *TAS2R5* были установлены обратные корреляции с показателями вентиляционной функции легких и прямая взаимосвязь с гиперреактивностью дыхательных путей на метахолин. Несмотря на это, повышенный уровень *TAS2R* у больных, вероятно, имел протективный эффект по отношению к БА, поскольку *in vitro* агонисты *TAS2R* подавляли индуцированную липополисахаридами продукцию широкого спектра цитокинов (интерлейкин (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17, интерферон γ , фактор некроза опухоли α , моноцитарный хемотаксический протеин-1, простагландин E2, гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы) [6]. Дополнительно можно обратить внимание на работу Kook J.H. et al., которая посвящена особенностям экспрессии *TAS2R* в назальном эпителии больных аллергическим ринитом – заболеванием, имеющим некоторые общие патогенетические черты с БА и часто ей сопутствующим. Авторы исследовали ограниченный перечень рецепторов (*TAS2R4*, -5, -7, -10, -14, -39 и -43) и установили, что их экспрессию можно обнаружить в эпителиальных клетках как на уровне мРНК, так и на уровне белка. При этом у больных аллергическим ринитом уровень экспрессии всех изученных *TAS2R* был значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. Примечательно, что причиной повышенной экспрессии *TAS2R* при аллергическом рините и, вероятно, БА может быть аллергическое воспаление, основными медиаторами которого являются

интерлейкины IL-4, -5 и -13. В эксперименте *in vitro* на дифференцированных культурах эпителиальных клеток данные интерлейкины достоверно увеличивали экспрессию *TAS2R* рецепторов. Как и в работе Otsmark-Pietras C. et al. [6], активация *TAS2R* имела сано-генетический эффект, способствуя констрикции сосудов и увеличению объема носовой полости [9].

Целью настоящей работы было дать сравнительную характеристику полного спектра генов *TAS2R*, экспрессируемых в назальном эпителии здоровых лиц и больных БА, а также определить *TAS2R*, ассоциированные с особенностями течения заболевания.

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. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

В исследование было включено 23 больных БА различной степени тяжести (основная группа) и 8 условно здоровых добровольцев, не имевших нарушений функции внешнего дыхания (контрольная группа). Обследуемые группы не различались по возрасту, полу, индексу массы тела, частоте курения и наличию аллергического ринита (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика исследуемых групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Значимость (p)
Возраст, лет	41,4 \pm 3,15	38,4 \pm 1,67	0,58
Пол мужской, n (%)	9 (37,1)	1 (12,5)	0,17
Курящие лица, n (%)	10 (43,5)	1 (12,5)	0,11
Индекс курения, пачка-лет	0,0 (0,0-15,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,20
Аллергический ринит, n (%)	7 (30,4)	1 (12,5)	0,32
Индекс массы тела, кг/м ²	25,9 (21,6-30,8)	23,6 (21,0-26,4)	0,25
ЖЕЛ, % должн.	101,0 (91,0-114,0)	104,9 (93,0-116,0)	0,63
ФЖЕЛ, % должн.	105,0 (94,0-114,0)	102,1 (91,5-115,5)	0,99
ОФВ ₁ , % должн.	99,0 (81,0-101,0)	109,5 (96,0-117,0)	0,03
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	75,0 (69,1-81,0)	88,8 (85,2-99,4)	0,003
ПОС, % должн.	88,0 (73,0-101,0)	119,5 (103,0-128,0)	0,004
МОС ₂₅ , % должн.	77,0 (65,0-94,0)	127,5 (109,4-138,0)	<0,001
МОС ₅₀ , % должн.	68,0 (48,0-75,0)	111,5 (103,2-132,5)	<0,001
МОС ₇₅ , % должн.	57,0 (51,0-85,0)	105,0 (77,5-113,5)	0,004
СОС ₂₅₋₇₅ , % должн.	66,0 (45,0-79,0)	114,5 (94,6-125,0)	<0,001

С целью определения контроля БА использовали вопросник Asthma Control Test (АСТ), при этом большая часть пациентов (59%) имела неконтролируемое течение заболевания.

Показатели функции внешнего дыхания (жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковую объемную скорость (ПОС), максимальную объемную скорость на уровне 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), среднюю объемную скорость (СОС₂₅₋₇₅)) измеряли методом спирометрии форсированного выдоха на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария).

Клетки назального эпителия получали с помощью браш-биопсии из нижней носовой раковины, после чего немедленно помещали в RTL Lysis Buffer (Guangzhou Magen Biotechnology Co., Ltd., КНР) и замораживали при -80°C. Общую РНК выделяли коммерческими наборами HiPure Total RNA Kit (Guangzhou Magen Biotechnology Co., Ltd., КНР) согласно протоколу производителя. Концентрацию РНК определяли на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США), качество РНК оценивали с помощью микроципового электрофореза на системе MCE-202 MultiNA (Shimadzu, Япония). Селекцию мРНК проводили наборами VANTS mRNA Capture Beads (Nanjing Vazyme Biotech Co., Ltd., КНР), для подготовки библиотек использовали наборы MGIEasy RNA Library Prep Set (MGI Tech, КНР). Секвенирование выполняли на полногеномном секвенаторе MGISEQ-200 (MGI Tech, КНР) в режиме SE50. Анализ качества полученных прочтений проводили в программном обеспечении FastQC v0.12.1. Всего было проанализировано 1002,6 млн прочтений со средним качеством Q30 – 83,1%. Картирование прочтений на референсный транскриптом T2T-CHM13v2.0 и подсчет числа транскриптов выполняли с помощью программного обеспечения Salmon v1.10.1 [10]. Последующую обработку данных проводили в среде R (R Foundation for Statistical Computing, Австрия) с использованием пакетов: tximport v1.28.0 – для сортировки импортируемых транскриптов по генам, DESeq2 v1.40.2 – для анализа дифференциальной экспрессии генов. Дифференциально экспрессированными считали гены, уровень значимости различий для которых после коррекции на множественные сравнения (FDR) составлял <0,1. Нормализованные с помощью DESeq2 значения экспрессии генов *TAS2R* были извлечены из общей совокупности транскриптомных данных для дальнейшего анализа.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в формате $M \pm m$ – арифметическое среднее и стандартная ошибка среднего или $Me (Q_1-Q_3)$ – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий

для количественных переменных выполняли с помощью критерия t Стьюдента (для нормально распределенных переменных) либо критерия U Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Оценку ассоциаций качественных переменных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью теста ранговой корреляции р Спирмена. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнивая процент образцов, в которых была найдена экспрессия различных изоформ *TAS2R*, мы установили, что у больных БА наиболее часто обнаруживались (в порядке убывания) *TAS2R4/TAS2R5/TAS2R20* > *TAS2R38* > *TAS2R14* > *TAS2R19* > *TAS2R31* – данные гены были экспрессированы, по крайней мере, в половине образцов. Среди лиц контрольной группы данный перечень *TAS2R* был представлен в следующем порядке: *TAS2R20* > *TAS2R4* > *TAS2R5/TAS2R14* > *TAS2R10* > *TAS2R38*. Можно отметить, что единственным геном, экспрессированным во всех образцах, как в основной, так и в контрольной группах, был *TAS2R20*. В то же время среди больных БА во всех образцах также были найдены транскрипты *TAS2R4* и *TAS2R5*. Прочие гены экспрессировались менее чем в половине образцов, а экспрессия *TAS2R9*, *TAS2R16* и *TAS2R43* не была найдена ни в одном из них, вне зависимости от наличия заболевания (рис. 1).

Отмечалась взаимосвязь между частотой экспрессии *TAS2R* в образцах и ее уровнем (рис. 2). Так, среди больных БА нормализованный уровень генов с ненулевой медианной экспрессией составлял: *TAS2R20* – 14,1 (8,3-18,3), *TAS2R4* – 9,5 (6,8-12,5), *TAS2R5* – 4,9 (3,3-6,1), *TAS2R14* – 2,0 (0,0-6,6), *TAS2R38* – 0,9 (0,0-2,2), *TAS2R31* – 0,7 (0,0-1,7), *TAS2R19* – 0,4 (0,0-1,4). Среди лиц контрольной группы соответствующий перечень был представлен генами: *TAS2R20* – 7,8 (7,0-9,1), *TAS2R4* – 6,5 (3,8-7,9), *TAS2R5* – 3,5 (0,6-6,1), *TAS2R14* – 3,4 (1,3-5,1), *TAS2R10* – 0,6 (0,0-0,9), *TAS2R38* – 0,5 (0,0-1,3). В целом, *TAS2R* отличались низким уровнем экспрессии во всех образцах. Например, при сравнении с экспрессией гена β_2 -адренорецепторов (*ADRB2*) уровень транскрипции *TAS2R20* был ниже в 16,5 (9,7-22,5) раз, *TAS2R4* – в 20,3 (11,9-30,7) раз, а *TAS2R5* – в 37,3 (22,0-52,4) раз.

Дифференциальный анализ экспрессии *TAS2R* между больными БА и лицами контрольной группы выявил значимые различия для гена *TAS2R20*, экспрессия которого была в 1,6 раза выше у больных БА (p = 0,009, FDR p = 0,07). В то же время, *TAS2R4*, экспрессия которого в основной группе была увеличена в 1,7 раза, также демонстрировал значимые различия до коррекции (p = 0,03), однако после коррекции на множественные сравнения результат становился незначим (FDR p = 0,13).

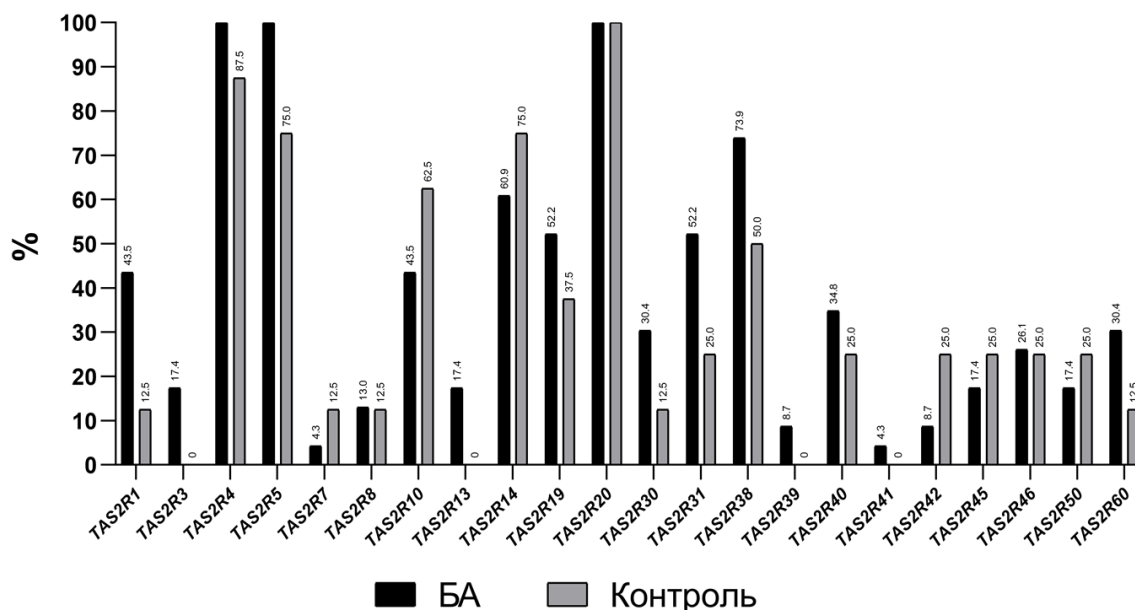


Рис. 1. Число образцов (в % от общего количества) больных БА и лиц контрольной группы, в которых была успешно определена экспрессия различных генов *TAS2R*.

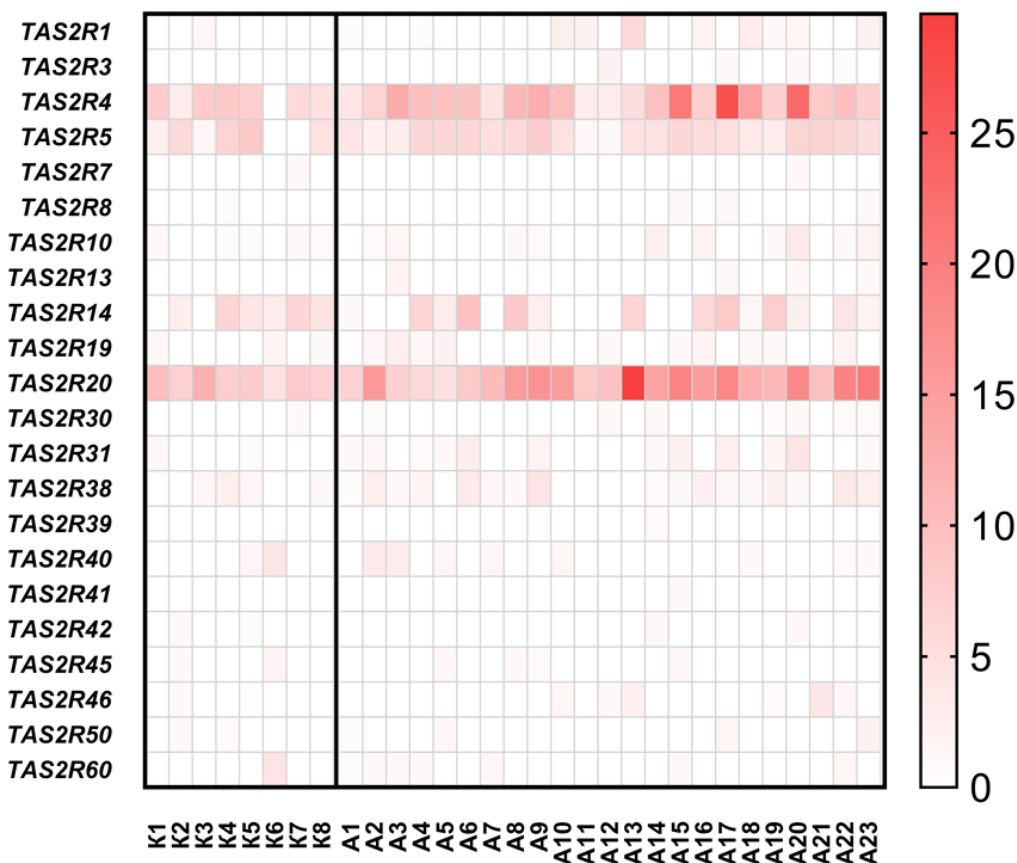


Рис. 2. Тепловая карта, демонстрирующая индивидуальные нормализованные значения экспрессии каждого *TAS2R* в образцах лиц контрольной группы (К) и больных бронхиальной астмой (А).

Экспрессия некоторых генов оказалась обратно взаимосвязана с контролем БА (*TAS2R20* ($\rho = -0,74$, $p < 0,001$), *TAS2R31* ($\rho = -0,51$, $p = 0,01$), *TAS2R38* ($\rho = -0,45$, $p = 0,03$), *TAS2R8* ($\rho = -0,45$, $p = 0,03$) и *TAS2R4* ($\rho = -0,44$, $p = 0,03$)), однако после коррекции на множественные сравнения, значимость корреляции оставалась только для *TAS2R20* (FDR $p = 0,001$) (рис. 3). С целью учета возможного эффекта конфаундеров на

экспрессии некоторых генов оказалась обратно взаимосвязана с контролем БА (*TAS2R20* ($\rho = -0,74$, $p < 0,001$), *TAS2R31* ($\rho = -0,51$, $p = 0,01$), *TAS2R38* ($\rho = -0,45$, $p = 0,03$), *TAS2R8* ($\rho = -0,45$, $p = 0,03$) и *TAS2R4* ($\rho = -0,44$, $p = 0,03$)), однако после коррекции на множественные сравнения, значимость корреляции оставалась только для *TAS2R20* (FDR $p = 0,001$) (рис. 3). С целью учета возможного эффекта конфаундеров на

взаимосвязь экспрессии *TAS2R20* с контролем БА был выполнен множественный регрессионный анализ. Несмотря на незначимость модели в целом ($F(6,16) = 2,51$, $R^2 = 0,48$, $p = 0,06$), уровень экспрессии *TAS2R20* оста-

вался наиболее сильным предиктором контроля БА ($\beta = -0,54$, $p = 0,01$) с учетом коррекции на пол, возраст, индекс массы тела, наличие аллергического ринита и статус курения.

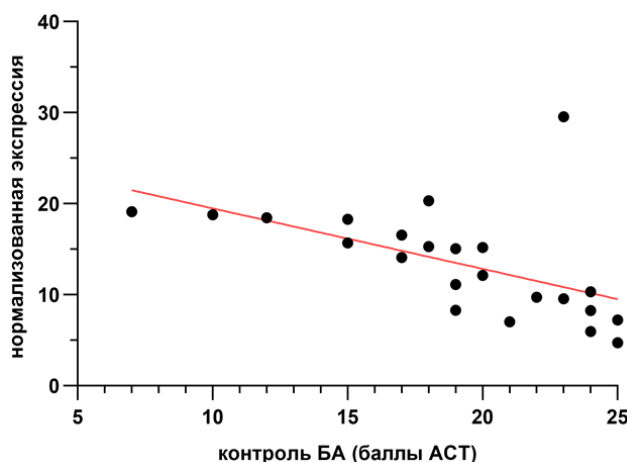


Рис. 3. Обратная корреляция экспрессии *TAS2R20* и уровня контроля бронхиальной астмы по вопросу АСТ.

Корреляционный анализ нормализованных уровней экспрессии *TAS2R* с показателями вентиляционной функции легких выявил обратные взаимосвязи для генов *TAS2R4* и *TAS2R5*, в особенности, с MOC_{50} и COC_{25-75} , отражающими проходимость на уровне сред-

них и мелких бронхов (табл. 2). После коррекции на множественные сравнения корреляции экспрессии обоих рецепторов с MOC_{50} и COC_{25-75} оставались значимы ($FDR p = 0,04$ и $FDR p = 0,01$, соответственно).

Таблица 2
Корреляционные взаимосвязи экспрессии *TAS2R4* и *TAS2R5* с параметрами вентиляционной функции легких

Показатель	<i>TAS2R4</i>		<i>TAS2R5</i>	
	Коэффициент корреляции (ρ)	Значимость (p)	Коэффициент корреляции (ρ)	Значимость (p)
ЖЕЛ	-0,16	0,46	-0,20	0,36
ФЖЕЛ	-0,11	0,60	-0,11	0,62
ОФВ ₁	-0,34	0,11	-0,35	0,10
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	-0,43	0,04	-0,42	0,04
ПОС	-0,42	0,04	-0,27	0,22
MOC_{25}	-0,47	0,02	-0,32	0,14
MOC_{50}	-0,60	0,002	-0,58	0,004
MOC_{75}	-0,44	0,04	-0,56	0,005
COC_{25-75}	-0,66	0,001	-0,63	0,001

Таким образом, нами впервые была проведена комплексная оценка экспрессии генов *TAS2R* в назальном эпителии больных БА и здоровых лиц, которая позволила установить преобладающий уровень транскриптов *TAS2R20*, *TAS2R4* и *TAS2R5* по сравнению с другими генами данного семейства. Экспрессия большинства *TAS2R* чаще обнаруживалась при БА, а уровень *TAS2R20* был значимо увеличен в основной

группе по сравнению с контролем. Выявленный нами паттерн экспрессии *TAS2R*, как у больных БА, так и среди здоровых лиц, заметно отличался от данных других авторов [2–6]. В то время как относительно высокий уровень транскрипции *TAS2R4* и *TAS2R5* ранее обнаруживался в назальном эпителии, преобладание *TAS2R20* было найдено впервые. Такое несоответствие может быть обусловлено особенностями экспрессии

TAS2R в различных отделах полости носа и околоносовых синусах. Повышенная экспрессия *TAS2R*, по-видимому, в целом характерна для аллергического воспаления и БА, что подтверждается данными [6] и [9], однако достоверная апрегуляция *TAS2R20* при данном заболевании ранее не обнаруживалась. Кроме этого, экспрессия данного гена возрастала при снижении контроля БА. В то же время, экспрессия генов *TAS2R4* и *TAS2R5* хотя и не была связана с наличием заболевания или его контролем, демонстрировала корреляции с показателями вентиляционной функции легких, увеличиваясь по мере снижения бронхиальной проходимости.

Потенциальная важность рецепторов *TAS2R4*, *TAS2R5* и *TAS2R20* в этиопатогенезе БА также подтверждается ранее полученными нами результатами. В частности, мы обнаружили ассоциацию полиморфизмов генов *TAS2R4* и *TAS2R5*, находящихся в полном неравновесии по сцеплению, с предрасположенностью к БА [11], а также установили эффект полиморфизма *TAS2R20* на контроль БА, степень бронхиальной обструкции и уровень общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови [12]. При этом, предположительно, генотип *TAS2R4*, ассоциированный с БА, был связан с повышенной экспрессией гена, а связанный с ним патогенный вариант *TAS2R5* – с пониженной. Генотип ТТ полиморфизма *TAS2R20* rs61912291, оказывающий неблагоприятный эффект на течение БА, также, вероятно, опосредовал свое влияние через снижение экспрессии соответствующего гена. Таким образом, хотя взаимосвязь перечисленных генетических вариантов с уровнем экспрессии требует дополнительной проверки, на текущий момент ситуация представляется парадоксальной: в то время как с развитием и более тяжелым течением заболевания в основном связаны генотипы, ассоциированные со сниженной экспрессией *TAS2R*, непосредственно сам уровень экспрессии у больных БА оказывается увеличен или возрастает при утрате контроля и снижении показателей функции легких. Основываясь на доступной информации [9], можно предполагать вторичную природу и компенсаторный характер наблюдаемой апрегуляции *TAS2R* при БА. Однако, по-видимому, простого увеличения экспрессии оказывается недостаточно для эффективного сдерживания патологического процесса, что может быть обусловлено дополнительным нарушением каких-либо звеньев сигнального каскада *TAS2R*, либо недостатком их эндогенных лигандов. Кроме того, по-прежнему остается неизученным такой важный аспект, как влияние ингаляционных глюкокортикоидов и бронхолитиков, применяемых для терапии БА, на экспрессию и активность *TAS2R*.

В свою очередь, генетически обусловленное снижение экспрессии может играть более существенную роль на ранних, доклинических этапах заболевания, когда отсутствует достаточный эффект эндогенных факторов, способных вызвать апрегуляцию *TAS2R*.

Также возможно, что вторичной апрегуляции *TAS2R* подвержены не все типы клеток, и, таким образом, влияние наследственно обусловленных особенностей экспрессии все же может иметь место даже на фоне активно протекающего заболевания.

Данные о функциональной роли рецепторов *TAS2R20* и *TAS2R5*, демонстрирующих наиболее высокую экспрессию в назальном эпителии, также указывают на их возможную вовлеченность в патогенез БА. Так, известно, что агонистом *TAS2R20* является кромоглициевая кислота и ее производные [13], ранее активно применяемые для лечения БА. Несмотря на то, что *TAS2R20* не является основным рецептором, опосредующим действие данной группы препаратов, он может вносить дополнительный, до настоящего времени неизученный вклад в их терапевтический эффект. *TAS2R5* обладает выраженным миорелаксирующим действием на гладкую мускулатуру бронхов, а его агонист – 1,10-фенантролин-5,6-дион – является эффективным бронхолитиком [14]. Кроме того, как упоминалось ранее, для экспрессии *TAS2R5* на лейкоцитах крови были найдены отрицательные взаимосвязи с бронхиальной проходимостью и гиперреактивностью дыхательных путей [6], что согласуется с полученными результатами.

Основное ограничение настоящего исследования – смешанный клеточный состав браш-биоптатов. Поскольку предварительная сепарация эпителиальных клеток не проводилась, вероятно, что мРНК для анализа экспрессии генов *TAS2R* отчасти была получена также из лейкоцитов различных типов. Гетерогенность клеточного состава образцов и его индивидуальная вариабельность могли внести искажение в выявленные закономерности. Ввиду небольшого размера выборки, полученные результаты носят предварительный характер и нуждаются в верификации методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, а также с помощью проточной цитометрии или вестерн-блоттинга для определения экспрессии *TAS2R* на уровне белка.

Выводы

Полученные данные позволили выделить наиболее экспрессируемые рецепторы в эпителии полости носа больных БА и здоровых лиц, а также определить *TAS2R4*, *TAS2R5* и *TAS2R20* как наиболее перспективные для дальнейшего изучения. Мы обнаружили апрегуляцию гена *TAS2R20* среди больных БА и установили ассоциацию его уровня с контролем заболевания. Экспрессия *TAS2R4* и *TAS2R5* не демонстрировала особенностей при БА, но была связана с показателями вентиляционной функции легких, увеличиваясь по мере нарастания бронхиальной обструкции.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение экспрессии и функциональной роли *TAS2R* в различных отделах респираторного тракта, поиск их эндогенных лигандов, выявление молекуляр-

ных механизмов, способных изменять экспрессию и активность данных рецепторов у больных БА.

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 при поддержке Российского научного фонда (проект №23-15-00372)

Funding Sources

This study was supported by Russian Science Foundation (project №23-15-00372)

ЛИТЕРАТУРА

1. Talmon M., Pollastro F., Fresu L.G. The complex journey of the calcium regulation downstream of TAS2R activation // *Cells*. 2022. Vol.11, Iss.22. Article number:3638. <https://doi.org/10.3390/cells11223638>
2. Chen J., Larson E.D., Anderson C.B., Agarwal P., Frank D.N., Kinnamon S.C., Ramakrishnan V.R. Expression of bitter taste receptors and solitary chemosensory cell markers in the human sinonasal cavity // *Chem. Senses*. 2019. Vol.44, Iss.7. P.483–495. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjz042>
3. Shah A.S., Ben-Shahar Y., Moninger T.O., Kline J.N., Welsh M.J. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory // *Science*. 2009. Vol.325, Iss.5944. P.1131–1134. <https://doi.org/10.1126/science.1173869>
4. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi // *Respir. Res*. 2013. Vol.14, Iss.1. Article number:134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>
5. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction // *Nat. Med*. 2010. Vol.16, Iss.11. P.1299–1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>
6. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics // *Eur. Respir. J*. 2013. Vol.42, Iss.1. P.65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>
7. Lee R.J., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2014. Vol.92, Iss.12. P.1235–1244. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1222-6>
8. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics // *Front. Physiol*. 2019. Vol.10. Article number:884. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00884>
9. Kook J.H., Kim H.K., Kim H.J., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa // *Clin. Exp. Allergy*. 2016. Vol.46, Iss.4. P.584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>
10. Patro R., Duggal G., Love M.I., Irizarry R.A., Kingsford C. Salmon provides fast and bias-aware quantification of transcript expression // *Nat. Methods*. 2017. Vol.14, Iss.4. P.417–419. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4197>
11. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Сугайло И.Ю., Горчакова Я.Г. Взаимосвязь полиморфизмов генов *TAS2R3*, *TAS2R4* и *TAS2R5* с предрасположенностью к бронхиальной астме // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024. Вып.92. С.8–17. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-8-17>
12. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Конев А.В., Перельман Ю.М. Эффект полиморфизмов гена *TAS2R20* на формирование бронхиальной астмы и течение заболевания // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024. Вып.94. С.40–50. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-40-50>
13. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Bufe B., Appendino G., Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors // *Chem. Senses*. 2010. Vol.35, Iss.2. P.157–170. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp092>
14. Kim D., An S.S., Lam H., Leahy J.W., Liggett S.B. Identification and characterization of novel bronchodilator agonists acting at human airway smooth muscle cell TAS2R5 // *ACS Pharmacol. Transl. Sci*. 2020. Vol.3, Iss.6. P.1069–1075. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.0c00127>

REFERENCES

1. Talmon M., Pollastro F., Fresu L.G. The complex journey of the calcium regulation downstream of TAS2R activation. *Cells* 2022; 11(22):3638. <https://doi.org/10.3390/cells11223638>
2. Chen J., Larson E.D., Anderson C.B., Agarwal P., Frank D.N., Kinnamon S.C., Ramakrishnan V.R. Expression of bitter taste receptors and solitary chemosensory cell markers in the human sinonasal cavity. *Chem. Senses* 2019; 44(7):483–495. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjz042>
3. Shah A.S., Ben-Shahar Y., Moninger T.O., Kline J.N., Welsh M.J. Motile cilia of human airway epithelia are che-

mosensory. *Science* 2009; 325(5944):1131–1134. <https://doi.org/10.1126/science.1173869>

4. Grassin-Delyle S., Abrial C., Fayad-Kobeissi S., Brollo M., Faisy C., Alvarez J.C., Naline E., Devillier P. The expression and relaxant effect of bitter taste receptors in human bronchi. *Respir. Res.* 2013; 14(1):134. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-134>

5. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16(11):1299–1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>

6. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(1):65–78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00077712>

7. Lee R.J., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2014; 92(12):1235–1244. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1222-6>

8. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. *Front. Physiol.* 2019; 10:884. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00884>

9. Kook J.H., Kim H.K., Kim H.J., Kim K.W., Kim T.H., Kang K.R., Oh D.J., Lee S.H. Increased expression of bitter taste receptors in human allergic nasal mucosa and their contribution to the shrinkage of human nasal mucosa. *Clin. Exp. Allergy* 2016; 46(4):584–601. <https://doi.org/10.1111/cea.12727>

10. Patro R., Duggal G., Love M.I., Irizarry R.A., Kingsford C. Salmon provides fast and bias-aware quantification of transcript expression. *Nat. Methods* 2017; 14(4):417–419. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4197>

11. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Sugaylo I.Yu., Gorchakova Y.G. [Association of *TAS2R3*, *TAS2R4* and *TAS2R5* gene polymorphism with predisposition to asthma]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2024; (92):8–17 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-8-17>

12. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Konev A.V., Perelman J.M. [Effect of *TAS2R20* gene polymorphisms on the development of asthma and the course of the disease]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):40–50 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-40-50>

13. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Bufe B., Appendino G., Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem. Senses* 2010; 35(2):157–170. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp092>

14. Kim D., An S.S., Lam H., Leahy J.W., Liggett S.B. Identification and characterization of novel bronchodilator agonists acting at human airway smooth muscle cell TAS2R5. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2020; 3(6):1069–1075. <https://doi.org/10.1021/acspstsci.0c00127>

Информация об авторах:

Author information:

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

Denis E. Naumov, MD, 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

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

Dina A. Gassan, MD, PhD (Med.), Head of Laboratory of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; 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

Olesya O. Kotova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; 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

Elizaveta G. Sheludko, MD, 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

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, MD, 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

Андрей Викторович Конеv, младший научный сотрудник, лаборатория вирус-ассоциированных патологии развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: andrkonnev@vk.com

Andrey V. Konev, Junior Staff Scientist, Laboratory of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: andrkonnev@vk.com

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

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

*Поступила 12.11.2024
Принята к печати 29.11.2024*

*Received November 12, 2024
Accepted November 29, 2024*

УДК 616.24-008.811.6[(612.121:616-002)611-018.54:577.296]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-18-25

**АКТИВНОСТЬ АПОПТОЗ-ИНДУЦИРУЮЩЕГО ЛИГАНДА TRAIL В КРОВИ У
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ,
ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

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

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить уровень лиганда TRAIL в крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) во взаимосвязи с показателями системного воспаления через 12 месяцев после перенесенного COVID-19. **Материалы и методы.** Обследовано 90 пациентов с ХОБЛ стабильного течения в возрасте от 46 до 79 лет, перенесших COVID-19, без учета степеней тяжести ХОБЛ и перенесенной инфекции через 12 месяцев после выписки из стационара. В группу сравнения включено 43 больных ХОБЛ стабильного течения, не имеющих в анамнезе COVID-19. Уровень лиганда TRAIL в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием специфичных антител (RayBiotech, Human, США). Методом прямой постановки серологических реакций («сэндвич-тип») с применением моно- и поликлональных антител было изучено содержание интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-10, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) («Вектор-Бест», Россия), С-реактивного белка (СРБ) («Biochemmask», Австрия). **Результаты.** У больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, через 12 месяцев в сыворотке крови отмечалась интенсификация процессов апоптоза и системного воспаления в виде повышения содержания лиганда TRAIL на 33,7%, ИЛ-6 – на 71,3%, СРБ – на 57,5%, VEGF – на 69,0% по сравнению с пациентами без ковидного анамнеза. Была обнаружена тесная взаимосвязь между уровнями TRAIL и ИЛ-10 ($p < 0,01$), положительная корреляция умеренной силы между концентрациями TRAIL и ИЛ-6 ($p < 0,05$) и слабая ассоциация с уровнем СРБ ($p > 0,05$). **Заключение.** Впервые установлено, что у больных ХОБЛ стабильного течения, через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 активность лиганда TRAIL в сыворотке крови достоверно выше, чем у больных без ковидного анамнеза. Лиганд TRAIL имеет тесную взаимосвязь с показателями системного воспаления – ИЛ-10, ИЛ-6, что отражает апоптоз-зависимые механизмы воспаления при ХОБЛ. Анализ уровня лиганда TRAIL в сыворотке крови может быть использован для многомерных оценок у пациентов с ХОБЛ реконвалесцентов COVID-19.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, апоптоз, лиганд, TRAIL, воспаление.

**ACTIVITY OF THE APOPTOSIS-INDUCING LIGAND TRAIL IN THE BLOOD OF
PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WHO HAD
COVID-19**

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

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

SUMMARY. Aim. To assess the serum level of the apoptosis-inducing ligand TRAIL in patients with chronic ob-

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Активность апоптоз-индуцирующего лиганда TRAIL в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.18–25. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-18-25

For citation:

Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Activity of the apoptosis-inducing ligand TRAIL in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease who had COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):18–25 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-18-25

structive pulmonary disease (COPD) 12 months after COVID-19 in relationship to measures of systemic inflammation. **Materials and methods.** The study included 90 patients aged 46 to 79 years with stable COPD who had experienced COVID-19 (regardless of COPD and COVID-19 severity) 12 months after hospital discharge. The comparison group consisted of 43 patients with stable COPD and no history of COVID-19. The serum TRAIL level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay using specific antibodies (RayBiotech, Human, USA). Levels of interleukin (IL)-6, IL-10, vascular endothelial growth factor (VEGF) (Vector-Best, Russia), and C-reactive protein (CRP) (Biochemmack, Austria) were determined by direct serological “sandwich-type” assays with mono- and polyclonal antibodies. **Results.** Twelve months after COVID-19, patients with stable COPD showed intensified apoptosis and systemic inflammation, evidenced by a 33.7% increase in serum TRAIL, 71.3% in IL-6, 57.5% in CRP, and 69.0% in VEGF compared to COPD patients without a history of COVID-19. A strong association was found between TRAIL and IL-10 levels ($p < 0.01$), a moderate positive correlation was noted with IL-6 ($p < 0.05$), and a weak correlation with CRP ($p > 0.05$). **Conclusion.** This is the first report of significantly higher serum TRAIL activity 12 months after COVID-19 in patients with stable COPD compared to those without a history of COVID-19. TRAIL ligand showed a strong association with systemic inflammation markers (IL-10, IL-6), reflecting apoptosis-dependent mechanisms of inflammation in COPD. Measuring serum TRAIL levels may be useful for comprehensive evaluations of patients with COPD recovering from COVID-19.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, apoptosis, ligand, TRAIL, inflammation.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает лидирующую позицию среди всех причин смертности во всем мире, и по прогнозам ученых глобальное бремя болезни будет расти [1, 2]. Несмотря на этиологическую, клиническую гетерогенность заболевания и вариабельность степени тяжести бронхообструкции, ключевыми патофизиологическими характеристиками ХОБЛ являются неуклонно прогрессирующая деструкция паренхимы легких и ремоделирование дыхательных путей [3]. Основным фактором риска развития ХОБЛ является вдыхание вредных частиц и газов, при этом доля пациентов-курильщиков составляет только 15-20%, а не курящих лиц – 25-45%. Согласно данным Роттердамского исследования 27,2% женщин, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [4]. Приведенные данные наводят на мысль о вкладе в патогенез заболевания других факторов риска, в том числе наличие эпигенетических модификаций, то есть молекулярных путей, потенциально приводящих к дисбалансу протеаз и антипротеаз, окислительному стрессу, хроническому воспалению [5].

Поскольку развитие эмфиземы является неотъемлемой частью течения ХОБЛ, представляется крайне важным учитывать механизмы апоптоза (программируемой клеточной гибели (PCD)). Апоптоз – это иммунологически регулируемый процесс, который необходим для поддержания клеточного гомеостаза и регулирования физиологических и патологических событий. Существует два основных пути инициации PCD – внешний и внутренний (митохондриальный). Внешний путь регулируется посредством рецепторов и лигандов (мембраносвязанных белков, фиксированных на внешней стороне клеточной мембраны). С помощью лиганда рецептор активируется и подает сигнал внутрь клетки, запуская различные каскадные программы, приводя либо к гибели, либо к ее преодолению. Взаимодействие лиганда строго дифференцировано с одним или несколькими рецепторами [6].

Наиболее изученным механизмом PCD является

путь, опосредованный через фактор некроза опухоли (TNF) α . В 1995 году был обнаружен трансмембранный белок II типа из семейства лигандов рецепторов смерти и подкласса семейства TNF, которому дано название лиганд TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand). Тканевая экспрессия TRAIL главным образом представлена в селезенке, легких и предстательной железе. Лиганд TRAIL в виде белка, в основном, синтезируется клетками иммунной системы, особенно натуральными киллерами, Т-цитотоксическими лимфоцитами, дендритными клетками и макрофагами. Находясь в состоянии покоя, иммунные клетки сохраняют молекулы TRAIL в цитоплазме [7]. Существует 5 рецепторов, с которыми может связаться TRAIL, они обнаруживаются в клетках большинства тканей человеческого организма. Два из них могут активировать клеточную гибель через каскад каспаз, а три других обладают только антиапоптотическими свойствами, так как лишены цитоплазматического домена. Основная патофизиологическая роль системы TRAIL – это не только противоопухолевая защита, но и противовирусный иммунный надзор цитотоксическими клетками. Т-клетки, в ответ на их стимуляцию через молекулу Fas, секретуют микровезикулы, мембраны которых обогащены молекулами TRAIL [8].

Ряд исследований продемонстрировали у пациентов ХОБЛ высокую активность PCD, которая слабо коррелирует с курением и тесно связана с развитием эмфиземы [9]. При эмфиземе PCD обычно возникает в альвеолярной перегородке, как в эпителиальных, так и в эндотелиальных клетках. К наиболее изученным патофизиологическим процессам, инициирующим PCD при ХОБЛ, относят: окислительный стресс, эпигенетические изменения, вызванные снижением активности гистондеацетилазы, повышенную регуляцию стрессиндуцированных белков. Продукты окислительного стресса и воспалительные клетки дезактивируют антипротеазы, тем самым увеличивая число протеаз таких как, нейтрофильная эластаза, протеиназа-3, катепсины, матриксные металлопротеиназы, активирующих PCD

через связанные с ними рецепторы [10]. Стоит отметить, что ингибирование генов, участвующих в репарации ДНК, при воздействии сигаретного дыма также может увеличить восприимчивость к PCD [11]. Немаловажное значение в патогенезе эмфиземы и инициации PCD в альвеолярных клетках имеет недостаточная передача сигналов посредством факторов роста, например, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [12].

Несмотря на накапливающиеся данные, остаётся дискуссионным вопрос влияния различных вирусов, а также вирус-ассоциированного обострения при ХОБЛ на активность PCD. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, вызывающая COVID-19 (coronavirus disease 2019), имеет особое значение, поскольку ассоциация ХОБЛ и COVID-19 имеет множество нерешенных патогенетических, клинических, диагностических и лечебных вопросов. В настоящее время имеется лишь обобщенная информация о течении инфекции у больных ХОБЛ, риске заражения и особенностях ведения коморбидного пациента во время пандемии COVID-19 [13]. В частности, нет данных о том, как быстро будет прогрессировать степень бронхиальной обструкции, ремоделирование бронхиального дерева и сердечно-сосудистой системы на фоне усиления воспалительного процесса, обусловленного перенесенным COVID-19.

На сегодняшний день знания о механизмах PCD при SARS-CoV-2 единичные, противоречивые и не имеют систематизации, что требует более глубокого всестороннего изучения этой проблемы. По данным китайских ученых SARS-CoV-2, кодирующий белок ORF3a, может индуцировать PCD путем прямого расщепления и активации каспазы-8 [14]. В исследовании S. Li и соавторов также установлено, что вирус запускает PCD с высвобождением воспалительных цитокинов в эпителиальных клетках легких через путь некроптоза [15]. Также найдено сообщение о том, что SARS-CoV-2 способствует экспрессии TNF- α и индуцирует TNF- α -зависимый апоптоз [16]. В то же время, немецкими учеными показано, что SARS-CoV-2 использует ингибирование апоптоза, чтобы избежать уничтожения и получить достаточно времени и места для репликации еще на ранней стадии [17].

В многоцентровом, проспективном исследовании было отражено, что у всех пациентов с COVID-19 активность PCD лимфоцитов увеличена и коррелирует со степенью тяжести инфекции [18]. При этом высокая концентрация апоптотических лимфоцитов в крови пациентов с COVID-19 на 5-12-е сутки заболевания сопряжена с благоприятным течением и исходом заболевания, в то время как при COVID-19, протекающим с «цитокиновым штормом», отмечено нарушение регуляции PCD и снижение активности противоапоптотических факторов [19].

Следует подчеркнуть, что исследования, касающиеся связи между системой рецепторов TRAIL и лиганда TRAIL у больных ХОБЛ остаются весьма ограниченными, а научных работ, характеризующих

активность PCD у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19, в доступной нам литературе найдено не было.

Цель исследования: оценить уровень лиганда TRAIL в крови у пациентов с ХОБЛ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 во взаимосвязи с показателями системного воспаления.

Материалы и методы исследования

В рамках открытого сравнительного исследования обследовано 90 пациентов со стабильной ХОБЛ, имевших в анамнезе перенесенный COVID-19 (группа 1). Большинство обследованных лиц составили мужчины (88,8%) от 46 до 79 лет (средний возраст – $63,13 \pm 4,38$ лет). Диагноз COVID-19 был подтвержден сведениями, полученными из комплексной единой информационной системы инфекционного госпиталя Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» за 2022-2023 гг. С учетом ретроспективных данных тяжесть инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в 62,8% случаев была классифицирована как среднетяжелая, в 37,2% – как тяжелая. Обследование респондентов проведено в амбулаторно-поликлинических условиях через 12 месяцев после выздоровления. Диагноз ХОБЛ был установлен ранее и подтвержден анамнестическими данными, данными объективного обследования, результатами лабораторных (общеклинических и биохимических) и инструментальных методов исследования на основании федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ 2021 г. и в соответствии с положениями Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ – 10). Средняя длительность заболевания составила $16,2 \pm 3,2$ лет. У 73,3% пациентов определена умеренная степень бронхиальной проходимости (среднее значение постбронходилатационного объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) – $56,6 [51,3;63,1]\%$, индекса Тиффно $60,8 [56,1;64,2]$) и частые респираторные симптомы (2 [2;3] балла по шкале степени одышки модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (mMRC) и 26 [15;30] баллов по оценочному тесту по ХОБЛ (COPD Assessment Test™ (CAT)). Средний индекс курения составил $38,7 \pm 2,4$ пачка/лет.

Для обеспечения однородности исследуемой группы были выбраны следующие критерии включения: стабильное течение ХОБЛ на момент амбулаторно-поликлинического визита, лабораторное подтверждение перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Критериями исключения являлись крайне тяжелое течение инфекции и/или перенесенный «цитокиновый шторм», наличие тяжелых сопутствующих патологий, таких как сахарный диабет, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, онкопатология. В группу сравнения вошли 43 пациента с ХОБЛ стабильного течения (группа 2), не имевшие в анамнезе

COVID-19. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу курения, степени тяжести бронхиальной обструкции.

С учетом поставленной цели у всех респондентов была определена концентрация лиганда TRAIL в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием специфичных антител (RayBiotech, Human, США) согласно протоколу производителя. Также методом прямой постановки серологических реакций («сэндвич-тип») с применением моно- и поликлональных антител было определено сывороточное содержание интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10, VEGF («Вектор-Бест», Россия), С-реактивного белка (СРБ) («Biochemmask», Австрия) в соответствии с инструкциями производителей наборов реагентов.

Статистический анализ проводился с использованием русифицированной версии программного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде медианы и 95% доверительного интервала с учетом распределения признака, отличающего от нормального. Сравнительный анализ

количественных признаков между группами и определение взаимосвязей между изучаемыми параметрами были проведены непараметрическими методами: критерий Манна-Уитни и метод Спирмена (R). Уровень значимости статистических различий принимался достоверным при $p < 0,05$. Уровень значимости корреляционных связей был установлен с помощью таблиц критических коэффициентов.

Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении анализа было установлено, что в группе 1 уровни ИЛ-6, СРБ, VEGF были достоверно выше, чем в группе 2, что свидетельствовало о сохранении высокого уровня активности системного воспаления у больных ХОБЛ реконвалесцентов COVID-19 через 12 месяцев после выздоровления (табл.).

Таблица

Концентрация биохимических маркеров РСД и системного воспаления в крови у больных ХОБЛ через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 (Ме [95%ДИ])

Показатели	Группа 1 (n = 90)	Группа 2 (n = 43)	p_1	R
TRAIL, пг/мл	188,77 [135,66;241,89]	125,11 [86,94;163,29]	<0,05	
VEGF, мЕ/мл	339,01 [227,88;430,76]	234,25 [213,03,41;306,46]	<0,01	0,18; $p > 0,05$
СРБ, мг/л	10,6 [5,6;19,4]	6,09 [4,3;9,1]	<0,05	0,25; $p > 0,05$
ИЛ-6, пг/мл	28,1 [16,4;35,4]	20,5 [14,3;29,7]	<0,05	0,30; $p < 0,05$
ИЛ-10, пг/мл	24,45 [12,1;40,61]	22,18 [10,78;33,56]	>0,05	0,43; $p < 0,01$

Примечание: p_1 – достоверность статистических различий между группами (критерий Манна-Уитни); R – значение критерия Спирмена между показателем TRAIL и другими изучаемыми маркерами с указанием уровня значимости статистических различий.

Результаты исследования Д.А. Яхонтова и соавторов также показывают высокие значения цитокинового профиля (моноцитарного хемотаксического фактора (MCP)-1, TNF- α и ИЛ-1 β) у больных ишемической болезнью сердца через 12 недель после перенесенного COVID-19 среднетяжелой степени [20]. Долгосрочную активацию иммунной системы у лиц, болевших COVID-19, возможно объяснить длительной персистенцией SARS-CoV-2 (в некоторых тканях организма до 2 лет) и высокой активностью Т-клеточного звена иммунитета [21]. Кроме того, работа J.Park и соавторов подтверждает, что у лиц, перенесших данную инфекцию, в течение нескольких месяцев определяется большое число циркулирующих моноцитов и нарушается соотношение их субпопуляций [22].

Нами было определено, что у пациентов группы 1 сывороточная концентрация TRAIL была достоверно выше референсных значений. Полученные данные согласуются с исследованием китайских ученых, изучаю-

щих функциональное состояние РСД у больных ХОБЛ стабильного течения [23]. Эта закономерность может свидетельствовать об активации внешнего пути РСД и о наличии дефектов нормального физиологического клиренса апоптотических клеток при ХОБЛ. При этом патогенетический механизм активации РСД на сегодняшний день остается мало изученным.

Также нами впервые была определена избыточная концентрация лиганда TRAIL в группе 1, которая оказалась на 33,7% выше, чем в группе 2. Возможно, поддержание высокого уровня растворимой формы лиганда у пациентов ХОБЛ, перенесших COVID-19 12 месяцев назад, связано с повреждением SARS-CoV-2 альвеолярного эпителия, который в физиологических условиях способствует удалению апоптотических клеток, ускоряя восстановление тканей [24]. Также, по нашему мнению, содержание TRAIL может быть опосредованно большим количеством апоптотических альвеолярных макрофагов, клиренс которых резко уве-

личивается при взаимодействии сурфактантного белка D и SARS-CoV-2 [25].

Для оценки наличия ассоциации маркера PCD с маркерами системного воспаления был проведен корреляционный анализ. Впервые была обнаружена тесная взаимосвязь между уровнями TRAIL и ИЛ-10 ($p < 0,01$). Также выявлялась положительная корреляция умеренной силы между концентрациями TRAIL и ИЛ-6 ($p < 0,05$) и слабая ассоциация с уровнем СРБ ($p > 0,05$). По нашему мнению, анализ содержания лиганда TRAIL в периферической крови может служить основой для многомерной оценки состояния пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19. Тем не менее, функциональная связь между апоптозом и системным воспалением у больных ХОБЛ остается до конца не ясной.

Выводы

1. Впервые установлено, что у больных ХОБЛ стабильного течения через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 активность лиганда TRAIL в сыворотке крови выше, чем у больных без ковидного анамнеза.

2. Лиганд TRAIL имеет тесную взаимосвязь с показателями системного воспаления – ИЛ-10, ИЛ-6, что, по нашему мнению, отражает апоптоз-зависимые механизмы воспаления при ХОБЛ.

3. Оценка уровня лиганда TRAIL в сыворотке крови может быть использована для многомерных оценок у пациентов с ХОБЛ реконвалесцентов COVID-19.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №22-25-00592, <https://rscf.ru/project/22-25-00592/>

Funding Sources

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report 2023. URL: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Полянская Е.В., Колосов В.П., Безруков Н.С., Манаков Л.Г. Косвенное экономическое бремя от заболеваемости болезнями органов дыхания (на примере Амурской области) // Здоровоохранение Российской Федерации. 2014. Т.58, № 2. С.43–45. EDN: SCLJUT.
3. Agustí A., Hogg J.C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. 2019. Vol.381, Iss.13. P.1248–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900475>
4. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers // Lancet. 2009. Vol.374, Iss.9691. P.733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9)
5. Walters E.H., Shukla S.D., Mahmood M.Q., Ward C. Fully integrating pathophysiological insights in COPD: an updated working disease model to broaden therapeutic vision // Eur. Respir. Rev. 2021. Vol.30, Iss.160. Article number:200364. <https://doi.org/10.1183/16000617.0364-2020>
6. Dejas L., Santoni K., Meunier E., Lamkanfi M. Regulated cell death in neutrophils: From apoptosis to NETosis and pyroptosis // Semin. Immunol. 2023. Vol.70. Article number:101849. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101849>
7. Wiley S.R., Schooley K., Smolak P.J., Din W.S., Huang C.P., Nicholl J.K., Sutherland G.R., Smith T.D., Rauch C., Smith C.A., Goodwin R.G. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis // Immunity. 1995. Vol.3. P.673–682. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90057-8](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90057-8)
8. Ни А.Н., Сергеева Е.В., Шуматова Т.А., Зернова Е.С., Григорян Л.А., Катенкова Э.Ю., Шишцакья С.Н. Биомаркер апоптоза TRAIL, новое слово в диагностике и лечении различных заболеваний // Современные проблемы науки и образования. 2016. №6. С.116. EDN: XIBFTN.
9. Sauler M., Bazan I.S., Lee P.J. Cell death in the lung: the apoptosis-necroptosis axis // Annu. Rev. Physiol. 2019. Vol.81. P.375–402. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114320>
10. Suzuki T., Moraes T.J., Vachon E., Ginzberg H.H., Huang T.T., Matthay M.A., Hollenberg M.D., Marshall J., McCulloch C.A., Abreu M.T., Chow C.W., Downey G.P. Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-induced apoptosis of human lung epithelial cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2005. Vol.33. Iss.3. P.231–247. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0109OC>
11. Sears C.R., Zhou H., Justice M.J., Fisher A.J., Saliba J., Lamb I., Wicker J., Schweitzer K.S., Petrache I. Xeroderma pigmentosum group C deficiency alters cigarette smoke DNA damage cell fate and accelerates emphysema development // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2018. Vol.58. Iss.3. P.402–411. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0251OC>
12. Le Cras T.D., Abman S.H. Early disruption of VEGF receptor signaling and the risk for adult emphysema // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020. Vol.201. Iss.5. P.620–621. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1698LE>
13. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Бакина А.А., Нарышкина С.В. Влияние перенесенной новой коронавирусной инфекции на структурно-функциональные параметры правых отделов сердца и легочную гемодинамику у больных

хронической обструктивной болезнью легких // Вестник современной клинической медицины. 2024. Т.17, №1. С.15–21. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17\(1\).15-21](https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17(1).15-21)

14. Ren Y., Shu T., Wu D., Mu J., Wang C., Huang M., Han Y., Zhang X.Y., Zhou W., Qiu Y., Zhou X. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells // *Cell. Mol. Immunol.* 2020. Vol.17. Iss.8. P.881–883. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9>

15. Li S., Zhang Y., Guan Z., Li H., Ye M., Chen X., Shen J., Zhou Y., Shi Z.L., Zhou P., Peng K. SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol.5. Iss.1. Article number:235. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00334-0>

16. Yang R., Zhao Q., Rao J., Zeng F., Yuan S., Ji M., Sun X., Li J., Yang J., Cui J., Jin Z., Liu L., Liu Z. SARS-CoV-2 accessory protein ORF7b mediates tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in cells // *Front. Microbiol.* 2021. Vol.12. Article number:654709. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.654709>

17. Li X., Zhang Z., Wang Z., Gutiérrez-Castrellón P., Shi H. Cell deaths: involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19 // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022. Vol.7. Iss.1. Article number:186. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01043-6>

18. Cizmecioglu A., Akay Cizmecioglu H., Goktepe M.H., Emsen A., Korkmaz C., Esenkaya Tasbent F., Colkesen F., Artac H. Apoptosis-induced T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity // *J. Med. Virol.* 2021. Vol.93. Iss.5. P.2867–2874. <https://doi.org/10.1002/jmv.26742>

19. Квасников А.М., Боровкова Н.В., Петриков С.С., Годков М.А., Андреев Ю.В., Сторожева М.В., Полуэктова В.Б., Кашолкина Е.А., Лебедев Д.А., Попугаев К.А. Регуляция апоптоза лимфоцитов у реанимационных больных с COVID-19. // *Анестезиология и реаниматология.* 2023. №1. С.49–55. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202301149>

20. Яхонтов Д.А., Деришева Д.А., Лукинов В.Л. Системное воспаление у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 // *Бюллетень медицинской науки.* 2024. №3. С.47–55. <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-3-47>

21. Peluso M.J., Ryder D., Flavell R.R., Wang Y., Levi J., LaFranchi B.H., Deveau T.M., Buck A.M., Munter S.E., Asare K.A., Aslam M., Koch W., Szabo G., Hoh R., Deswal M., Rodriguez A.E., Buitrago M., Tai V., Shrestha U., Lu S., Goldberg S.A., Dalhuisen T., Vasquez J.J., Durstenfeld M.S., Hsue P.Y., Kelly J.D., Kumar N., Martin J.N., Gambhir A., Somsouk M., Seo Y., Deeks S.G., Laszik Z.G., VanBrocklin H.F., Henrich T.J. Tissue-based T cell activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection // *Sci. Transl. Med.* 2024. Vol.16. №754. Article number:eadk3295. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk3295>

22. Park J., Dean L.S., Jiyarom B., Gangcuangco L.M., Shah P., Awamura T., Ching L.L., Nerurkar V.R., Chow D.C., Igno F., Shikuma C.M., Devendra G. Elevated circulating monocytes and monocyte activation in COVID-19 convalescent individuals // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1151780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151780>

23. Wu Y., Shen Y., Zhang J., Wan C., Wang T., Xu D., Yang T., Wen F. Increased serum TRAIL and DR5 levels correlated with lung function and inflammation in stable COPD patients // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015. Vol.10. P.2405–2412. <https://doi.org/10.2147/COPD.S92260>

24. Kim K.K., Dotson M.R., Agarwal M., Agarwal M., Jibing Y., Bradley P.B. Efferocytosis of apoptotic alveolar epithelial cells is sufficient to initiate lung fibrosis // *Cell Death. Dis.* 2018. Vol.9, Iss.11. Article number:1056. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1074-z>

25. Beirag N., Kumar C., Madan T., Shamji M.H., Bulla R., Mitchell D., Murugaiah V., Neto M.M., Temperton N., Idicula-Thomas S., Varghese P.M., Kishore U. Human surfactant protein D facilitates SARS-CoV-2 pseudotype binding and entry in DC-SIGN expressing cells, and downregulates spike protein induced inflammation // *Front. Immunol.* 2022. Vol.13. Article number:960733. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.960733>

REFERENCES

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

2. Polyanskaya E.V., Kolosov V.P., Bezrukov N.S., Manakov L.G. The indirect economic burden of morbidity of respiratory organs diseases: the example of Amur region. *Health care of the Russian Federation* 2014; 58(2):43–45 (in Russian).

3. Agustí A., Hogg J.C. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381(13):1248–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1900475>

4. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691):733–743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9)

5. Walters E.H., Shukla S.D., Mahmood M.Q., Ward C. Fully integrating pathophysiological insights in COPD: an updated working disease model to broaden therapeutic vision. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(160):200364. <https://doi.org/10.1183/16000617.0364-2020>

6. Dejas L., Santoni K., Meunier E., Lamkanfi M. Regulated cell death in neutrophils: from apoptosis to NETosis and pyroptosis. *Semin. Immunol.* 2023; 70:101849. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2023.101849>
7. Wiley S.R., Schooley K., Smolak P.J., Din W.S., Huang C.P., Nicholl J.K., Sutherland G.R., Smith T.D., Rauch C., Smith C.A., Goodwin R.G. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* 1995; 3:673–682. [https://doi.org/10.1016/1074-7613\(95\)90057-8](https://doi.org/10.1016/1074-7613(95)90057-8)
8. Ni A.N., Sergeeva E.V., Shumatova T.A., Zernova E.S., Grigoryan L.A., Katenkova E.Yu., Shishatskaya S.N. [TRAIL biomarker apoptosis, brand new method in diagnosis and curing processes of various diseases]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2016; 6:116 (in Russian).
9. Sauler M., Bazan I.S., Lee P.J. Cell death in the lung: the apoptosis-necroptosis axis. *Annu. Rev. Physiol.* 2019; 81:375–402. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114320>
10. Suzuki T., Moraes T.J., Vachon E., Ginzberg H.H., Huang T.T., Matthay M.A., Hollenberg M.D., Marshall J., McCulloch C.A., Abreu M.T., Chow C.W., Downey G.P. Proteinase-activated receptor-1 mediates elastase-induced apoptosis of human lung epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 33(3):231–247. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0109OC>
11. Sears C.R., Zhou H., Justice M.J., Fisher A.J., Saliba J., Lamb I., Wicker J., Schweitzer K.S., Petrache I. Xeroderma pigmentosum group C deficiency alters cigarette smoke DNA damage cell fate and accelerates emphysema development. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2018; 58(3):402–411. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0251OC>
12. Le Cras T.D., Abman S.H. Early disruption of VEGF receptor signaling and the risk for adult emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(5):620–621. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1698LE>
13. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Bakina A.A., Naryshkina S.V. [Impact of the previous 2019 novel coronavirus infection on the structural and functional parameters of the right heart and on pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine (Russia)* 2024; 17(1):15–21 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17\(1\).15-21](https://doi.org/10.20969/VSKM.2024.17(1).15-21)
14. Ren Y., Shu T., Wu D., Mu J., Wang C., Huang M., Han Y., Zhang X.Y., Zhou W., Qiu Y., Zhou X. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17(8):881–883. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0485-9>
15. Li S., Zhang Y., Guan Z., Li H., Ye M., Chen X., Shen J., Zhou Y., Shi Z.L., Zhou P., Peng K. SARS-CoV-2 triggers inflammatory responses and cell death through caspase-8 activation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1):235. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00334-0>
16. Yang R., Zhao Q., Rao J., Zeng F., Yuan S., Ji M., Sun X., Li J., Yang J., Cui J., Jin Z., Liu L., Liu Z. SARS-CoV-2 accessory protein ORF7b mediates tumor necrosis factor- α -induced apoptosis in cells. *Front. Microbiol.* 2021; 12:654709. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.654709>
17. Li X., Zhang Z., Wang Z., Gutiérrez-Castrellón P., Shi H. Cell deaths: involvement in the pathogenesis and intervention therapy of COVID-19. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2022; 7(1):186. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01043-6>
18. Cizmecioglu A., Akay Cizmecioglu H., Goktepe M.H., Emsen A., Korkmaz C., Esenkaya Tasbent F., Colkesen F., Artac H. Apoptosis-induced T-cell lymphopenia is related to COVID-19 severity. *J. Med. Virol.* 2021; 93(5):2867–2874. <https://doi.org/10.1002/jmv.26742>
19. Kvasnikov A.M., Borovkova N.V., Petrikov S.S., Godkov M.A., Andreev Yu.V., Storozheva M.V., Poluektova V.B., Kasholkina E.A., Lebedev D.A., Popugaev K.A. [Regulation of lymphocyte apoptosis in intensive care patients with COVID-19]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya = Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology* 2023; 1:49–55 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202301149>
20. Yakhontov D.A., Derisheva D.A., Lukinov V.L. [Systemic inflammation in patients with stable coronary heart disease in the post-COVID period depending on the severity of COVID-19 transfer]. *Byulleten' meditsinskoy nauki = Bulletin of Medical Science* 2024; 3:47–55 (in Russian). <https://doi.org/10.31684/25418475-2024-3-47>
21. Peluso M.J., Ryder D., Flavell R.R., Wang Y., Levi J., LaFranchi B.H., Deveau T.M., Buck A.M., Munter S.E., Asare K.A., Aslam M., Koch W., Szabo G., Hoh R., Deswal M., Rodriguez A.E., Buitrago M., Tai V., Shrestha U., Lu S., Goldberg S.A., Dalhuisen T., Vasquez J.J., Durstenfeld M.S., Hsue P.Y., Kelly J.D., Kumar N., Martin J.N., Gambhir A., Somsouk M., Seo Y., Deeks S.G., Laszik Z.G., VanBrocklin H.F., Henrich T.J. Tissue-based T cell activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection. *Sci. Transl. Med.* 2024; 16(754):eadk3295. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk3295>
22. Park J., Dean L.S., Jiyarom B., Gangcuangco L.M., Shah P., Awamura T., Ching L.L., Nerurkar V.R., Chow D.C., Igno F., Shikuma C.M., Devendra G. Elevated circulating monocytes and monocyte activation in COVID-19 convalescent individuals. *Front. Immunol.* 2023; 14:1151780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151780>
23. Wu Y., Shen Y., Zhang J., Wan C., Wang T., Xu D., Yang T., Wen F. Increased serum TRAIL and DR5 levels correlated with lung function and inflammation in stable COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10:2405–2412. <https://doi.org/10.2147/COPD.S92260>

24. Kim K.K., Dotson M.R., Agarwal M., Agarwal M., Jibing Y., Bradley P.B. Efferocytosis of apoptotic alveolar epithelial cells is sufficient to initiate lung fibrosis. *Cell Death. Dis.* 2018; 9(11):1056. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1074-z>

25. Beirag N., Kumar C., Madan T., Shamji M.H., Bulla R., Mitchell D., Murugaiah V., Neto M.M., Temperton N., Idicula-Thomas S., Varghese P.M., Kishore U. Human surfactant protein D facilitates SARS-CoV-2 pseudotype binding and entry in DC-SIGN expressing cells, and downregulates spike protein induced inflammation. *Front. Immunol.* 2022; 13:960733. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.960733>

Информация об авторах:

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

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

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

Author information:

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

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

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

Поступила 31.01.2025
Принята к печати 28.02.2025

Received January 31, 2025
Accepted February 22, 2025

УДК 616.12-008.1:616-073.432.19]616.24-008.811.6-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-26-39

ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Т.В.Сычёва, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая сердечная недостаточность часто сочетаются в клинической практике и представляют трудности в дифференциальной диагностике. Обострения ХОБЛ могут приводить к ухудшению сердечной деятельности, существенно влияющему на прогноз заболевания. **Цель.** Оценить диагностическую значимость показателей сердечной деятельности, полученных методом эхокардиографии, при обострении ХОБЛ и в динамике заболевания. **Материалы и методы.** В исследование включены 128 человек, в том числе 103 пациента с обострением ХОБЛ, составивших 3 группы: группу А (n = 21), группу В (n = 24), группа Е (n = 58) в соответствии с категоризацией GOLD (2023). Контрольную группу составили 25 человек без ХОБЛ. В ходе исследования были установлены следующие контрольные точки: 1-я точка наблюдения – первичное обследование, 2-я точка – через 3-6 месяцев, 3-я точка – через 9-12 месяцев. Диагноз ХОБЛ и степень ограничения объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) подтверждены результатами спирометрии на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) до и после пробы с бронхолитиком. Функцию внешнего дыхания дополнительно оценивали с помощью диффузиометрии. Для клинической характеристики пациентов использовали вопросники САТ и mMRC. Оценку структурно-функционального состояния сердца проводили методом трансторакальной эхокардиографии секторальным датчиком 5 MS с частотой 1,5-4,6 МГц с использованием постоянно-волнового, импульсно-волнового доплеровского режимов, тканевой доплерографии и спекл-трекинг эхокардиографии для оценки глобальной продольной деформации желудочков. **Результаты.** Во всех группах больных ХОБЛ при обострении выявлялись изменения сердечной деятельности, о чем свидетельствовали снижение показателей систолической функции обоих желудочков сердца и признаки диастолической дисфункции, наиболее выраженные в группе Е у пациентов с высоким риском обострений и выраженными клиническими проявлениями заболевания. По данным корреляционного анализа систолическая и диастолическая дисфункции обоих желудочков сердца были связаны со степенью нарушений бронхиальной проходимости, диффузионной способности легких и сопряжены с увеличением уровня NT-proBNP. У больных групп А и В отмечалась частичная коррекция ряда эхокардиографических показателей через 3-6 месяцев после обострения. В группе Е в течение года формировались неблагоприятные тенденции к ухудшению сердечной деятельности. **Заключение.** Обострение ХОБЛ сопровождается изменениями показателей эхокардиографии, отражающими структурно-функциональные нарушения сердца и прекапиллярную легочную гипертензию, наиболее выраженными в группе Е. Эхокардиографический мониторинг обеспечивает полноценный анализ динамики изменений сердечной деятельности у больных ХОБЛ, перенесших обострение заболевания, что имеет большое клиническое значение для прогноза и выработки тактики лечения.

Ключевые слова: эхокардиография, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, конечной фрагмент прогормона мозгового натрийуретического пептида, диастолическая дисфункция, фракция выброса, легочная гипертензия.

Контактная информация

Татьяна Васильевна Сычёва, врач ультразвуковой диагностики, аспирант, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; e-mail: sycheva007@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Tatyana V. Sycheva, Ultrasonographer, Postgraduate Student, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: sycheva007@mail.ru

Для цитирования:

Сычёва Т.В., Перельман Ю.М. Эхокардиографическая характеристика сердечной деятельности у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких в динамике заболевания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.26–39. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-26-39

For citation:

Sytcheva T.V., Perelman J.M. Echocardiographic characteristics of cardiac performance in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of the disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):26–39 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-26-39

ECHOCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF CARDIAC PERFORMANCE IN PATIENTS WITH EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN THE DYNAMICS OF THE DISEASE

T.V.Sytcheva, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic heart failure are often combined in clinical practice and present difficulties in differential diagnosis. COPD exacerbations can lead to deterioration of cardiac function, significantly affecting the prognosis of the disease. We **aimed** to estimate diagnostic significance of cardiac activity indices obtained by echocardiography in COPD exacerbation and in the dynamics of the disease. **Materials and methods.** The study included 128 people, including 103 patients with COPD exacerbation, who made up 3 groups: group A (n = 21), group B (n = 24), group E (n = 58) in according to GOLD (2023) categorization. The control group consisted of 25 people without COPD. In the course of the study, the following control points were established: 1st follow-up point – primary examination, 2nd point – after 3-6 months, 3rd point – after 9-12 months. The diagnosis of COPD and the degree of FEV₁ limitation were confirmed by the results of spirometry on Easy on-PC (nnd Medizintechnik AG, Switzerland) before and after the bronchodilator test. Lung function was additionally assessed by diffusiometry. CAT and mMRC questionnaires were used for clinical characterization of patients. Structural and functional state of the heart was assessed by transthoracic echocardiography with 5 MS sector transducer with the frequency of 1.5-4.6 mHz using constant-wave, pulsed-wave Doppler modes, tissue Doppler and speckle-tracking echocardiography to assess global longitudinal ventricular strain. **Results.** In all groups of COPD patients at exacerbation the changes of cardiac activity were revealed, as evidenced by the decrease of systolic function indices of both heart ventricles and signs of diastolic dysfunction, the most pronounced in group E in patients with high risk of exacerbations and pronounced clinical manifestations of the disease. According to the correlation analysis, systolic and diastolic dysfunction of both heart ventricles are associated with the degree of airway patency disorders, lung diffusion capacity and associated with an increase in NT-proBNP. In patients of groups A and B partial correction of some echocardiographic parameters in 3-6 months after exacerbation was noted. In group E, unfavorable tendencies to deterioration of cardiac activity are formed within a year. **Conclusion.** COPD exacerbation is accompanied by changes in echocardiographic parameters reflecting structural and functional heart disorders and precapillary pulmonary hypertension, most pronounced in group E. Echocardiographic monitoring provides a complete analysis of the dynamics of changes in cardiac performance in COPD patients who have undergone exacerbation of the disease, which is of great clinical importance for prognosis and development of treatment tactics.

Key words: echocardiography, heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, terminal fragment of brain natriuretic peptide prohormone, diastolic dysfunction, ejection fraction, pulmonary hypertension.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину [1, 2]. Обострения ХОБЛ – это эпизоды острого (обычно в течение нескольких дней) ухудшения симптомов, которые прерывают естественное течение болезни. Они вносят большой вклад в неблагоприятный исход болезни, включая снижение функции легких, риск сердечнососудистых событий, ухудшение качества жизни и смерть [3–5]. Изменения в паренхиме и строме легких при ХОБЛ значительно влияют на функцию желудочков сердца, архитектуру правой и левой камер, функциональность трехстворчатого клапана. Среди факторов, обуславливающих нарушения сердечной деятельности при обострениях ХОБЛ, выделяют курение, возраст, гипоксемию, системное вос-

паление, окислительный стресс, активацию адренорецепторов вегетативной нервной системы и повышенное сопротивление легочных сосудов [6–9]. Наряду с воспалением и ремоделированием дыхательных путей ХОБЛ сопровождается поражением легочного сосудистого русла, что приводит к развитию легочной гипертензии, легочного сердца, дисфункции правого (ПЖ) и левого (ЛЖ) желудочков сердца [10]. Благодаря сходству таких симптомов как одышка, ортопноэ, ночной кашель, мышечная слабость и снижение толерантности к физической нагрузке, сердечная недостаточность при обострениях ХОБЛ часто остается нераспознанной.

Эхокардиография служит неинвазивным, быстрым и надежным инструментом оценки структурных и функциональных изменений сердца, которые клинически могут не проявляться у пациентов с ХОБЛ [11]. Последние достижения в области технологий улучшили визуализацию характеристики камер сердца и сделали возможным исследование связи между несколькими индексами сердечной функции и клиническими и функциональными аспектами ХОБЛ. Однако до настоящего времени недостаточно изучены изменения эхокардиографических характеристик сердечной дея-

тельности при обострениях ХОБЛ, их динамика, взаимосвязь с функцией внешнего дыхания. Не ясно, можно ли с помощью регистрируемых показателей идентифицировать пациентов с неблагоприятным течением заболевания [12].

Целью настоящей работы была оценка диагностической значимости показателей сердечной деятельности, полученных методом эхокардиографии, при обострении ХОБЛ и в динамике заболевания.

Материалы и методы исследования

В одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование были включены 128 человек, в том числе 103 пациента с обострением ХОБЛ, обратившихся в клинику ДНЦ ФПД. Из них 85 мужчин и 18 женщин европеоидной расы. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества последнего пересмотра [13]. Критерии включения в исследование: установленный диагноз обострения ХОБЛ, возраст старше 40 лет, подписанное информированное согласие пациента на проведение исследования. В перечень критериев исключения вошли пневмония, бронхиальная астма, активный туберкулез, рак легких, пневмоторакс, интерстициальные заболевания легких, резекции легких, тромбоз эмболия легочной артерии, декомпенсированная сердечная недостаточность, иные острые и хронические в фазе обострения и/или декомпенсации соматические заболевания, беременность и кормление грудью. В исследование не включались пациенты с анатомическими препятствиями для проведения ультразвукового исследования.

Была сформирована контрольная группа, в состав которой вошли 25 человек. Участники контрольной группы были тщательно отобраны, клинически обследованы, и подтверждено, что у них нет диагнозов, связанных с ХОБЛ. К ним также применялись вышеуказанные критерии исключения. В контрольной группе были представлены мужчины и женщины различных возрастных категорий.

Исследование было одобрено комитетом по биоэтической этике при ДНЦ ФПД (протокол № 142-д/1 от 20.10.2022) и проведено с соблюдением требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, 2013), Федерального закона № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 24.07.2023).

Дизайн данного исследования включал в себя комплексное клиническое, эхокардиографическое, функционально-диагностическое исследование в период обострения заболевания (1-я точка наблюдения), через 3-6 месяцев (2-я точка наблюдения) и через 9-12 месяцев после первичного обследования (3-я точка наблюдения).

Для оценки выраженности симптомов ХОБЛ и показателей качества жизни использовали вопросник COPD Assessment Test™ (CAT) [14]. Степень одышки оценивали по шкале mMRC (modified Medical Research Council). Уровень N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителя набора реагентов «ЗАО Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Оценку вентиляционной функции легких проводили методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Исследование включало определение объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) до и после пробы с бронхолитиком (ОФВ₁ пб), с выражением результатов в процентах от должных значений. Дополнительно оценивались следующие параметры: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и максимальная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀). Диффузионную способность легких (DL_{CO}) исследовали методом однократного вдоха на аппарате EasyOne ProLAB (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) в соответствии со стандартами ATS/ERS. Для анализа показателей использованы должные значения по системе ECCS для лиц европеоидной расы старше 18 лет.

Исследование структурно-функционального состояния сердца проводили на аппарате General Electric Vivid E90 (США) методом трансторакальной эхокардиографии секторальным датчиком 5 MS с частотой 1,5-4,6 МГц с использованием постоянно-волнового, импульсно-волнового доплеровского режимов, тканевой доплерографии и спекл-трекинг эхокардиографии для оценки глобальной продольной деформации желудочков. Оценивали следующие структурно-геометрические показатели левого желудочка (ЛЖ): толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм); толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, мм); масса миокарда ЛЖ по отношению к площади поверхности тела (ММЛЖ, г/м²). В качестве показателя систолической функции ЛЖ оценивали фракцию выброса ЛЖ (ФВ, %). Систолическую дисфункцию ЛЖ диагностировали при ФВ <50%. Для оценки левого предсердия (ЛП) измеряли его индексированный объем по отношению к площади поверхности тела (ИОЛП, мл/м²) в конце систолы предсердий. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по данным доплерографического исследования с измерением пиковых скоростей трансмитрального потока в раннюю диастолу (Е), в систолу предсердия (А) и их соотношения (Е/А). Пиковую систолическую (S') и пиковую раннюю диастолическую (e') скорости митрального кольца измеряли с помощью импульсно-волновой тканевой доплерографии, рассчитывали соотношение E/e'. Критерии, рекомендованные в международных рекомендациях для диагностики диастолической дисфункции, – это ИОЛП >34 мл/м², скорости трикуспидальной регургитации (ТР) >2,8 м/с, E/e' >14.

Диастолическая функция ЛЖ является нормальной, если более половины доступных переменных не соответствуют патологическим значениям [15].

Размеры ПЖ оценивали в конце диастолы как из парастернального, так и из апикального доступа с получением четырехкамерного изображения сердца. Оценивали следующие структурно-геометрические показатели ПЖ в конце диастолы: базальный размер ПЖ (БРПЖ, мм), срединный размер ПЖ (СрРПЖ, мм), толщина передней стенки ПЖ (ПСПЖ). Оценку систолической функции ПЖ проводили с использованием следующих показателей: амплитуда систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE); фракционное изменение площади ПЖ (ФИП ПЖ, %), вычисленное по формуле: $\text{ФИП} = (\text{КДП} - \text{КСП}) / \text{КДП} \times 100\%$, где КДП – конечная диастолическая площадь ПЖ, КСП – конечная систолическая площадь ПЖ в 4-камерной позиции; пиковая скорость продольной систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (S'_{TV} , см/с) в режиме импульсной тканевой доплерографии. Количественными критериями систолической дисфункции ПЖ служили уменьшение фракционного изменения его площади <35%, снижение TAPSE <17 мм и $S' < 10$ см/с [16].

Для оценки глобальной сократительной функции ПЖ использовали индекс работоспособности миокарда ПЖ (индекс Tei), измеренный по формуле: индекс Tei = ИВС + ИВР / ПИК, где ИВС и ИВР – время изоволюмического сокращения и расслабления ПЖ, ПИК – период изгнания крови из ПЖ. Для оценки правого предсердия (ПП) измеряли его индексированный объем по отношению к площади поверхности тела (ИОПП, мл/м²) в конце систолы предсердий.

Основными параметрами диастолической функции ПЖ являлись: отношение пиков Е/А диастолического потока на трикуспидальном клапане, а также отношение Е/е'. Критериями диастолической дисфункции ПЖ считали отклонение значений отношения Е/А <0,8 или >2,1, увеличение отношения Е/е' ≥ 6 [16].

Оценку деформации ЛЖ производили путем постобработки изображений, полученных из апикального доступа в 4-, 3- и 2-камерной позициях на рабочей станции Vivid E 90 (GE, США). Выбирали временной интервал кардиоцикла от зубца R на ЭКГ (электрокардиографии), после оконтуривания эндокарда и определения толщины изучаемого участка программное обеспечение автоматически разбивало ЛЖ на 6 сегментов и рассчитывало глобальную продольную деформацию ЛЖ (GLS_{LV}). Оценку деформации ПЖ проводили путем постобработки изображений из апикального доступа в 4-камерной позиции. Временной интервал, как и для оценки ЛЖ, выбирали от зубца R на ЭКГ. Оценивали глобальную продольную деформацию свободной стенки ПЖ ($FW\text{-}GLS_{RV}$), рассчитанную путем усреднения трех региональных пиковых систолических деформаций свободной стенки на базальном,

среднем и апикальном уровнях.

Среднее давление в легочной артерии (срДЛА) определяли по спектру кровотока, измеренного на уровне ее клапанов в режиме импульсно-волнового доплера с использованием метода Китабатаке, в соответствии с которым рассчитывали АсТ/ЕТ, где АсТ – время ускорения кровотока в легочной артерии (мс); ЕТ – общая длительность кровотока в легочной артерии (мс). Полученное соотношение подставляли в специальную номограмму и рассчитывали срДЛА [17].

Для статистической обработки использовали статистический пакет Statistica 10 (StatSoft Inc.) Характеристики исследуемой популяции для выборки с нормальным распределением выражали с использованием среднего значения (М) и стандартной ошибки среднего (m). Для выборок с распределением, отличным от нормального, определяли медиану и интерквартильный размах (Me[Q₁;Q₃]). Для оценки статистически значимых различий между группами при отсутствии нормального распределения переменных применяли непараметрический критерий Вилкоксона. При наличии статистически подтвержденных различий проводили попарное сравнение по методу Манна-Уитни. Различия между группами по качественным признакам определяли с использованием критерия χ^2 . Для оценки достоверности различий принимали во внимание уровень значимости $p < 0,05$. Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом рангового коэффициента корреляции по Спирмену (Rs).

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты были разделены в соответствии с категоризацией GOLD (2023) на группы А, В, Е. В группу А были включены 21 пациент с низким риском обострений и невыраженными симптомами ХОБЛ, в группу В – 24 пациента с низким риском обострений и выраженными симптомами, в группу Е – 58 пациентов с высоким риском обострений и выраженными симптомами болезни.

Сравнительная клинично-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 1. В сравнении с контрольной группой пациенты с ХОБЛ групп В и Е были старше по возрасту, имели статистически значимое снижение ФЖЕЛ и объемных скоростей форсированного выдоха. Максимальные значения индекса курильщика (ИК) регистрировались в группе Е. Сопутствующие заболевания имели 63 больных ХОБЛ (рис. 1), в том числе, артериальная гипертензия выявлялась у 22 человек, ишемическая болезнь сердца – у 30, сахарный диабет 2-го типа – у 3, мочекаменная болезнь – у 12, гастрит – у 25, язвенная болезнь – у 1, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 2. Аллергические состояния, по данным анамнеза, были отмечены у 12 пациентов, в том числе у 6 – лекарственная (новокаин, никотиновая кислота, витамины группы В), а у 2 – пищевая аллергия (киви, алкоголь, орехи).

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика обследованных групп

Показатели		Контрольная группа (n = 25)	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 24)	Группа Е (n = 58)
Возраст, лет		49,4 ± 1,67	52,3 ± 2,46 p = 0,3889	60,0 ± 1,83 p = 0,0013 p ₁ = 0,0377	61,7 ± 1,15 p < 0,0001 p ₁ = 0,0001 p ₂ = 0,1137
Пол, %	муж	60%	76%	62%	92%
	жен	40%	24%	38%	8%
Вес, кг		78,6 ± 2,67	75,6 ± 2,91 p = 0,8945	79,1 ± 2,49 p = 0,7785 p ₁ = 0,3713	71,8 ± 2,08 p = 0,0639 p ₁ = 0,3322 p ₂ = 0,0573
ИК, пачка-лет		6,5 ± 1,63	21,9 ± 4,46 p = 0,0469	31,6 ± 4,23 p = 0,0003 p ₁ = 0,1279	41,8 ± 2,00 p < 0,0001 p ₁ = 0,0001 p ₂ = 0,0174
САТ, баллы			14,1 ± 0,91	18,1 ± 1,10 p ₁ = 0,0045	17,8 ± 0,83 p ₁ = 0,0146
mMRC, баллы			1,31 ± 0,15	1,41 ± 0,19 p ₁ = 0,3281	2,69 ± 0,009 p ₁ < 0,0001
ФЖЕЛ, % долж.		99,1 ± 2,61	90,2 ± 3,14 p = 0,0959	83,8 ± 2,92 p = 0,0001 p ₁ = 0,0239	61,2 ± 2,05 p < 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ < 0,0001
ОФВ ₁ , % долж.		91,0 ± 2,46	70,6 ± 3,88 p = 0,0001	59,2 ± 1,99 p < 0,0001 p ₁ = 0,0162	34,6 ± 1,56 p < 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ < 0,0001
ОФВ ₁ пб, % долж.		101,5 ± 4,41	74,1 ± 3,51 p = 0,0001	60,4 ± 3,52 p < 0,0001 p ₁ = 0,0004	36,2 ± 1,63 p < 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ < 0,0001
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ пб, %		90,4 ± 3,44	64,3 ± 1,12 p < 0,0001	59,2 ± 2,41 p < 0,0001 p ₁ = 0,0002	44,3 ± 1,24 p < 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ < 0,0001
МОС ₅₀		78,2 ± 21,88	67,3 ± 19,84 p = 0,0001	28,4 ± 11,71 p < 0,0001 p ₁ = 0,0057	13,2 ± 7,29 p < 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ < 0,0001

Примечание: Здесь и далее: p – значимость различий в сравнении с контрольной группой; p₁ – в сравнении с группой А; p₂ – в сравнении с группой В.

При оценке эхокардиографических параметров, характеризующих левые камеры сердца, у больных с обострением ХОБЛ, включенных в группу Е, было выявлено увеличение ММЛЖ по сравнению с группой лиц без ХОБЛ, преимущественно за счет гипертрофии МЖП (табл. 2). При этом дальнейшее увеличение толщины МЖП в группе Е отмечалось в динамике во 2-й (13,0[12,5;14,0] мм, p = 0,0158) и 3-й (14,0[13,0;14,0]

мм, p = 0,0001) точках наблюдения. Толщина ЗСЛЖ также была больше в группе Е по сравнению с группой В (табл. 2). В динамике во 2-й и 3-й точках наблюдения значения ЗСЛЖ оставались относительно стабильными. В группе В по истечении 1 года наблюдения было отмечено достоверное нарастание ММЛЖ до 149,0[123,0;160,0] г/м² (p = 0,0346). Изменения толщины стенок и массы миокарда находились в обратной

зависимости от степени нарушений бронхиальной проходимости в период обострения ХОБЛ, о чем свидетельствовали коэффициенты ранговой корреляции $ОФВ_1$ с ЗСЛЖ ($R_s = -0,23$; $p = 0,0408$), МЖП ($R_s = -0,36$; $p = 0,0013$) и ММЛЖ ($R_s = -0,23$; $p = 0,0441$). Индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) достоверно не различался ни в одной из групп при пер-

вичном обследовании, однако в динамике во 2-й точке наблюдения отмечалось его статистически достоверное снижение в группах А ($28,0[27,0;31,0]$ мл/м², $p = 0,0111$) и Е ($26,0[25,0;29,0]$ мл/м², $p = 0,0111$), а в 3-й точке наблюдения – увеличение в группе Е до $35,0[30,0;37,0]$ мл/м² ($p = 0,0001$).

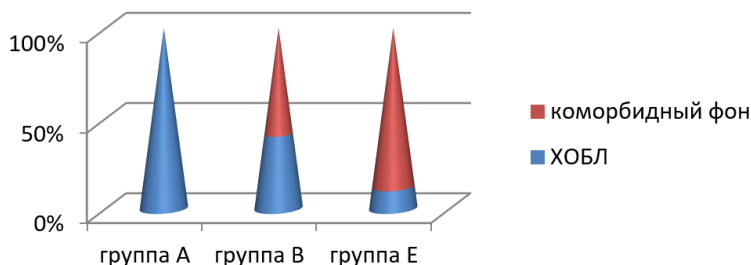


Рис. 1. Частота сопутствующих заболеваний в группах больных ХОБЛ.

Таблица 2

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей левых отделов сердца у больных с обострением ХОБЛ в первой контрольной точке (Ме[Q₁;Q₃])

Параметр	Контрольная группа (n = 25)	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 24)	Группа Е (n = 58)
ММЛЖ, г/м ²	117,0[101,0;161,0]	138,0[120,0;144,0] $p = 0,9268$	135,0[83,0;150,0] $p = 0,9992$ $p_1 = 0,9625$	130,0[120,0;168,0] $p = 0,0187$ $p_1 = 0,0973$ $p_2 = 0,0505$
ЗСЛЖ, мм	11,0[10,0;12,0]	11,0[11,0;12,0] $p = 0,9986$	11,0[11,0;12,0] $p = 0,9992$ $p_1 = 1,0000$	12,0[11,0;13,0] $p = 0,0555$ $p_1 = 0,0555$ $p_2 = 0,0296$
МЖП, мм	12,0[12,0;14,0]	12,0[11,0;14,0] $p = 0,9999$	12,0[11,0;13,0] $p = 0,9179$ $p_1 = 0,9463$	13,0[12,0;14,0] $p = 0,0369$ $p_1 = 0,0231$ $p_2 = 0,0001$
ИОЛП, мл/м ²	27,0[25,0;29,0]	29,0[28,0;31,0] $p = 0,0054$	27,0[26,0;30,2] $p = 0,4209$ $p_1 = 0,8740$	27,0[25,0;34,0] $p = 0,2372$ $p_1 = 0,5334$ $p_2 = 0,9314$
ФВ, %	65,0[63,0;67,0]	61,7[59,0;66,0] $p = 0,3366$	62,0[58,0;66,0] $p = 0,1375$ $p_1 = 0,7271$	62,0[58,0;66,0] $p = 0,0071$ $p_1 = 0,6715$ $p_2 = 0,9959$
GLS _{LV} , %	-18,0[-16,0;-20,0]	-18,0[-16,0;-20,0] $p = 0,9977$	-17,0[-16,0;-18,0] $p = 0,5822$ $p_1 = 0,7336$	-15,0[-13,0;-17,8] $p = 0,0001$ $p_1 = 0,0009$ $p_2 = 0,0166$
E/A _{MV}	1,30[1,20;1,40]	1,20[0,77;1,40] $p = 0,3276$	0,96[0,73;1,04] $p = 0,0002$ $p_1 = 0,1189$	0,80[0,65;1,10] $p < 0,0001$ $p_1 = 0,0097$ $p_2 = 0,8673$
E/e _{MV}	4,00[3,90;5,00]	9,00[8,00;10,00] $p < 0,0001$	8,00[6,00;10,00] $p = 0,0011$ $p_1 = 0,2556$	9,00[8,00;10,00] $p < 0,0001$ $p_1 = 0,7958$ $p_2 = 0,0097$

При оценке систолической функции левого желудочка (табл. 2) отмечалось, что в стадии обострения ХОБЛ медианные значения ФВ имели тенденцию к снижению в группе В и достоверно снижались в группе Е. При повторных измерениях во 2-й и 3-й контрольных точках по отношению к группе сравнения снижение ФВ было продемонстрировано во всех груп-

пах больных ХОБЛ, отражая тенденцию к нарушению систолической функции ЛЖ (рис. 2). Вместе с тем неизменная по отношению к нормативным значениям ФВ при первичном обследовании была зарегистрирована у большинства больных в группах А (91%) и В (92%), в то время как в группе Е частота встречаемости сохраненной фракции выброса снижалась до 81%.

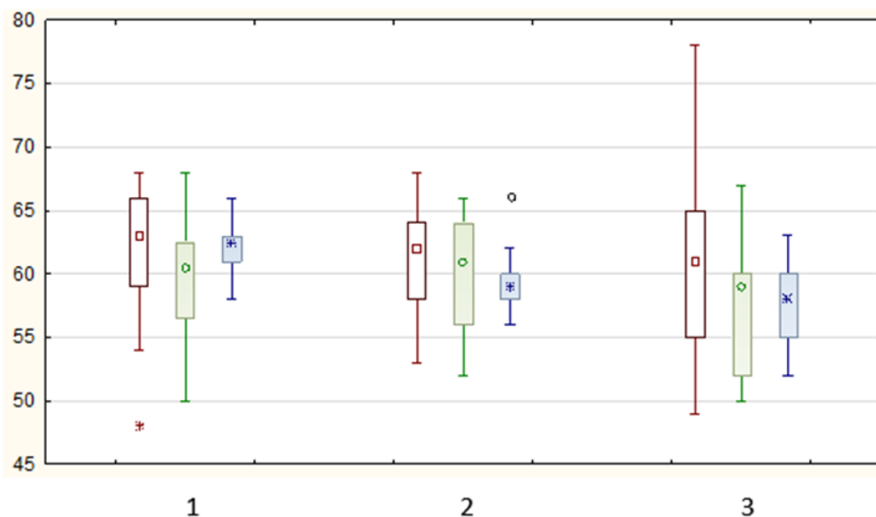


Рис. 2. Изменения фракции выброса левого желудочка (в %) в группах А (красные фигуры), В (зеленые фигуры), Е (синие фигуры). По оси абсцисс – точки наблюдения (1 – исходная, 2 – через 3-6 месяцев, 3 – через 9-12 месяцев).

Оценка глобальной продольной деформации ЛЖ продемонстрировала значительное изменение показателя в группе Е относительно контрольной группы: $-15,0[-13,0;-17,8]$ и $-18,0[-16,0;-20,0]$ %, соответственно ($p = 0,0001$), что указывало на нарушения функции ЛЖ (табл. 2). В период через 3-6 месяцев и 9-12 месяцев наблюдались небольшие изменения, но ни одна из групп не показала значительных нестабильностей показателя по сравнению с контролем. Величина GLS_{LV} по данным корреляционного анализа на всей совокупности больных ХОБЛ, находилась в обратной зависимости от уровня $ОФВ_1$ в период обострения болезни ($R_s = -0,38$; $p = 0,0005$) и была взаимосвязана с уровнем NT-proBNP ($R_s = 0,20$; $p = 0,0397$).

При анализе диастолической функции ЛЖ по соотношению пиков трансмитрального кровотока (E/A_{MV}) медианные значения показателя при первичном обследовании были достоверно ниже в группах В и Е, чем в контрольной группе (табл. 2), что свидетельствовало о выраженных нарушениях релаксации ЛЖ в диастолу. Наименьшие значения показателя регистрировались в группе Е. По данным корреляционного анализа на всей совокупности больных ХОБЛ была выявлена прямая зависимость E/A_{MV} от постбронходилатационных значений $ОФВ_1$ ($R_s = 0,21$; $p = 0,0320$). Соотношение пиковых скоростей трансмитрального потока и митрального кольца в раннюю диастолу (E/e'_{MV}) при обострении ХОБЛ было достоверно выше во всех группах больных по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Частота встречаемости диастолической дис-

функции ЛЖ по критериям, рекомендованным обществами ASE/EACVI [15], в начале наблюдения была существенно выше, чем частота систолической дисфункции ЛЖ во всех группах больных, и составила при обострении ХОБЛ в группе А – 24%, в группе В – 58%, в группе Е – 72%. Через 3-6 месяцев в группах А и В отмечалось улучшение ряда показателей диастолической функции, что связано с достижением клинической ремиссии у значительной части больных. Так, значения E/A_{MV} во 2-й точке наблюдения возросли в группе А до $1,45[1,20;1,52]$ ($p = 0,0178$). В 3-й точке наблюдения было выявлено дальнейшее снижение E/A_{MV} до $0,90[0,70;1,20]$ ($p = 0,0208$) в группе А, до $0,70[0,60;0,90]$ ($p = 0,0099$) – в группе Е. Динамика E/e'_{MV} во 2-й точке наблюдения характеризовалась восстановлением показателя до $4,00[3,40;5,00]$ ($p < 0,0001$) в группе А и до $5,00[3,90;5,00]$ ($p = 0,0069$) в группе В по сравнению с исходными значениями. В 3-й точке наблюдения вновь отмечался постепенный рост показателя в группе А до $5,00[4,50;6,00]$ ($p = 0,0009$), в группе В – до $5,20[5,00;6,00]$ ($p = 0,0179$). У больных группы Е диастолическая дисфункция ЛЖ сохранялась и нарастала в течение года по сравнению с группами А и В.

При эхокардиографической оценке морфометрических показателей правых камер сердца обращало на себя внимание увеличение толщины передней стенки ПЖ в диастолу у больных с обострением ХОБЛ в группе В по сравнению с группой лиц без ХОБЛ и группой А, причем наибольшие значения показателя

были достигнуты в группе Е (табл. 3). Изменения ПСПЖ находились в обратной зависимости от ОФВ₁ (Rs = -0,38; p = 0,0006). При повторных обследованиях

во 2-й и 3-й точках наблюдения значения данного показателя достоверно не изменялись ни в одной из групп больных.

Таблица 3

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей правых отделов сердца у больных с обострением ХОБЛ в первой контрольной точке (Ме[Q₁;Q₃])

Параметр	Контрольная группа (n = 25)	Группа А (n = 21)	Группа В (n = 24)	Группа Е (n = 55)
ПСПЖ, мм	5,0[5,0;5,0]	5,0[5,0;6,0] p = 0,3097	6,0[6,0;7,0] p < 0,0001 p ₁ = 0,0218	7,0[6,0;7,0] p < 0,0001 p ₁ = 0,0001 p ₂ = 0,1591
БРПЖ, мм	35,0[32,0;38,0]	35,0[33,0;38,0] p = 0,9990	33,0[27,0;38,2] p = 0,8464 p ₁ = 0,7926	37,0[34,0;40,0] p = 0,1412 p ₁ = 0,2219 p ₂ = 0,0088
СрПЖ, мм	30,0[27,0;34,0]	30,0[29,0;34,0] p = 0,6507	30,0[28,0;34,0] p = 0,9668 p ₁ = 0,8954	32,0[28,0;35,0] p = 0,0714 p ₁ = 0,7039 p ₂ = 0,0979
ИОПП, мл/м ²	22,0[22,0;23,0]	23,0[22,0;24,0] p = 0,7645	23,0[22,0;24,0] p = 0,1880 p ₁ = 0,7869	26,0[25,0;27,0] p < 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ < 0,0001
ТАРСЕ, мм	24,0[22,0;26,0]	23,0[22,0;25,0] p = 0,7556	21,0[20,0;22,2] p = 0,0238 p ₁ = 0,3258	22,0[18,0;23,0] p < 0,0001 p ₁ = 0,0154 p ₂ = 0,7275
S' _{TV} , см/сек	14,0[13,0;15,0]	12,0[11,0;14,0] p = 0,6505	14,0[13,0;14,0] p = 0,9141 p ₁ = 0,9536	11,0[10,0;13,0] p < 0,0001 p ₁ = 0,0001 p ₂ < 0,0001
Индекс Tei	0,47[0,38;0,55]	0,50[0,42;0,53] p = 0,9717	0,44[0,41;0,46] p = 0,4737 p ₁ = 0,2636	0,43[0,40;0,49] p = 0,1006 p ₁ = 0,0996 p ₂ = 0,7498
ФИП ПЖ, %	40,0[39,0;41,0]	38,0[36,0;39,0] p = 0,6086	34,0[32,0;35,0] p = 0,0037 p ₁ = 0,1928	20,0[18,0;27,0] p < 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ < 0,0001
FW-GLS _{RV} , %	-21,2[-19,5;-22,8]	-18,0[-16,0;-20,0] p = 0,0394	-17,0[-17,0;-19,4] p = 0,0206 p ₁ = 0,9994	-17,0[-13,1;-19,2] p = 0,0001 p ₁ = 0,1649 p ₂ = 0,2210
срДЛА, мм рт. ст.	18,0[16,0;19,0] p = 0,3052	26,0[20,0;31,0] p = 0,0001	30,0[26,0;31,0] p = 0,0001 p ₁ = 0,0125	31,0[31,0;34,0] p = 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ = 0,0310
E/A _{TV}	1,80[1,80;1,90]	1,80[1,70;2,00] p = 0,9998	1,2[0,80;1,30] p < 0,0001 p ₁ < 0,0001	1,00[0,80;1,20] p < 0,0001 p ₁ < 0,0001 p ₂ = 0,1652
E/e' _{TV}	4,00[4,00;5,00]	8,00[7,00;9,00] p < 0,0001	8,00[6,00;9,00] p < 0,0001 p ₁ = 0,0660	9,00[7,50;10,00] p < 0,0001 p ₁ = 0,0785 p ₂ = 0,0273

Базальный размер ПЖ в период обострения ХОБЛ в группе E был достоверно больше, чем в группе B (табл. 3). Срединный размер ПЖ во всех трех группах больных ХОБЛ статистически значимо не отличался от значений показателя в контрольной группе. В динамике наблюдения в течение года была отмечена относительная стабильность обоих размеров. При обострении ХОБЛ выявлялось значительное увеличение индексированного объема правого предсердия, определяющего преднагрузку на ПЖ, в группе E по сравнению с остальными группами, включая контрольную (табл. 3). Величина ИОПП у больных ХОБЛ находилась в обратной зависимости от ОФВ₁ ($R_s = -0,45$; $p < 0,0001$), общей емкости легких (ОЕЛ) ($R_s = -0,24$; $p = 0,0280$) и DL_{CO} ($R_s = -0,21$; $p = 0,0419$). Во 2-й точке наблюдения, при достижении ремиссии у части больных, ИОПП снижался до 25,8[22,0;30,5] мл/м² ($p = 0,0071$), а к 3-й точке наблюдения вновь нарастал до 30,0[29,0;32,0] мл/м² ($p = 0,0009$). Аналогичный тренд к увеличению ИОПП в динамике годичного наблюдения был отмечен для группы A (30,0[30,0; 35,0] мл/м², $p = 0,0022$) и группы B (29,0[28,0;31,0] мл/м², $p = 0,0277$).

При анализе систолической функции ПЖ в период обострения ХОБЛ отмечалась отчетливая тенденция к снижению TAPSE по сравнению с контрольной группой, достигавшая степени статистической достоверности в группах B и E (табл. 3). Величина TAPSE была связана обратной зависимостью от Nt-pro-BNP ($R_s = -0,25$; $p = 0,0109$). Во 2-й точке наблюдения выявлялось снижение TAPSE в группах A (20,0[19,0;21,0] мм, $p = 0,0112$) и E (19,0[19,0;21,0] мм, $p = 0,0065$), а в 3-й точке наблюдения – дальнейшее его снижение в группах A (19,0[19,0;21,0] мм, $p = 0,0069$) и B (19,0[19,0;20,0] мм, $p = 0,0328$), что указывало на ухудшающееся состояние правого желудочка. Аналогичная динамика была отмечена в отношении ФИП ПЖ, который достоверно снижался при обострении ХОБЛ в группах B и E (табл. 3). Значения ФИП ниже нормы встречались в группе E с частотой 86%. Величина ФИП в общей совокупности больных с обострением ХОБЛ прямо зависела от уровня ОФВ₁ ($R_s = 0,70$; $p < 0,0001$) и DL_{CO} ($R_s = 0,53$; $p < 0,0001$) и была связана обратной зависимостью со срДЛА ($R_s = -0,39$; $p < 0,0001$) и уровнем Nt-pro-BNP ($R_s = -0,41$; $p < 0,0001$). Через 3-6 месяцев данный показатель оставался стабильным в группах A и E и частично восстанавливался в группе B, в то время как в 3-й точке наблюдения вновь наблюдались негативные тенденции в его динамике в группах B и E. Медианное значение пиковой скорости продольной систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (S') при обострении ХОБЛ было достоверно меньше в группе E по сравнению с остальными группами пациентов и группой лиц без ХОБЛ (табл. 3). В общей совокупности больных с обострением ХОБЛ величина S', как и ФИП, находилась в прямой зависимости с ОФВ₁ ($R_s =$

0,43; $p = 0,0001$) и DL_{CO} ($R_s = 0,32$; $p = 0,0013$) и в обратной – от уровня Nt-pro-BNP ($R_s = -0,29$; $p = 0,0028$). Во 2-й и 3-й точках наблюдения показатель снижался также в группах A и B. Индекс Tei не продемонстрировал в первичной точке наблюдения статистически значимых различий между группами A, B, E и контрольной группой, в то время как значительное ухудшение производительности миокарда ПЖ выявлялось во всех группах пациентов в конечной точке наблюдения: в группе A – 0,40[0,39;0,41] ($p = 0,0022$), в группе B – 0,40[0,39;0,43] ($p = 0,0179$), в группе E – 0,40[0,38;0,44] ($p < 0,0001$). Показатель глобальной продольной деформации ПЖ в период обострения ХОБЛ достоверно ухудшался во всех группах пациентов (табл. 3), существенно не изменяясь при дальнейшем наблюдении. Значения FW-GLS_{RV}, выходящие за пределы нормы (<-20%), были выявлены у 95% больных в группе A, у 92% – в группе B и у 83% – в группе E.

При первичном обследовании отмечалось значительное ухудшение диастолической функции ПЖ по критерию отношения E/A, которое достоверно снижалось в группах B и E (табл. 3). Во второй точке наблюдения значения показателя восстанавливались в группе B до 1,95[1,12;2,15] ($p = 0,0468$) и оставались низкими в группе E (0,90[0,80;1,10]). В 3-й точке наблюдения отмечалось достоверное снижение E/A в группе A до 0,90[0,79;1,20] ($p = 0,0009$) и дальнейшее уменьшение значений показателя в группе E до 0,80[0,60;1,00] ($p = 0,0163$). Оценка диастолической функции по отношению E/e'_{TV} подтверждала полученные выше данные, демонстрируя в течение всего периода наблюдений существенное ухудшение диастолической функции ПЖ во всех группах больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой (табл. 3). В годичной динамике сохранялись низкие значения показателя во всех группах больных. В группе E через 9-12 месяцев медианное значение E/e'_{TV} составляло 12,00[9,00;14,00] ($p = 0,0001$). Частота встречаемости диастолической дисфункции ПЖ в начале наблюдения составила в группе A 81%, в группе B – 83%, в группе E – 98%.

Величина срДЛА достоверно возрастала при обострении ХОБЛ во всех группах пациентов, достигая максимальных значений в группе E (табл. 3), и оставалась повышенной в течение всего периода наблюдения. Ко 2-й точке наблюдения срДЛА достоверно снижалось во всех группах, не достигая его значений в контрольной группе, и поддерживалось на повышенных цифрах к концу наблюдения: в группе A – 20,0[20,0;25,0], в группе B – 25,0[23,0;26,0], в группе E – 26,0[24,0;26,0] мм рт. ст. ($p < 0,0001$ во всех группах больных в сравнении с контролем). В период обострения, по данным корреляционного анализа, была выявлена достоверная обратная связь срДЛА с ОЕЛ ($R_s = -0,25$; $p = 0,0212$), DL_{CO} ($R_s = -0,23$; $p = 0,0230$), ОФВ₁ в % долж. ($-0,38$; $p = 0,0005$).

При клиничко-эхокардиографических сопоставлениях обращает на себя внимание наличие корреля-

ционной взаимосвязи между количеством баллов по шкале mMRC и показателем глобальной продольной деформации ЛЖ ($R_s = 0,25$; $p = 0,0130$), что свидетельствует об определенном вкладе систолической дисфункции левого желудочка в развитие одышки у пациентов при обострении ХОБЛ.

Хорошо известно, что обострения ХОБЛ серьезно влияют на состояние здоровья пациентов и приводят к прогрессированию заболевания, способствуя нарастанию бронхиальной обструкции и избыточному снижению функции легких [1, 18]. Пациенты с анамнезом частых обострений имеют худшее качество жизни, повышенный риск госпитализации и более высокий риск смертности. Одной из важных причин неблагоприятных исходов у больных ХОБЛ при обострениях болезни могут быть нарушения сердечной деятельности. Сердечная недостаточность при ХОБЛ значительно влияет на прогноз болезни [19, 20]. Показано, что сопутствующая левожелудочковая недостаточность существенно увеличивает риск смерти больных ХОБЛ [21].

Хотя сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса считается частым сопутствующим кардиологическим заболеванием при ХОБЛ, дисфункция ЛЖ также может возникать как следствие самой ХОБЛ, особенно при гиперинфляции легких, когда повышенная воздушнонаполненность приводит к уменьшению конечно-диастолического объема ЛЖ и последующему снижению сердечного выброса [22]. Медианное значение ФВ в нашем исследовании достоверно снижалось лишь в группе E, в которой в то же время частота сохраненной ФВ достигала 81% пациентов. Поскольку субклиническая систолическая дисфункция ЛЖ может возникать у пациентов с ХОБЛ, несмотря на нормальную ФВ [23], важным для ее выявления следует считать использование дополнительных критериев, таких как GLS_{LV} . Имеются данные, что показатель GLS , определяемый с помощью 2D-эхокардиографии с отслеживанием спеклов, более воспроизводим [24] и более чувствителен к изменению систолической функции ЛЖ, чем ФВ [25], в связи с чем в настоящее время рекомендуется для количественного анализа систолической функции ЛЖ при стандартной эхокардиографии [26]. В нашем исследовании в общей совокупности пациентов с обострением ХОБЛ снижение ФВ ниже нормативных значений было зарегистрировано у 15 человек (14,5%), в то время как увеличение GLS_{LV} (>-16%) – у 57 (55,3%).

Существенно более высокой по сравнению с систолической дисфункцией оказалась частота встречаемости диастолической дисфункции ЛЖ во всех группах обследованных, отсутствие признаков которой в группе E выявлялось лишь у 28% пациентов. Она отчетливо зависела от степени выраженности вентиляционных нарушений и вносила свой вклад в формирование одышки, о чем свидетельствовала прямая взаимосвязь E/A_{MV} и оценки по mMRC ($R_s = 0,25$;

$p = 0,0490$).

Важным фактором формирования структурно-функциональных нарушений ПЖ является развитие легочной прекапиллярной гипертензии, создающей существенную постнагрузку на правые отделы сердца. В нашем исследовании во всех группах пациентов с обострением ХОБЛ медианные значения срДЛА существенно превышали диагностический порог (20 мм рт. ст.), установленный последним руководством ESC/ERS (2022) [27]. Для выявления систолической дисфункции ПЖ при обострении ХОБЛ, наряду с такими показателями как ФИП, TAPSE, индекс Te_i и пик S' , полезным оказался показатель FW-GLSRV, увеличение которого выше диагностического порога (>-17%) было установлено в 53,4% случаев в общей совокупности пациентов. Обращает на себя внимание наличие корреляционной взаимосвязи индексов систолической дисфункции ПЖ с уровнем NT-proBNP, подтверждающее их значимость в диагностике правожелудочковой недостаточности у больных ХОБЛ.

Из всех изученных параметров наиболее частым признаком структурно-функциональных нарушений сердечной деятельности стало выявление диастолической дисфункции ПЖ, встречавшееся у абсолютного большинства пациентов с обострением ХОБЛ.

В большинстве случаев нарастание симптомов при обострениях ХОБЛ развивается в течение нескольких дней и сохраняется в течение 1-3 недель. Однако нередко они могут длиться дольше или не восстанавливаться до предыдущего исходного уровня. После купирования обострения существует риск раннего рецидива, и ряд пациентов может войти в цикл частых обострений, приводящих к дальнейшему ухудшению [3]. Поэтому важным с диагностической и прогностической точек зрения является динамический контроль не только за состоянием маркеров воспаления и функции внешнего дыхания, но и сердечной деятельности. Доступным и эффективным методом контроля при ХОБЛ может служить эхокардиография, которая помогает обнаружить ранее нераспознанные изменения сердца, признаки ремоделирования, нарушения функционального состояния и выбрать адекватную тактику купирования симптомов, улучшения качества жизни и выживаемости пациентов [28].

Заключение

Обострение ХОБЛ сопровождается изменениями показателей эхокардиографии, отражающими структурно-функциональные нарушения сердца и прекапиллярную легочную гипертензию. Во всех группах больных ХОБЛ при обострении выявлено снижение показателей систолической функции обоих желудочков сердца и признаки диастолической дисфункции, наиболее выраженные в группе E, у пациентов с высоким риском обострений и выраженными клиническими проявлениями заболевания. Систолическая и диастолическая дисфункции обоих желудочков сердца свя-

заны со степенью нарушений бронхиальной проходимости, диффузионной способности легких, сопряжены с увеличением уровня NT-proBNP и влияют на выраженность одышки. Эхокардиографический мониторинг обеспечивает полноценный анализ динамики изменений сердечной деятельности у больных ХОБЛ, перенесших обострение заболевания, что имеет большое клиническое значение для прогноза и выработки тактики 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. Респираторная медицина: руководство: в 4-х т. / под ред. А.Г. Чучалина. 3-е изд., доп. и перераб. М.: ПульмоМедиа, 2024. Т.2. 734 с.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). URL: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
3. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: diagnosis, treatment, prevention and disease impact // *Respirology*. 2021. Vol.26, №6. P.532–551. <https://doi.org/10.1111/resp.14041>
4. Müllerová H., Marshall J., de Nigris E., Varghese P., Pooley N., Embleton N., Nordon C., Marjenberg Z. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022. Vol.16. Article number:17534666221113647. <https://doi.org/10.1177/17534666221113647>
5. Graul E.L., Nordon C., Rhodes K., Marshall J., Menon S., Kallis C., Ioannides A.E., Whittaker H.R., Peters N.S., Quint J.K. Temporal risk of nonfatal cardiovascular events after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a population-based study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024. Vol.209, №8. P.960–972. <https://doi.org/10.1164/rccm.202307-1122OC>
6. Rabe K.F., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. 2017. Vol.389, №10082. P.1931–1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9)
7. 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>
8. Balbirsingh V., Mohammed A.S., Turner A.M., Newnham M. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review // *Thorax*. 2022. Vol.77, №9. P.939–945. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218333>
9. MacDonald D.M., Ji Y., Adabag S., Alonso A., Chen L.Y., Henkle B.E., Juraschek S.P., Norby F.L., Lutsey P.L., Kunisaki K.M. Cardiovascular autonomic function and incident chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations in atherosclerosis risk in communities // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023. Vol.20, №10. P.1435–1444. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202211-964OC>
10. Mohammed R.A., Mohamed L.A., Abdelsalam E.M., Maghraby H.M., Elkenany N.M., Nabawi O.E., Sultan I. Assessment of cardiac dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a cross-sectional study // *Cureus*. 2023. Vol.15, №5: e39629. <https://doi.org/10.7759/cureus.39629>
11. Kabir M.A., Haque S.D., Baker D.A., Alam M.K., Rahman S.A. Study on association between echocardiographic findings in COPD patients with severity of COPD // *Mediscope*. 2020. Vol.7, №1. P.44–50. <https://doi.org/10.3329/mediscope.v7i1.47139>
12. Faria R.A., Goulart C.L., Santos P.B., Marinho R.S., Firmino S.M., Rizzatti F.P.G., Mendes R.G., Borghi-Silva A., Roscani M.G. Association of right ventricle diastolic diameter with pulmonary function, exercise tolerance and exacerbation period in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study // *Heart Lung*. 2022. Vol.55. P.11–15. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.04.003>
13. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Овчаренко С.И., Емельянов А.В., Синопальников А.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы // *Терапевтический архив*. 2024. Т.96, №3. С.292–297. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>
14. Jones P.W., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W.H., Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol.34, №3. P.648–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
15. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. Vol.29, №4. P.277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

16. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. Vol.23, №7. P.685–713; quiz 786–788. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
17. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mishima M., Uematsu M., Shimazu T., Hori M., Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // *Circulation.* 1983. Vol.68, №2. P.302–309. <https://doi.org/10.1161/01.cir.68.2.302>
18. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax.* 2002. Vol.57, №10. P.847–852. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
19. Hawkins N.M., Virani S., Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services // *Eur. Heart J.* 2013. Vol.34, №36. P.2795–2803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd192>
20. MacDonald M.I., Shafuddin E., King P.T., Chang C.L., Bardin P.G., Hancox R.J. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet Respir. Med.* 2016. Vol.4, №2. P.138–148. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00509-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00509-3)
21. Axson E.L., Ragutheswaran K., Sundaram V., Bloom C.I., Bottle A., Cowie M.R., Quint J.K. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis // *Respir. Res.* 2020. Vol.21, №1. Article number:54. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1312-7>
22. Alter P., Watz H., Kahnert K., Pfeifer M., Randerath W.J., Andreas S., Waschki B., Kleibrink B.E., Welte T., Bals R., Schulz H., Biertz F., Young D., Vogelmeier C.F., Jörres R.A. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling // *Respir. Med.* 2018. Vol.137. P.14–22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.011>
23. Cengiz Elçioglu B., Kamat S., Yurdakul S., Şahin Ş.T., Sarper A., Yıldız P., Aytakin S. Assessment of subclinical left ventricular systolic dysfunction and structural changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Intern. Med. J.* 2022. Vol.52, №10. P.1791–1798. <https://doi.org/10.1111/imj.15424>
24. Karlsen S., Dahlslett T., Grenne B., Sjøli B., Smiseth O., Edvardsen T., Brunvand H. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training // *Cardiovasc. Ultrasound.* 2019. Vol.17, №1. Article number:18. <https://doi.org/10.1186/s12947-019-0168-9>
25. Russo C., Jin Z., Elkind M.S., Rundek T., Homma S., Sacco R.L., Di Tullio M.R. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort // *Eur. J. Heart Fail.* 2014. Vol.16, №12. P.1301–1309. <https://doi.org/10.1002/ejhf.154>
26. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Di Salvo G., Donal E., Sade L.E., Ernande L., Garbi M., Grapsa J., Hagendorff A., Kamp O., Magne J., Santoro C., Stefanidis A., Lancellotti P., Popescu B., Habib G. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017. Vol.18, №12. P.1301–1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>
27. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachiery J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Heart J.* 2022. Vol.43, №38. P.3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
28. Celeski M., Segreti A., Polito D., Valente D., Vicchio L., Di Gioia G., Ussia G.P., Incalzi R.A., Grigioni F. Traditional and advanced echocardiographic evaluation in chronic obstructive pulmonary disease: the forgotten relation // *Am. J. Cardiol.* 2024. Vol.217. P.102–118. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.02.022>

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., editor. [Respiratory medicine: a manual (Vol.4)]. Moscow: PulmoMedia; 2024 (in Russian).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
3. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology* 2021; 26(6):532–551. <https://doi.org/10.1111/resp.14041>
4. Müllerová H., Marshall J., de Nigris E., Varghese P., Pooley N., Embleton N., Nordon C., Marjens Z. Association of COPD exacerbations and acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; 16:17534666221113647. <https://doi.org/10.1177/17534666221113647>

5. Graul E.L., Nordon C., Rhodes K., Marshall J., Menon S., Kallis C., Ioannides A.E., Whittaker H.R., Peters N.S., Quint J.K. Temporal risk of nonfatal cardiovascular events after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A population-based study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209(8):960–972. <https://doi.org/10.1164/rccm.202307-1122OC>
6. Rabe K.F., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017; 389(10082):1931–1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9)
7. Morgan A.D., Zakeri R., Quint J.K. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Thorax* 2018; 73(12):1175–1181. <https://doi.org/10.1136/thorax-2018-211750>
8. Balbirsingh V., Mohammed A.S., Turner A.M., Newnham M. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax* 2022; 77:939–945. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218333>
9. MacDonald D.M., Ji Y., Adabag S., Alonso A., Chen L.Y., Henkle B.E., Juraschek S.P., Norby F.L., Lutsey P.L., Kunisaki K.M. Cardiovascular autonomic function and incident chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations in atherosclerosis risk in communities. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2023; 20(10):1435–1444. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202211-964OC>
10. Mohammed R.A., Mohamed L.A., Abdelsalam E.M., Maghraby H.M., Elkenany N.M., Nabawi O.E., Sultan I. Assessment of cardiac dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): A cross-sectional study. *Cureus* 2023; 15(5):e39629. <https://doi.org/10.7759/cureus.39629>
11. Kabir M.A., Haque S.D., Baker D.A., Alam M.K., Rahman S.A. Study on association between echocardiographic findings in COPD patients with severity of COPD. *Mediscope* 2020; 7(1):44–50. <https://doi.org/10.3329/mediscope.v7i1.47139>
12. Faria R.A., Goulart C.L., Santos P.B., Marinho R.S., Firmino S.M., Rizzatti F.P.G., Mendes R.G., Borghi-Silva A., Roscani M.G. Association of right ventricle diastolic diameter with pulmonary function, exercise tolerance and exacerbation period in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A prospective study. *Heart Lung* 2022; 55:11–15. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.04.003>
13. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Ovcharenko S.I., Emelyanov A.V., Sinopalnikov A.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G. [New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: A review]. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2024; 96(3):292–297 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>
14. Jones P.W., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W.H., Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(3):648–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
15. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F. 3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29(4):277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
16. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23(7):685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
17. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mishima M., Uematsu M., Shimazu T., Hori M., Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68(2):302–309. <https://doi.org/10.1161/01.cir.68.2.302>
18. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57(10):847–852. <https://doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
19. Hawkins N.M., Virani S., Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur. Heart J.* 2013; 34(36):2795–2803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehh192>
20. MacDonald M.I., Shafuddin E., King P.T., Chang C.L., Bardin P.G., Hancox R.J. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4(2):138–148. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00509-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00509-3)
21. Axson E.L., Ragutheswaran K., Sundaram V., Bloom C.I., Bottle A., Cowie M.R., Quint J.K. Hospitalisation and mortality in patients with comorbid COPD and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.* 2020; 21(1):54. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1312-7>
22. Alter P., Watz H., Kahnert K., Pfeifer M., Randerath W.J., Andreas S., Waschki B., Kleibrink B.E., Welte T., Bals R., Schulz H., Biertz F., Young D., Vogelmeier C.F., Jörres R.A. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. *Respir. Med.* 2018; 137:14–22. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.011>

23. Cengiz Elçioğlu B., Kamat S., Yurdakul S., Şahin Ş.T., Sarper A., Yıldız P., AYTEKIN S. Assessment of subclinical left ventricular systolic dysfunction and structural changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. Med. J.* 2022; 52(10):1791–1798. <https://doi.org/10.1111/imj.15424>
24. Karlsen S., Dahlslett T., Grenne B., Sjøli B., Smiseth O., Edvardsen T., Brunvand H. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2019; 17(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12947-019-0168-9>
25. Russo C., Jin Z., Elkind M.S., Rundek T., Homma S., Sacco R.L., Di Tullio M.R. Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16(12):1301–1309. <https://doi.org/10.1002/ejhf.154>
26. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., Cardim N., Delgado V., Di Salvo G., Donal E., Sade L.E., Ernande L., Garbi M., Grapsa J., Hagendorff A., Kamp O., Magne J., Santoro C., Stefanidis A., Lancellotti P., Popescu B., Habib G. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2017; 18(12):1301–1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>
27. Humbert M., Kovacs G., Hoeper M.M., Badagliacca R., Berger R.M.F., Brida M., Carlsen J., Coats A.J.S., Escribano-Subias P., Ferrari P., Ferreira D.S., Ghofrani H.A., Giannakoulas G., Kiely D.G., Mayer E., Meszaros G., Nagavci B., Olsson K.M., Pepke-Zaba J., Quint J.K., Rådegran G., Simonneau G., Sitbon O., Tonia T., Toshner M., Vachiery J.L., Vonk Noordegraaf A., Delcroix M., Rosenkranz S. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* 2022; 43(38):3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
28. Celeski M., Segreti A., Polito D., Valente D., Vicchio L., Di Gioia G., Ussia G.P., Incalzi R.A., Grigioni F. Traditional and advanced echocardiographic evaluation in chronic obstructive pulmonary disease: The forgotten relation. *Am. J. Cardiol.* 2024; 217:102–118. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.02.022>

Информация об авторах:

Татьяна Васильевна Сычёва, врач ультразвуковой диагностики, аспирант, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: sycheva007@mail.ru

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

Author information:

Tatyana V. Sycheva, Ultrasonographer, Postgraduate Student, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: sycheva007@mail.ru

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

Поступила 11.02.2025
Принята к печати 10.03.2025

Received February 11, 2025
Accepted March 10, 2025

УДК [616-08(577.164.17+546.268.1+577.164.13)]616.24-002:578.834.1«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-40-57

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ, ЦИАНОКОБАЛАМИНА И ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

И.Я.Цеймах¹, Д.Е.Богачев¹, А.Ю.Жбанов², А.Н.Каркавина³, Т.А.Корнилова⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Роцинская межрайонная больница», 188855, Ленинградская область, Выборгский район, пос. Первомайское, ул. Ленина, 54а

³Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 4 имени Н.П. Гулла, г. Барнаул», 656050, г. Барнаул, ул. Юрина, 166а

⁴Краевое государственное учреждение здравоохранения «Городская больница № 5, г. Барнаул», 656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценить клиническую эффективность и влияние на уровень сывороточного гомоцистеина применения комбинации фолиевой кислоты с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом в комплексном лечении пневмонии у госпитализированных пациентов с COVID-19. **Материалы и методы.** В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 75 госпитализированных больных пневмонией, ассоциированной с инфекцией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, подтвержденный определением РНК SARS-CoV-2 в дыхательных путях. В основную группу вошли 28 пациентов, получавших микронутриентную терапию с применением фолиевой кислоты 30 мг в сутки, цианокобаламина и пиридоксина в комплексном лечении. В группу сравнения – 47 пациентов без дополнительной терапии. Индекс коморбидности Charlson в основной группе был $1,14 \pm 0,93$ баллов, в группе сравнения $0,47 \pm 0,69$ баллов ($p \leq 0,001$). Определялась тяжесть состояния больных до и после лечения по шкалам NEWS, qSOFA, 4C Mortality, порядковой шкале ВОЗ. Выполнялась компьютерная томография (КТ) легких. Оценивались клинический анализ крови, показатели системного воспаления (сывороточное содержание С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), гомоцистеина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности. **Результаты.** В основной группе больных было достигнуто сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 до $7,2 \pm 3,4$ дней против $15,6 \pm 6,3$ дней в группе сравнения ($p < 0,001$). После применения микронутриентной терапии наблюдалось уменьшение тяжести заболевания при оценке по шкалам qSOFA и 4C Mortality. В основной группе было отмечено уменьшение общего объема пневмонии с $32,0 (19,8-73,0)\%$ до $26,5 (11,8-50,8)\%$ ($p = 0,035$) и объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации с $9,0 (0,0-37,3)\%$ до $2,0 (0,0-17,0)\%$ ($p = 0,027$), в группе сравнения не отмечалось уменьшения общего объема вовлечения паренхимы легких, объем изменений паренхимы легких с паттерном по типу консолидации увеличивался. Указанные клинические и КТ исходы заболевания сопровождалось снижением концентрации СРБ, сывороточного гомоцистеина, ЛПНП. Модели множественного линейного регрессионного анализа продемонстрировали влияние приема комбинации фолиевой кислоты с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей (коэф-

Контактная информация

Ирина Яковлевна Цеймах, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Россия, г. Барнаул, просп. Ленина, 40. E-mail: irintsei@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Irina Ya. Tseymakh, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology and Phthisiology with a Course of Postgraduate Education, Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation. E-mail: irintsei@mail.ru

Для цитирования:

Цеймах И.Я., Богачев Д.Е., Жбанов А.Ю., Каркавина А.Н., Корнилова Т.А. Эффективность применения комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в комплексном лечении пневмонии, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.40–57. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-40-57

For citation:

Tseymakh I.Ya., Bogachev D.E., Zhibanov A.Yu., Karkavina A.N., Kornilova T.A. Efficacy of combined folic acid, cyanocobalamin, and pyridoxine hydrochloride therapy in the comprehensive management of pneumonia associated with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):40–57 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-40-57

фициент регрессии $\beta = -8,648 \pm 1,781$; $p < 0,001$), на степень уменьшения объема вовлечения паренхимы легких с паттерном консолидации после лечения (коэффициент регрессии $\beta = -13,492 \pm 4,834$; $p = 0,011$). Выявлена связь с уровнем ЛДГ до лечения (коэффициент регрессии $\beta = 0,0235 \pm 0,00857$; $p = 0,008$), возрастом пациента (коэффициент регрессии $\beta = 0,167 \pm 0,0608$; $p = 0,008$). **Заключение.** Применение комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в комплексном лечении больных пневмонией, обусловленной инфекцией COVID-19, связано с сокращением периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей, более выраженным уменьшением тяжести заболевания и объема вовлечения паренхимы легких с симптомами консолидации паренхимы легких, что сопровождается снижением уровня сывороточного гомоцистеина.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, пневмония, гомоцистеин, фолиевая кислота, цианокобаламин.

EFFICACY OF COMBINED FOLIC ACID, CYANOCOBALAMIN, AND PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE THERAPY IN THE COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19

I.Ya.Tseymakh¹, D.E.Bogachev¹, A.Yu.Zhbanov², A.N.Karkavina³, T.A.Kornilova⁴

¹Altai State Medical University, 40 Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russian Federation

²State Budgetary Healthcare Institution of the Leningrad Region «Roshchinskaya Interdistrict Hospital», 54a Lenina Str., Pervomayskoye Settlement, Vyborgsky District, Leningrad Region, 188855, Russian Federation

³«City Hospital No. 4 named after N.P. Gulla, Barnaul», 166a Yurina Str., Barnaul, 656050, Russian Federation

⁴Barnaul City Hospital No.5, 75 Zmeinogorsky tract, Barnaul, 656045, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To evaluate the clinical efficacy and the effect on serum homocysteine levels of combined folic acid, cyanocobalamin, and pyridoxine hydrochloride therapy in the comprehensive treatment of pneumonia in hospitalized patients with COVID-19. **Materials and methods.** An open-label, prospective, comparative study included 75 hospitalized patients with moderate to severe pneumonia associated with COVID-19 confirmed by detection of SARS-CoV-2 RNA in the respiratory tract. The main group consisted of 28 patients who received micronutrient therapy with 30 mg/day of folic acid plus cyanocobalamin and pyridoxine in addition to standard treatment. The comparison group comprised 47 patients who did not receive additional micronutrient therapy. The Charlson Comorbidity Index was 1.14 ± 0.93 in the main group and 0.47 ± 0.69 in the comparison group ($p \leq 0.001$). Disease severity before and after treatment was assessed using the NEWS, qSOFA, 4C Mortality, and WHO Ordinal scales. Chest computed tomography (CT) was performed. Laboratory parameters included complete blood count, serum levels of C-reactive protein (CRP), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH), homocysteine, triglycerides, and low- and high-density lipoprotein cholesterol (LDL, HDL). **Results.** In the main group, elimination period of SARS-CoV-2 RNA was achieved in 7.2 ± 3.4 days versus 15.6 ± 6.3 days in the comparison group ($p < 0.001$). After micronutrient therapy, disease severity decreased according to qSOFA and 4C Mortality scales. The main group showed a reduction in the total pneumonia volume from 32.0 (19.8–73.0)% to 26.5 (11.8–50.8)% ($p = 0.035$) and a reduction in the volume of parenchymal consolidation from 9.0 (0.0–37.3)% to 2.0 (0.0–17.0)% ($p = 0.027$). In the comparison group, there was no decrease in the total volume of lung involvement, and the area of parenchymal consolidation increased. These clinical and CT findings were associated with reductions in CRP, serum homocysteine, and LDL levels. Multiple linear regression models demonstrated that administration of the folic acid, cyanocobalamin, and pyridoxine hydrochloride combination shortened the elimination period of SARS-CoV-2 RNA from the respiratory tract (regression coefficient $\beta = -8.648 \pm 1.781$; $p < 0.001$) and contributed to a decrease in parenchymal consolidation volume after treatment ($\beta = -13.492 \pm 4.834$; $p = 0.011$), with the effect also linked to baseline LDH levels ($\beta = 0.0235 \pm 0.00857$; $p = 0.008$) and patient age ($\beta = 0.167 \pm 0.0608$; $p = 0.008$). **Conclusion.** The use of folic acid, cyanocobalamin, and pyridoxine hydrochloride in the comprehensive management of patients with COVID-19-associated pneumonia is associated with a shorter SARS-CoV-2 RNA elimination period from the upper respiratory tract, a more pronounced reduction in disease severity, and a decreased extent of lung parenchymal consolidation. These effects coincide with lower serum homocysteine levels.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pneumonia, homocysteine, folic acid, cyanocobalamin.

Новый коронавирус, идентифицированный как причина тяжелого респираторного заболевания, был выявлен впервые в конце 2019 года в городе Ухань (Китай) и стал причиной объявленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) этому возбудителю было присвоено наименование коронавируса второго типа, вызываю-

щего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-CoV-2) [1]. Уровень летальности от COVID-19 составил в среднем 5,9% во всем мире в период 2020-2021 гг. Несмотря на снижение кумулятивного показателя летальности на последующих этапах пандемии COVID-19, период 2022-2023 годов характеризовался ростом вовлечения в эпидемический процесс пожилых людей, пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Возраст

более 65 лет, мужской пол, сахарный диабет, связанные с атеросклерозом сердечно-сосудистые заболевания были определены в ряде исследований как факторы риска летального исхода у больных COVID-19 [1, 2].

В Российской Федерации одновременно с развитием пандемии COVID-19 на период июля 2020 года было отмечено статистически значимое расхождение фактической заболеваемости внебольничной пневмонией от прогнозируемой более чем на 500 %. Пневмония диагностировалась не менее чем в 50% случаев летальных исходов, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2 [3, 4].

В настоящее время сформировалось понимание пневмонии, ассоциированной с COVID-19, как заболевания, в котором ключевую роль играют микроангиопатии, обусловленные как нарушением функционирования гликокаликса, так и прямым повреждением SARS-CoV-2 эндотелия сосудов с развитием характерных для вирусного поражения легких процессов ингибирования внутрисосудистого и экстравазального фибринолиза, тромбообразования в сосудах микроциркуляторного русла, нарушения репарации бронхиолоальвеолярного эпителия, а также венозных тромбоэмболических осложнений и артериальных тромбозов у части больных [5, 6]. Указанные механизмы повреждения паренхимы легких ведут к замедлению восстановления морфологических структур нижних дыхательных путей, к необратимым изменениям в виде фиброзирующих процессов в части случаев неблагоприятных исходов пневмонии у больных COVID-19. Среди биологических маркеров коагулопатий, выявляемых у госпитализированных больных с пневмонией, обусловленной COVID-19, установлена роль дефицита фолата, сывороточного гомоцистеина и витамина B12 как предикторов тяжелого течения, рисков госпитализации в отделение интенсивной терапии и летального исхода заболевания [7, 8].

Основная роль фолата связана с его участием как кофактора в одноуглеродном пути метаболизма [9, 10]. Одна из природных форм фолата, цикл промышленного синтеза которой был разработан в 1945 году, получила название фолиевой кислоты. При попадании в организм человека фолиевая кислота восстанавливается при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в 5-метилтетрагидрофолат (5-MTHF). Обмен фолатов является источником метильных групп (-CH₃), которые переносятся в цикле одноуглеродного метаболизма от молекул-доноров, участвуя в процессах метилирования нуклеотидов, белков, пуринов и других соединений. Нарушения этих фундаментальных внутриклеточных механизмов приводят к посттрансляционным и эпигенетическим изменениям, дисбалансу между образованием непротеиногенной аминокислоты гомоцистеина и продуктов ее метаболизма в цикле транссульфурации – антиоксиданта глутатиона и газотрансмиттера сероводорода [10, 11]. Увеличение концентрации гомо-

цистеина в сыворотке крови тесно коррелирует с показателями нарушения фолатного обмена, одной из причин которого является недостаточное поступление фолата и кофакторов его метаболизма в клетки. Гомоцистеин обладает прямым токсическим влиянием на эндотелий сосудов и систему гемостаза, играя важную роль в развитии коагулопатии с угнетением фибринолитических и антикоагулянтных механизмов [12].

В последние годы получила обоснование гипотеза о вовлечении коронавируса SARS-CoV-2 в перенос метильных групп для эпигенетического регулирования вирусной РНК, которое он может осуществлять с помощью своего неструктурного протеина 14 (NSP14), представляющего собой гуанин-N7-метилтрансферазу и имеющего мотив связывания с S-аденозил-метионином (SAM) – основным переносчиком метильных групп в фолатном цикле [13, 14]. Эта гипотеза подтверждается данными метаболомного анализа инфицированных SARS-CoV-2 клеток на моделях *in vivo*, в частности, обнаруженным накоплением промежуточных продуктов синтеза пурина *de novo*, истощением пула глюкозы и фолата в инфицированных клетках, указывающим на их потребление.

Дефицит фолиевой кислоты оценивается как наиболее распространенный дефицит витаминов в мире, наблюдается в среднем у 10% населения, часто сочетается с дефицитом витамина B12 [10, 15]. Недостаточность этих витаминов и ассоциированные метаболические нарушения наиболее часто наблюдаются у пожилых людей, больных сахарным диабетом и хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также у женщин репродуктивного возраста, достигая 40% и более в ряде стран.

В доступной нам литературе выявлено крайне ограниченное количество публикаций, посвященных эффективности методов коррекции нарушений фолатного метаболизма путем дополнительной микронутриентной терапии у больных пневмонией, обусловленной COVID-19.

Цель – оценить клиническую эффективность и влияние на уровень сывороточного гомоцистеина применения комбинации фолиевой кислоты с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом в комплексном лечении пневмонии у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы исследования

В открытое проспективное сравнительное исследование, проведенное в период с июля 2021 года по апрель 2023 года, было включено 75 больных пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19. Критериями включения в исследование явились: возраст пациентов 18 лет и старше; диагноз пневмонии, обусловленной COVID-19, установленный на основании определения РНК коронавируса SARS-CoV-2 молекулярно-генетическим методом в верхних дыхательных путях и симптомов вовлечения в инфек-

ционное заболевание паренхимы легких по данным компьютерной томографии (КТ); госпитализация в инфекционное отделение; предоставление информированного согласия пациента на участие в исследовании. Основными критериями исключения из исследования были: наличие на момент госпитализации критического состояния пациента, включая потребность в механической вентиляции легких или высокопоточной назальной кислородотерапии, полиорганную недостаточность; имеющиеся у больного противопоказания к применению фолиевой кислоты, цианокобаламина или пиридоксина гидрохлорида в соответствии с утвержденными инструкциями по применению этих лекарственных средств; применение других витаминов группы В или витаминов А, Е, С; участие пациента в другом клиническом исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 03.07.2020). В основную группу были включены 28 больных, предоставивших согласие на дополнительную терапию. В группу сравнения вошли 47 пациентов, не предоставивших согласие на дополнительную терапию фолиевой кислотой в комбинации с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом. С целью определения референсных значений лабораторных показателей в специальных лабораторных исследованиях была создана контрольная группа из 10 здоровых людей: мужчин – 4 человека (40,0%), женщин – 6 человек (60,0%); возраст добровольцев составил $31,2 \pm 6,4$ лет.

Синдром дыхательной недостаточности (ДН) устанавливался на основании снижения сатурации артериальной крови $SpO_2 < 94\%$ по данным пульсоксиметрии; при $SpO_2 < 90\%$ проводился анализ газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови [16]. Сердечная недостаточность (СН) диагностировалась на основании рекомендации Европейского общества кардиологов 2021 года [17]. Критерии метаболического синдрома определялись на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов 2019 года [18]. КТ легких была проведена всем пациентам, включенным в исследование, в период, непосредственно предшествующий госпитализации или в первые сутки стационарного лечения, оценка ее производилась сразу после выполнения исследования с применением метода стадирования тяжести вирусной пневмонии при COVID-19 по «эмпирической» визуальной шкале КТ 0–4 [19].

Для оценки тяжести состояния пациентов при постфактум анализе было проведено определение степени тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 в соответствии с критериями временных методических рекомендаций, версии 18 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекционной болезни

(COVID-19)». Для определения тяжести состояния больных до и после лечения использовались интегральные показатели оценок валидированных в Российской Федерации версий шкал NEWS, qSOFA, 4C Mortality, порядковой шкалы ВОЗ, продемонстрировавших высокую прогностическую точность у больных COVID-19 и рекомендуемых для оценки клинических исходов [20–22].

Группы больных были сопоставимы по полу и частоте встречаемости дыхательной недостаточности (табл.1). В основной группе преобладали больные в возрасте старше 65 лет, в группе сравнения доля пациентов этой возрастной категории была ниже. В основной группе наблюдался более высокий удельный вес пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), диагностированной до госпитализации по поводу коронавирусной инфекции хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС). Отсутствовали различия между группами больных по частоте встречаемости ожирения, метаболического синдрома, хронических неинфекционных заболеваний, включая гипертоническую болезнь, бронхолегочные заболевания и сахарный диабет. Изучаемые группы больных были сопоставимы по объему вовлечения паренхимы легких, определенному полуколичественным методом по данным КТ.

Обе группы пациентов получали стандартную терапию препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации, в соответствии с актуальными версиями временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19)», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации, версиями с 11-ой от 07.05.2021 по 17-ую от 14.12.2022. При сравнении этиотропной терапии в изучаемых группах было установлено, что больных, получавших препараты с противовирусной активностью, в основной группе было 26 человек (92,9%); в группе сравнения их удельный вес был ниже – 30 человек (63,8%; $p=0,012$). Моноклональные антитела, специфичные для рецептор-связывающего домена белка S коронавируса SARS-CoV-2, у включенных в исследование больных не применялись. В основной группе и группе сравнения удельный вес пациентов, которым была проведена вакцинация против COVID-19 до развития этого заболевания, были одинаково низкими, соответственно 5 человек (17,9%) и 7 человек (14,9%; $p = 0,754$). Антибактериальную терапию получали 20 человек (71,4%) в основной группе и 30 человек (63,8%; $p = 0,673$) в группе сравнения.

Системные глюкокортикостероиды (СГКС) применялись у 10 человек (35,7%) в основной группе и 40 человек (85,1%; $p < 0,001$) в группе сравнения, в том числе у пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19, получавших длительную кислородотерапию – у 7 из 11 человек (63,6%) в основной группе и у 22 из 24 человек (91,7%) в группе сравнения ($p =$

0,063). Препараты с антагонистической активностью по отношению к интерлейкину 6 получали 3 человека (10,7%) в основной группе и 19 человек (40,4%; $p = 0,013$) в группе сравнения, в том числе эти лекарственные средства применялись у пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 – 2 из 11 (18,2%) в основной группе и 6 из 24 (25,0%; $p = 1,0$) в группе сравнения, у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 –

1 из 17 (5,9%) в основной группе и 13 из 23 (56,5%; $p = 0,003$) в группе сравнения. Ингибиторы янус-киназ – у 1 человека (3,4%) в основной группе и 2 человека (4,3%; $p = 1,0$) в группе сравнения. Антикоагулянтная терапия с применением нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов проводилась в обеих исследуемых группах у всех больных.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Группа больных				P
	основная (n = 28)		сравнения (n = 47)		
	абс. число	%	абс. число	%	
<i>Пол:</i>					
мужской	15	53,6	22	46,8	=0,743
женский	13	46,4	25	53,2	=0,743
<i>Возраст:</i>					
18-65 лет	4	14,3	24	51,1	=0,003
>65 лет	24	85,7	23	48,9	=0,003
<i>Ожирение:</i>					
I степень (ИМТ 30,0–34,9 кг/м ²)	8	28,6	11	23,4	=0,823
II степень (ИМТ 35,0–39,9 кг/м ²)	5	17,9	4	8,5	=0,281
III степень (ИМТ ≥ 40,0 кг/м ²)	1	3,6	3	6,4	=1,000
Всего:	14	50,0	18	38,3	=0,453
<i>Метаболический синдром</i>	13	46,4	12	25,5	=0,109
<i>Степень тяжести инфекции COVID-19:</i>					
среднетяжелая	17	60,7	23	48,9	=0,453
тяжелая	11	39,3	24	51,1	=0,453
<i>Дыхательная недостаточность I типа:</i>					
в т.ч. I степень гипоксемии (SaO ₂ ≥ 90% и ≤ 93%)	5	17,9	12	25,5	=0,629
II степени гипоксемии (SaO ₂ ≥ 75% и < 90%)	6	21,4	12	25,5	=0,902
Всего:	11	39,3	24	51,1	=0,453
<i>Сопутствующие заболевания и синдромы:</i>					
артериальная гипертония	24	85,7	31	66,0	=0,109
хроническая ишемическая болезнь сердца	7	25,0	3	6,4	=0,034
сахарный диабет второго типа	9	32,1	7	14,9	=0,141
хроническая болезнь почек (стадии C1–C3b)	21	75,0	27	57,4	=0,199
хроническая сердечная недостаточность	19	67,9	10	21,3	<0,001
хроническая обструктивная болезнь легких	2	7,1	3	6,4	=1,000
хронические цереброваскулярные заболевания	5	17,9	7	14,9	=0,754
Всего пациентов:	27	96,4	44	93,6	=1,000
<i>Индекс коморбидности Charlson:</i>					
1 балл	13	46,4	12	25,5	=0,109
2 балла	5	17,9	5	10,6	=0,486
≥ 3 балла	3	10,7	0	0	=0,049
<i>Объем вовлечения паренхимы легких по данным полуколичественной оценки КТ:</i>					
КТ-1 (минимальный, 5-25%)	17	60,7	34	72,3	=0,431
КТ-2 (средний, 25-49%)	9	32,1	11	23,4	=0,577
КТ-3 (большой, 50-74%)	2	7,1	2	4,3	=0,626

Дополнительная терапия микронутриентами, направленная на коррекцию нарушений фолатного метаболизма, проводилась в основной группе больных и была представлена курсовым применением в течение 10 дней комбинированного препарата для перорального приема, включающего в составе 1 таблетки фолиевую кислоту 5 мг, пиридоксина гидрохлорид (витамин В6) 4 мг и цианокобаламин (витамин В12) 6 мкг по 2 таблетки 3 раза в день. Дополнительно на период перорального применения указанного комбинированного препарата назначался цианокобаламин для внутримышечных инъекций по 500 мкг один раз в день.

В исследовании применялись методы клинической лабораторной диагностики, включая определение количества эритроцитов и эритроцитарных показателей (гемоглобина, гематокрита, среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), среднего размера эритроцитов (MCV), индекса гетерогенности эритроцитов по объёму (RDW-CV)), содержания лейкоцитов и их субпопуляций, количества тромбоцитов в периферической крови. Исследования проводились в автоматическом режиме на гематологическом анализаторе «BC-5800» (Mindray, КНР).

При проведении специальных лабораторных исследований анализировалась динамика показателей системного воспаления, включая сывороточное содержание С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Определялись триглицериды, фракции холестерина: холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Оценка концентрации СРБ, ЛДГ, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП в сыворотке крови проводилось с использованием набора реагентов для модулей биохимических компании Roche (ФРГ) на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas с 311 (Hitachi, Япония). Определение концентрации ферритина в сыворотке крови проводилось с использованием набора реагентов для модулей компании Roche на автоматическом иммунологическом анализаторе Cobas E 411 (Hitachi, Япония). Определение сывороточного содержания гомоцистеина проводилось методом иммунохимического анализа с использованием набора реагентов «Architect Homocysteine» (Abbott GmbH & Co. KG, Германия). Исследование всех биохимических аналитов выполнялось в соответствии с соответствующими инструкциями производителей наборов реагентов. Определение полиморфных маркеров генов белков – участников фолатного и одноуглеродного метаболизма проводилось с применением метода амплификации нуклеиновых кислот с помощью наборов реагентов «Проба Рапид-Генетика» («ДНК-Технология», Россия). Определялись однонуклеотидные полиморфизмы 677C>T и 1298A>C гена MTHFR, 2756A>G гена метионинсинтазы (MTR), 66A>G гена метионинсинтазы редуктазы (MTRR).

Для оценки длительности периода элиминации коронавируса из дыхательных путей пациента в период от начала госпитализации до выписки из стационара проводилось определение РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки с применением методов полимеразной цепной реакции в реальном времени в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 198н и методическими рекомендациями МРЗ.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», утвержденным Главным санитарным врачом Российской Федерации 30.03.2020. Исследования выполнялись в соответствии с инструкциями производителей тест-системы производства компаний «Вектор-Бест» (Россия) и «ДНК-Технология» (Россия).

Компьютерная томография (КТ) легких выполнялась на сканерах 64-детекторном Agvilion 64 (Toshiba, Япония) и 16-детекторном Bright Speed Elite 16 (GE, США) в множественных плоскостях при соблюдении следующих протоколов исследования: напряжение 120 кВ, сила тока 100 мА с автоматической модуляцией тока трубки. На томографе Agvilion 64 толщина среза была 1 мм, применялось электронное окно с уровнем (WL) -500 HU, шириной (WW) 1500. При применении томографа Bright Speed Elite 16 шаг сканирования был 2,5 мм, с последующей реконструкцией по 1,25 мм, WL -550 HU, WW 1500. КТ легких проводилась на высоте задержанного вдоха, после предварительного инструктирования пациента. Для последующего анализа проводилась постпроцессинговая обработка данных с использованием программного обеспечения Thoracic VCAR версии 16.0-2.216 для AW VolumeShare 7 от General Electric с автоматической фиксацией и расчетом объема динамических изменений на основе денситометрического анализа легочной паренхимы и дыхательных путей с помощью системы искусственного интеллекта с глубоким обучением, аккредитованной и утвержденной на основании проведенных рандомизированных многоцентровых исследований [23, 24]. Данное программное обеспечение использует каскадный принцип работы: на начальном этапе первой нейронной сетью задается диапазон пороговых значений денситометрической плотности изображений (в единицах Хаунсфилда) от -1024 до 100 HU для обнаружения паренхимы легких на аксиальных КТ-сканах, с последующей 3D реконструкцией и определением общего объема паренхимы легких. На следующем этапе, с применением второй нейрональной сети выполнялась автоматизированная сегментация легких (с размером ядра изображения в аксиальной плоскости 8 x 1,5 мм), к изображению КТ применялся фильтр Гаусса для выравнивания затухания порогового значения определения показателя легочной ткани, что исключало возможность ошибочного отображения вокселей в указанных диапазонах значений денситометрической плотности вследствие использования различных моделей томографов и отличий физико-тех-

нических условий в зависимости от конституции пациента. Для оценки объема вовлечения паренхимы легких с патологическим КТ-паттерном измерялась объемная доля вокселей с заданным диапазоном денситометрической плотности по сравнению с общим объемом паренхимы легких (в %). Размеры вокселя при использовании указанного программного обеспечения составляли 3 x 3 x 3 мкм. Для определения объема вовлечения паренхимы легких с КТ-симптомами по типу «матового стекла» задавался диапазон при денситометрическом измерении от -799HU до -650HU, с КТ-симптомами по типу консолидации паренхимы легких – от -649HU до -100HU. В рандомизированном исследовании эффективности использования программного обеспечения Thoracic VR у больных с COVID-19 была показана статистически значимая корреляция регрессионных моделей оценки пороговых значений плотности при использовании искусственного интеллекта и экспертной полуквантитативной оценки высококвалифицированных рентгенологов [24].

Проверка гипотезы о нормальном распределении статистических данных проводилась с применением теста Шапиро-Уилка. В связи с тем, что во всех случаях хотя бы в одной из сравниваемых выборок тип распределения данных отличался от нормального, статистическая оценка результатов проводилась с использованием непараметрических методов для сравнения выборочных совокупностей: применялся критерий Манна-Уитни при сравнении несвязанных выборок и критерий Вилкоксона для сравнения связанных выбо-

рок. Результаты описания выборок пациентов представлены в виде медианы и квартилей 1, 3 (Me (Q1; Q3)). Сравнение частот признаков проводилось с применением критерия χ^2 в случаях, если частота каждого признака составляла не менее 5, в остальных случаях использовался точный критерий Фишера. Для оценки влияния нескольких независимых детерминант на один параметр проводился множественный линейный регрессионный анализ, результаты оценки силы связи, специфичности и статистической значимости полученных уравнений регрессии представлялись соответственно в виде коэффициента множественной корреляции (R), коэффициента детерминации (R²), критерия Фишера (F). Проверка статистических гипотез проводилась с использованием критического уровня значимости 0,05. Для выполнения всех статистических методов оценки использовался пакет статистических программ Sigmaplot, версия 14.0 (Systat Software Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

Длительность заболевания на момент госпитализации больных была в основной группе 5,5 (3,3; 7,0) дней и в группе сравнения – 7,0 (6,0; 9,0) дней (p = 0,043). Продолжительность периода госпитализации составила в основной группе 7,0 (7,0 – 9,0) дней, в группе сравнения — 12,0 (9,0; 14,0) дней (p < 0,001). Продолжительность периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 на фоне проводимого лечения клинически значимо сокращалась в основной группе при сопоставлении с пациентами группы сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Оценка продолжительности периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей на фоне коррекции нарушений фолатного метаболизма в комплексном лечении госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19

Показатель	Группа больных		p
	основная (n = 28)	сравнения (n = 47)	
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
Продолжительность периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2, дни	6,0 (5,0; 8,0)	14,0 (11,0; 19,0)	<0,001

При оценке тяжести состояния пациентов до лечения было установлено, что больные сравниваемых групп не отличались по тяжести состояния, определенного по шкалам NEWS, qSOFA, шкале оценки тяжести состояния ВОЗ (табл. 3). При оценке состояния больных по шкале 4C Mortality установлено, что пациенты основной группы имели более высокую балльную оценку, чем в группе сравнения, указывающую на более тяжелое состояние и более высокий риск неблагоприятного исхода. После лечения у пациентов основной группы наблюдалось уменьшение тяжести состояния при оценке по всем используемым шкалам тяжести больных COVID-19; у пациентов группы

сравнения отмечалась положительная динамика при оценке тяжести только по шкалам NEWS и 4C Mortality, при этом уменьшение степени тяжести в балльной оценке по шкале 4C Mortality было менее клинически значимым, чем в основной группе больных.

Оценка динамики пневмонии по данным КТ легких проводилась в основной группе на 7,0 (6,0; 8,0) день, в группе сравнения — 11,0 (8,0; 14,0) день (p = 0,009). Использование метода количественной оценки объема вовлечения паренхимы легких по данным КТ с помощью алгоритмов применения искусственного интеллекта показало, что изучаемые группы больных, у которых были доступны для анализа материалы КТ,

имели сопоставимые показатели как общего объема вовлечения паренхимы легких, так и объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу «матового стекла», консолидации паренхимы легких до лечения (табл. 4). В основной группе после лечения достигалось уменьшение общего объема вовлечения паренхимы легких, что сопровождалось уменьшением

объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации. В группе сравнения после лечения, несмотря на более длительные сроки терапии, не наблюдалось уменьшения общего объема вовлечения паренхимы легких. Объем вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации увеличился и стал больше, чем у пациентов основной группы.

Таблица 3

Оценка влияния коррекции нарушений фолатного метаболизма в комплексном лечении на динамику интегральных показателей тяжести состояния госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19

Показатель	Оценка в баллах		
	до лечения	после лечения (на 7-10 день)	p
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	
Основная группа (n = 28)			
NEWS	3,00 (0,50; 7,00)	0,00 (0,00; 0,00) ¹	<0,001
qSOFA	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 0,00) ²	=0,021
4C Mortality	9,50 (7,25; 11,00) ³	7,50 (6,00; 9,00) ⁴	<0,001
Шкала оценки тяжести ВОЗ	3,00 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 3,00) ⁵	=0,004
Группа сравнения (n = 47)			
NEWS	4,00 (1,00; 8,00)	0,00 (0,00; 4,00)	=0,002
qSOFA	0,00 (0,00; 1,00)	0,00 (0,00; 1,00)	=0,086
4C Mortality	6,00 (4,00; 9,00)	5,00 (4,00; 7,00)	=0,011
Шкала оценки тяжести ВОЗ	3,00 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 3,00)	=0,057

Примечание: статистическая значимость отличий основной группы от группы сравнения: ¹ – p = 0,021; ² – p = 0,032; ³ – p ≤ 0,001; ⁴ – p = 0,023; ⁵ – p = 0,009.

Таблица 4

Оценка влияния коррекции нарушений фолатного метаболизма в комплексном лечении госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19, на динамику объема вовлечения и патологических паттернов изменений паренхимы легких по данным компьютерной томографии

Денситометрические изменения паренхимы легких	Объем вовлечения паренхимы легких по данным КТ легких (%)		
	до лечения	после лечения	p
	Me (Q1-Q3)	Me (Q1-Q3)	
Основная группа (n = 16)			
Общий объем	32,0 (19,8-73,0)	26,5 (11,8-50,8)	=0,035
По типу «матового стекла»	25,0 (0,5-38,5)	18,0 (0,0-37,0)	=0,414
По типу консолидации	9,0 (0,0-37,3)	2,0 (0,0-17,0) ¹	=0,027
Группа сравнения (n = 19)			
Общий объем	32,0 (23,0-34,0)	30,0 (17,0-43,0)	=0,953
По типу «матового стекла»	19,0 (14,0-25,0)	18,0 (6,0-24,0)	=0,378
По типу консолидации	9,0 (0,0-15,0)	14,0 (9,0-9,0)	=0,002

Примечание: статистическая значимость отличий основной группы от группы сравнения: ¹ – p = 0,028.

Указанные клинические и КТ исходы заболевания сопровождались снижением концентрации СРБ в сыворотке крови в обеих группах больных (табл. 5). При этом уровень сывороточного гомоцистеина снижался только в основной группе, что сочеталось с уменьшением концентрации ЛПНП. Уровни ферритина, ЛДГ,

триглицеридов в основной группе пациентов за период госпитального лечения не претерпевали динамических изменений. В группе сравнения отмечалось возрастание концентрации ферритина и триглицеридов в сыворотке крови больных.

Таблица 5

Показатели дисфункции эндотелия сосудов и воспаления на фоне лечения больных пневмонией, обусловленной коронавирусной инфекцией COVID-19

Показатель	Контрольная группа (n = 10) Me (Q1; Q3)	Группа больных		p
		до лечения Me (Q1; Q3)	после лечения Me (Q1; Q3)	
Основная группа (n = 24)				
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,73 (7,35; 10,59)	10,50 (8,27; 12,81) ³	7,88 (5,84; 9,51) ⁵	<0,001
ЛДГ, Ед/л	167,5 (153,0; 195,3)	218,5 (197,5; 279,8) ²	208,0 (165,3; 266,0)	=0,104
СРБ, мг/л	0,95 (0,38; 2,93)	29,30 (16,93; 65,10) ¹	11,25 (3,85; 15,78) ¹	<0,001
Ферритин, мкг/л	26,31 (16,05; 70,30)	169,01 (77,14; 364,49) ^{1,5}	129,91 (95,10; 350,81) ^{1,4}	=0,623
Триглицериды, ммоль/л	1,42 (1,09; 1,93)	1,31 (1,04; 1,72)	1,40 (1,10; 1,82) ⁵	=0,384
ЛПНП, ммоль/л	2,50 (2,05; 3,05)	2,35 (1,80; 2,98)	1,90 (1,33; 2,28) ^{3,6}	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,15; 1,63)	1,10 (0,90; 1,38)	1,00 (0,90; 1,20) ³	=0,049
Группа сравнения (n = 32)				
Гомоцистеин, мкмоль/л	8,73 (7,35; 10,59)	10,07 (8,25; 12,28) ³	9,80 (8,30; 11,78) ³	=0,510
ЛДГ, Ед/л	167,5 (153,0; 195,3)	244,0 (192,5; 331,5) ¹	238,00 (193,0; 342,0) ²	=0,207
СРБ, мг/л	0,95 (0,38; 2,93)	19,60 (6,10; 72,90) ¹	5,00 (1,80; 12,20) ³	<0,001
Ферритин, мкг/л	26,31 (16,05; 70,30)	391,86 (205,35; 560,60) ¹	530,48 (262,90; 935,60) ¹	=0,016
Триглицериды, ммоль/л	1,42 (1,09; 1,93)	1,31 (1,11; 1,66)	2,59 (1,41; 3,01) ³	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,50 (2,05; 3,05)	2,00 (1,60; 2,60)	2,20 (1,60; 3,00)	=0,168
ЛПВП, ммоль/л	1,30 (1,15; 1,63)	1,00 (0,90; 1,30) ³	1,00 (0,80; 1,30) ³	=0,584

Примечание: статистическая значимость различий с контрольной группой: ¹ – p < 0,001; ² – p < 0,01; ³ – p < 0,05. Статистическая значимость различий с группой сравнения: ⁴ – p < 0,001; ⁵ – p < 0,01; ⁶ – p < 0,05.

Для анализа факторов, влияющих на элиминацию коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей, была построена модель множественного линейного регрессионного анализа (табл. 6). Наиболее выраженное влияние на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 оказывали применение комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида (коэффициент регрессии β -8,648 ± 1,781; p < 0,001), уровень ЛДГ до лечения (коэффициент регрессии β 0,0235 ± 0,00857; p = 0,008) и возраст пациента (коэффициент регрессии β 0,167 ± 0,0608; p = 0,008). В комплексе с такими факторами, как гетеро-

зиготное носительство редкого аллеля С в однонуклеотидном полиморфизме 677С>Т гена MTHFR, противовирусная и противовоспалительная терапия, сывороточные уровни до лечения СРБ, липопротеинов низкой и высокой плотности, а также сопутствующими заболеваниями (артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа), модель демонстрировала умеренную силу причинно-следственной связи с изучаемым исходом (коэффициент множественной корреляции R = 0,707), обуславливала 50,0% вариабельности периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей (коэффициент детерминации R² = 0,500; p < 0,001).

Таблица 6

Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки факторов, влияющих на сокращение периода элиминации РНК SARS-CoV-2 из дыхательных путей у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19

Характеристика/показатель	$\beta \pm m$	p
Комбинация фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида	$-8,648 \pm 1,781$	<0,001
Противовирусная терапия	$-1,677 \pm 1,546$	=0,282
Противовоспалительная терапия	$-0,966 \pm 1,710$	=0,574
СРБ до лечения, мг/л	$-0,00481 \pm 0,00942$	=0,611
ЛДГ до лечения, ед/л	$0,0235 \pm 0,00857$	=0,008
ЛПНП до лечения, ммоль/л	$1,239 \pm 0,935$	=0,190
ЛПВП до лечения, ммоль/л	$-2,068 \pm 1,827$	=0,262
Артериальная гипертензия	$-1,181 \pm 1,608$	=0,466
Сахарный диабет 2 типа	$-1,003 \pm 1,572$	=0,526
Возраст, лет	$0,167 \pm 0,0608$	=0,008
МТНFR 667, гетерозигота	$1,848 \pm 1,487$	=0,219
Constant	$0,482 \pm 5,702$	=0,933
R = 0,707; R ² = 0,500; F = 5,535; p = <0,001		

Модель множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния комплекса независимых факторов объем вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации паренхимы легких при достижении госпитальных исходов показала, что применение фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в изучаемых комбинации и режиме терапии оказывало наиболее выраженное влияние на уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации легочной паренхимы после лечения (коэффициент регрессии $\beta - 13,108 \pm 4,928$; $p = 0,014$) (табл. 7). Статистически значимое влияние в качестве детерминанты этого исхода установлено также для уровня гомоцистеина до лечения (коэффициент регрессии $\beta - 1,688 \pm 0,805$; $p = 0,047$). В комплексе с другими факторами, включающими противовирусную терапию, сывороточные уровни до лечения СРБ, ферритина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности, МСН, сопутствующими артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью, данная микронутриентная терапия продемонстрировала умеренную силу причинно-следственной связи с изучаемым исходом (коэффициента множественной корреляции $R = 0,722$), обуславливала 52,2% вариабельности объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации паренхимы легких (коэффициент детерминации $R^2 = 0,522$; $p = 0,046$).

Прогностическое значение показателя сывороточного гомоцистеина подтверждалось в ряде проспективных наблюдательных исследований. I.K. Sagı и соавт. (2023) и А.Н. Shawkat и соавт. (2023), независимо друг от друга, определили высокую прогностическую точность значения этого показателя для прогнозирования госпитализации в отделение интенсивной терапии взрослых пациентов с COVID-19 при построении модели ROC-анализа (соответственно $AUC = 0,729$ и $AUC = 0,854$) [25, 26]. В поперечном одномоментном исследовании А. D’Alessandro и соавт. (2023) у взрослых больных COVID-19 уровень гомоцистеина в группе с летальными исходами был выше, чем у взрослых выживших пациентов, соответственно (Me (IQR)) 15 (9) мкмоль/л против 12 (11) мкмоль/л ($p < 0,05$) [27]. В систематическом обзоре G. Carrene и соавт. (2022) указано, что увеличение уровня сывороточного гомоцистеина на момент госпитализации является предиктором повышенных рисков летального исхода, тяжелого течения заболевания, госпитализации в отделение интенсивной терапии, прогрессирования симптомов вовлечения паренхимы легких по данным КТ у больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [28]. В экспериментальных исследованиях *in vivo* установлены механизмы влияния нарушений фолатного и одноуглеродного механизма на воспаление, окислительный стресс, метаболизм липидов и эндотелиопатии [9, 29, 30].

Таблица 7

Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки факторов, влияющих на уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации после лечения госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19

Характеристика/показатель	$\beta \pm m$	p
Комбинация фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида	-13,108 ± 4,928	=0,014
Гомоцистеин, мкмоль/л	-1,688 ± 0,805	=0,047
Противовирусная терапия	5,633 ± 4,671	=0,240
СРБ до лечения, мг/л	-0,0372 ± 0,0226	=0,114
Ферритин до лечения, ед/л	-0,00260 ± 0,00625	=0,681
МСН до лечения, пг	1,165 ± 1,023	=0,267
ЛПНП до лечения, ммоль/л	-4,608 ± 2,923	=0,129
ЛПВП до лечения, ммоль/л	6,286 ± 4,757	=0,199
Триглицериды до лечения, ммоль/л	6,109 ± 4,109	=0,151
Артериальная гипертензия	-12,004 ± 6,242	=0,067
Хроническая сердечная недостаточность	8,331 ± 5,450	=0,140
Constant	-11,049 ± 23,896	=0,648
R = 0,722; R ² = 0,522; F = 2,281; p = 0,046		

Бойко А.Н. и соавт. (2020) в сравнительном контролируемом клиническом исследовании установили, что применение комбинированной терапии фолиевой кислотой, цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом в комплексном лечении больных COVID-19 связано с более низкой концентрацией D-димеров на 10-й день терапии в основной группе при сопоставлении с группой сравнения, соответственно 209,7 нг/мл против 284,2 нг/мл ($p < 0,05$) при отсутствии различий по этому показателю до начала терапии, а также с сокращением периода повышения температуры тела [31]. В этом исследовании анализировались больные с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, госпитализированные в среднем на третий день заболевания. Ни один из пациентов не получал терапию системными глюкокортикостероидами (ГКС), другими препаратами с установленной противовоспалительной или противовирусной активностью при коронавирусной инфекции COVID-19.

В нашем исследовании впервые был проведен многосторонний анализ клинической эффективности дополнительного применения комбинации фолиевой кислоты и витаминов группы В, являющихся кофакторами фолатного метаболизма, во взаимосвязи с фенотипическим маркером нарушений фолатного и одноуглеродного метаболизма, сывороточным гомоцистеином, и генетическими факторами риска дисбаланса гомоцистеина, полиморфными маркерами генов белков – участников фолатного метаболизма (MTHFR, MTR, MTRR).

Ограничением настоящего исследования явился длительный период включения пациентов в исследование, происходивший на фоне появления новых мутирующих линий коронавируса в популяции российских пациентов. Видовая изменчивость коронавируса, по данным наблюдательных исследований, может оказывать влияние на поствакцинальный иммунитет, значительную вариабельность эффектов противовирусной терапии. В целом, противовирусные препараты продемонстрировали более высокую действенность при назначении на ранней стадии течения COVID-19 (в первые 5-7 дней заболевания), преимущественно на амбулаторном этапе лечения. Применение ряда результативных противовирусных лекарственных средств, в частности, нирматрелвира/ритонавира, молнупиравира, было связано с ускорением клиренса коронавируса из верхних дыхательных путей, снижением рисков госпитализации и тяжелого течения заболевания [32, 33]. В настоящее исследование были включены только госпитализированные больные с COVID-19, в том числе, с сопоставимым удельным весом форм тяжелого течения заболевания. У данной категории больных эффективность противовирусной терапии в настоящее время остается ограниченной.

По данным рандомизированных контролируемых клинических исследований, терапия системными ГКС у больных с тяжелым течением COVID-19, нуждавшихся в кислородотерапии или механической вентиляции легких, ассоциировалась со снижением

28-дневной летальности [34]. Сопоставимость по частоте применения в комплексном лечении системных ГКС между пациентами с тяжелой степенью тяжести COVID-19 в сравниваемых группах позволяет сделать вывод об отсутствии клинически значимых различий между группами по применению системных ГКС, способных повлиять на оценку результатов исследования.

Таким образом, среди различий между сравниваемыми группами больных, имеющих потенциальное влияние на исходы заболевания, необходимо выделить более высокие риски неблагоприятных исходов у пациентов основной группы в связи с более старшим возрастом и высокой оценкой показателя коморбидности при сопоставлении с группой сравнения; меньшей частотой применения препаратов с активностью, направленной против интерлейкина 6, у пациентов основной группы со средней степенью тяжести COVID-19 при сопоставлении с аналогичной категорией больных в группе сравнения.

Одним из важнейших критериев эффективности лечения инфекционного заболевания COVID-19 считается продолжительность периода элиминации SARS-CoV-2 [35, 36]. Длительное персистирование коронавируса в организме инфицированных людей ассоциируется с риском развития резистентности к противовирусной терапии, эволюцией возбудителя COVID-19, увеличением скорости передачи вируса в человеческой популяции. Модель множественного линейного регрессионного анализа, построенная на основе полученных в исследовании данных, продемонстрировала у госпитализированных больных пневмонией, обусловленной COVID-19, наиболее высокое влияние на сокращение периода нейтрализации РНК SARS-CoV-2 применения комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида, а также возраста и уровня ЛДГ – одного из биологических маркеров тяжести COVID-19. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными других авторов. В наблюдательных клинических исследованиях показано, что длительность периода элиминации РНК коронавируса SARS-CoV-2 из дыхательных путей обусловлена состоянием иммунной системы пациента, тяжестью заболевания, объемом вовлечения паренхимы легких по данным КТ, эффективностью ранней противовирусной терапии, а также нарушением обмена веществ [35, 36].

Компьютерная томография легких является важным инструментом оценки исходов на этапе реконвалесценции у больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [37–39]. Объем вовлечения паренхимы легких и продолжительность сохраняющихся КТ-симптомов имеют более высокую прогностическую ценность у этой категории пациентов. Причем развитие симптома консолидации паренхимы легких описывается как один из вариантов динамики КТ-симптомов, индикаторный для фазы прогрессирования легочного фиброза и обуславливающий в период острой фазы заболевания

повышенные риски механической вентиляции легких, а при положительной клинико-лабораторной динамике – удлинение сроков обратного развития пневмонии. В настоящем исследовании динамика вовлечения паренхимы легких с КТ-паттерном консолидации легочной паренхимы оценивалась в изучаемых группах больных после лечения, сопровождавшегося улучшением состояния пациентов обеих групп по большинству шкал оценки тяжести COVID-19, снижением сывороточной концентрации СРБ, что указывало на оценку госпитальных исходов пневмонии в период ее обратного развития. Бактериальные осложнения инфекции COVID-19 в изучаемых группах больных исключались с учетом общих клинических исследований и результатов визуального анализа симптомов заболеваний нижних дыхательных путей по данным КТ легких квалифицированным врачом-рентгенологом. Учитывая отсутствие иных установленных причин развития симптома консолидации легочной паренхимы у пациентов с пневмонией, обусловленной COVID-19, результаты оценки данного КТ-паттерна после лечения мы рассматривали как фактор риска удлинения сроков обратного развития пневмонии.

Выводы

1. Применение комбинации фолиевой кислоты с цианокобаламином и пиридоксина гидрохлоридом в комплексном лечении пневмонии, обусловленной COVID-19, ассоциируется со снижением сывороточной концентрации гомоцистеина, что, по нашему мнению, указывает на корректирующее влияние использованного режима применения фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида на фолатный метаболизм у больных COVID-19.

2. Применение комбинации фолиевой кислоты, цианокобаламина и пиридоксина гидрохлорида в комплексном лечении больных COVID-19 с пневмонией позволяет достигнуть сокращения периода элиминации коронавируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей, более выраженного уменьшения степени тяжести заболевания при оценке по шкалам 4C-Mortality и qSOFA по сравнению со стандартной терапией без дополнительного применения указанных микронутриентов, а также оказывает независимое влияние на уменьшение объема вовлечения паренхимы легких с изменениями по типу консолидации легочной паренхимы по данным компьютерной томографии.

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. Kouček M., Aghakhani K., Memarian A. Demographic study of patients' mortality rate before and after the COVID-19 outbreak: a cross-sectional study // Health Sci. Rep. 2024. Vol.7, Iss.2. Article number:e1845. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1845>
2. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Elfimova A.R., Deviatkin A.A., Dedov I.I., Mokrysheva N.G. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. Vol.13. Article number:909874. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
3. Жигарловский Б.А., Никитюк Н.Ф., Поступайло В.Б., Горяев А.А., Белов Е.В., Носов Н.Ю., Кармишин А.М., Круглов А.А., Борисевич И.В. Проявления Эпидемического процесса внебольничной пневмонии в период эпидемии COVID-19 на территории Российской Федерации // Медицина экстремальных ситуаций. 2021. Т.23, №1. С.18–23. <https://doi.org/10.47183/mes.2021.004>
4. Hammer M.M., Sodickson A.D., Marshall A.D., Faust J.S. Prevalence of pneumonia among patients who died with COVID-19 infection in ancestral versus Omicron variant eras // Acad. Radiol. 2024. Vol.31, Iss.1. P.1–6. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.05.008>
5. D'Agnillo F., Walters K.A., Xiao Y., Sheng Z.M., Scherler K., Park J., Gygli S., Rosas L.A., Sadtler K., Kalish H., Blatti C.A. 3rd, Zhu R., Gatzke L., Bushell C., Memoli M.J., O'Day S.J., Fischer T.D., Hammond T.C., Lee R.C., Cash J.C., Powers M.E., O'Keefe G.E., Butnor K.J., Rapkiewicz A.V., Travis W.D., Layne S.P., Kash J.C., Taubenberger J.K. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19 // Sci. Transl. Med. 2021. Vol.13, Iss.620. Article number:eabj7790. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7790>
6. He S., Blombäck M., Wallén H. COVID-19: not a thrombotic disease but a thromboinflammatory disease // Ups. J. Med. Sci. 2024. Vol.129. <https://doi.org/10.48101/ujms.v129.9863>
7. Ulloque-Badaracco J.R., Al-Kassab-Córdova A., Alarcon-Braga E.A., Hernandez-Bustamante E.A., Huayta-Cortez M.A., Cabrera-Guzmán J.C., Robles-Valcarcel P., Benites-Zapata V.A. Association of vitamin B12, folate, and homocysteine with COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis // SAGE Open Med. 2024. Vol.12. Article number:20503121241253957. <https://doi.org/10.1177/20503121241253957>
8. Цеймах И.Я., Богачев Д.Е., Шемякина И.С., Кореновский Ю.В., Мальченко Т.Д., Цеймах М.Е. Применение фолиевой кислоты для коррекции нарушений фолатного метаболизма при респираторных заболеваниях (систематический обзор) // Медицинский альянс. 2024. Т.12, №1. С.19–33. <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-1-19-33>
9. Вохмянина Н.В., Гайковая Л.Б., Евтеева Д.А., Власов Ю.А. Гомоцистеин как предиктор тяжести течения коронавирусной инфекции: биохимическое обоснование // Лабораторная служба. 2022. Т.11, №1. С.43–50. <https://doi.org/10.17116/labs20221101143>
10. Shulpekova Y., Nechaev V., Kardasheva S., Sedova A., Kurbatova A., Bueverova E., Kopylov A., Malsagova K., Dlamini J.C., Ivashkin V. The concept of folic acid in health and disease // Molecules. 2021. Vol.26, Iss.12. Article number:3731. <https://doi.org/10.3390/molecules26123731>
11. Yang Q., He G.W. Imbalance of homocysteine and H2S: significance, mechanisms, and therapeutic promise in vascular injury // Oxid. Med. Cell. Longev. 2019. Vol.2019. Article number:7629673. <https://doi.org/10.1155/2019/7629673>
12. Perla-Kaján J., Twardowski T., Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans // Amino Acids. 2007. Vol.32, Iss.4. P.561–572. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0432-9>
13. Bouvet M., Debarnot C., Imbert I., Selisko B., Snijder E.J., Canard B., Decroly E. In vitro reconstitution of SARS-coronavirus mRNA cap methylation // PLoS Pathog. 2010. Vol.6, Iss.4. Article number:e1000863. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000863>. Erratum in: PLoS Pathog. 2010. Vol.6, Iss.5. <https://doi.org/10.1371/annotation/a0dde376-2eb1-4ce3-8887-d29f5ba6f162>
14. Chen P., Wu M., He Y., Jiang B., He M.L. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection // Signal Transduct. Target. Ther. 2023. Vol.8, Iss.1. Article number:237. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01510-8>
15. Meisel E., Efros O., Bleier J., Beit Halevi T., Segal G., Rahav G., Leibowitz A., Grossman E. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 // Nutrients. 2021. Vol.13, Iss.3. Article number:812. <https://doi.org/10.3390/nu13030812>
16. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание в 2 томах / под ред. И.Б. Заболотских, Д.Н. Проценко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. Т. 2. 544 с. ISBN: 978-5-9704-7513-3.
17. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibellund A.K. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the

diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart. J.* 2023. Vol.44, Iss.37. P.3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>. Erratum in: *Eur. Heart. J.* 2024. Vol.45, Iss.1. Article number:53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad613>

18. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur. Heart. J.* 2020. Vol.41, Iss.2. P.255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. Erratum in: *Eur. Heart. J.* 2020. Vol.41, Iss.45. Article number:4317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz828>

19. Кудрявцев Ю.С., Берегов М.М., Бердалин А.Б., Лелюк В.Г. Сравнение основных шкал оценки тяжести поражения легких при COVID-19 по данным компьютерной томографии и оценка их прогностической ценности // *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2021. Т.102, №5. С.296–303. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>

20. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекционной болезни (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023. URL: <https://edu.rosminzdrav.ru/covid-190-for-all/#cz786>

21. Dodd L.E., Follmann D., Wang J., Koenig F., Korn L.L., Schoergenhofer C., Proschan M., Hunsberger S., Bonnett T., Makowski M., Belhadi D., Wang Y., Cao B., Mentre F., Jaki T. Endpoints for randomized controlled clinical trials for COVID-19 treatments // *Clin. Trials.* 2020. Vol.17, Iss.5. P.472–482. <https://doi.org/10.1177/1740774520939938>

22. Вечорко В.И., Аверков О.В., Супонева Н.А., Пирадов М.А., Зимин А.А., Юсупова Д.Г., Зайцев А.Б., Гришин Д.В., Полехина Н.В., Наминов А.В., Ramchandani N.M., Knight S.R., Semple M.G., Harrison E.M. Валидация русскоязычной версии Шкалы оценки смертности 4С (4С Mortality Score) и прогнозирование исходов тяжелой формы COVID-19 // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2022. Т.11, №1(40). С.57–63. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-57-63>

23. Granata V., Ianniello S., Fusco R., Urraro F., Pupo D., Magliocchetti S., Albarello F., Campioni P., Cristofaro M., Di Stefano F., Fusco N., Petrone A., Schininà V., Villanacci A., Grassi F., Grassi R., Grassi R. Quantitative analysis of residual COVID-19 lung CT features: consistency among two commercial software // *J. Pers. Med.* 2021. Vol.11, Iss.11. Article number:1103. <https://doi.org/10.3390/jpm11111103>

24. Fervers P., Fervers F., Jaiswal A., Rinneburger M., Weisthoff M., Pollmann-Schweckhorst P., Kottlors J., Carolus H., Lennartz S., Maintz D., Shahzad R., Persigehl T. Assessment of COVID-19 lung involvement on computed tomography by deep-learning-, threshold-, and human reader-based approaches-an international, multi-center comparative study // *Quant. Imaging Med. Surg.* 2022. Vol.12, Iss.11. P.5156–5170. <https://doi.org/10.21037/qims-22-175>

25. Kalan Sari I., Keskin O., Seremet Keskin A., Elli Dağ H.Y., Harmandar O. Is homocysteine associated with the prognosis of COVID-19 pneumonia // *Int. J. Clin. Pract.* 2023. Vol.2023. Article number:9697871. <https://doi.org/10.1155/2023/9697871>

26. Shawkat Ahmed H., Noori S.H. The importance of serum homocysteine as a biomarker in diabetic and obese COVID-19 patients // *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* 2023. Vol.69, Iss.2. P.52–59. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.2.9>

27. D'Alessandro A., Ciavardelli D., Pastore A., Lupisella S., Cristofaro R.C., Di Felice G., Salierno R., Infante M., De Stefano A., Onetti Muda A., Morello M., Porzio O. Contribution of vitamin D3 and thiols status to the outcome of COVID-19 disease in Italian pediatric and adult patients // *Sci. Rep.* 2023. Vol.13, Iss.1. Article number:2504. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29519-7>. Erratum in: *Sci. Rep.* 2023. Vol.13, Iss.1. Article number:4378. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31323-2>

28. Carpenè G., Negrini D., Henry B.M., Montagnana M., Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review // *Diagnosis (Berl).* 2022. Vol.9, Iss.3. P.306–310. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>

29. Zhang Y., Pang Y., Xu B., Chen X., Liang S., Hu J., Luo X. Folic acid restricts SARS-CoV-2 invasion by methylating ACE2 // *Front. Microbiol.* 2022. Vol.13. Article number:980903. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.980903>

30. Najafipour R., Mohammadi D., Momeni A., Moghbelinejad S. Effect of B12 and folate deficiency in hypomethylation of angiotensin I converting enzyme 2 gene and severity of disease among the acute respiratory distress syndrome patients // *J. Clin. Lab. Anal.* 2023. Vol.37, Iss.5. Article number:e24846. <https://doi.org/10.1002/jcla.24846>

31. Бойко А.Н., Шамалов Н.А., Бойко О.В., Аринина Е.Е., Лянг О.В., Дубченко Е.А., Иванов А.В., Кубатиев А.А. Первый опыт использования препарата Ангиовит в комплексном лечении острой стадии инфекции COVID-19 // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020. Vol.12, №3. P.82–86. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-82-86>

32. Singh S., Boyd S., Schilling W.H.K., Watson J.A., Mukaka M., White N.J. The relationship between viral clearance rates and disease progression in early symptomatic COVID-19: a systematic review and meta-regression analysis // *J. Antimicrob. Chemother.* 2024. Vol.79, Iss.5. P.935–945. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae045>

33. Wongnak P., Schilling W.H.K., Jittamala P., Boyd S., Luvira V., Siripoon T., Ngamprasertchai T., Batty E.M., Singh S., Kouhathong J., Pagornrat W., Khanthagan P., Hanboonkunupakarn B., Poovorawan K., Mayxay M., Chotivanich K., Imwong M., Pukrittayakamee S., Ashley E.A., Dondorp A.M., Day N.P.J., Teixeira M.M., Piyaphanee W., Phumratana-prapin W., White N.J., Watson J.A. Temporal changes in SARS-CoV-2 clearance kinetics and the optimal design of antiviral pharmacodynamic studies: an individual patient data meta-analysis of a randomised, controlled, adaptive platform study (PLATCOV) // *Lancet Infect. Dis.* 2024. Vol.24, Iss.9. P.953–963. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00183-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00183-X)
34. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol.384, Iss.8. P.693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
35. Arfijanto M.V., Asmarawati T.P., Bramantono B., Rusli M., Rachman B.E., Mahdi B.A., Nasronudin N., Hadi U. Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding is significantly influenced by disease severity, bilateral pulmonary infiltrates, antibiotic treatment, and diabetic status: consideration for isolation period // *Pathophysiology.* 2023. Vol.30, Iss.2. P.186–198. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology30020016>
36. Elias K.M., Khan S.R., Stadler E., Schlub T.E., Cromer D., Polizzotto M.N., Kent S.J., Turner T., Davenport M.P., Khoury D.S. Viral clearance as a surrogate of clinical efficacy for COVID-19 therapies in outpatients: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Microbe.* 2024. Vol.5, Iss.5. Article number:e459-e467. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00398-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00398-1)
37. Babar M., Jamil H., Mehta N., Moutwakil A., Duong T.Q. Short- and long-term chest-CT findings after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Diagnostics (Basel).* 2024. Vol.14, Iss.6. Article number:621. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14060621>
38. Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные) // *Пульмонология.* 2020. Т.30, №5. С.658–670. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670>
39. Saeed G.A., Gaba W., Shah A., Al Helali A.A., Raidullah E., Al Ali A.B., Elghazali M., Ahmed D.Y., Al Kaabi S.G., Almazrouei S. Correlation between chest CT severity scores and the clinical parameters of adult patients with COVID-19 pneumonia // *Radiol. Res. Pract.* 2021. Vol.2021. Article number:6697677. <https://doi.org/10.1155/2021/6697677>

REFERENCES

1. Kouchek M., Aghakhani K., Memarian A. Demographic study of patients' mortality rate before and after the COVID-19 outbreak: a cross-sectional study. *Health Sci. Rep.* 2024; 7(2):e1845. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1845>
2. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Elfimova A.R., Deviatkin A.A., Dedov I.I., Mokrysheva N.G. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2022; 13:909874. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
3. Zhigarlovskiy B.A., Nikityuk N.F., Postupailo V.B., Goryaev A.A., Belov E.V., Nosov N.Yu., Karmishin A.M., Kruglov A.A., Borisevich I.V. Epidemiological characteristics of community-acquired pneumonia during the COVID-19 epidemic in the Russian Federation. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations* 2021; 23(1):18–23 (in Russian). <https://doi.org/10.47183/mes.2021.004>
4. Hammer M.M., Sodickson A.D., Marshall A.D., Faust J.S. Prevalence of pneumonia among patients who died with COVID-19 infection in ancestral versus Omicron variant eras. *Acad. Radiol.* 2024; 31(1):1–6. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2023.05.008>
5. D'Agnillo F., Walters K.A., Xiao Y., Sheng Z.M., Scherler K., Park J., Gygli S., Rosas L.A., Sadtler K., Kalish H., Blatti C.A. 3rd, Zhu R., Gatzke L., Bushell C., Memoli M.J., O'Day S.J., Fischer T.D., Hammond T.C., Lee R.C., Cash J.C., Powers M.E., O'Keefe G.E., Butnor K.J., Rapkiewicz A.V., Travis W.D., Layne S.P., Kash J.C., Taubenberger J.K. Lung epithelial and endothelial damage, loss of tissue repair, inhibition of fibrinolysis, and cellular senescence in fatal COVID-19. *Sci. Transl. Med* 2021; 13(620):eabj7790. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abj7790>
6. He S., Blombäck M., Wallén H. COVID-19: not a thrombotic disease but a thromboinflammatory disease. *Ups. J. Med. Sci.* 2024; 129. <https://doi.org/10.48101/ujms.v129.9863>
7. Ulloque-Badaracco J.R., Al-Kassab-Córdova A., Alarcon-Braga E.A., Hernandez-Bustamante E.A., Huayta-Cortez M.A., Cabrera-Guzmán J.C., Robles-Valcarcel P., Benites-Zapata V.A. Association of vitamin B12, folate, and homocysteine with COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med.* 2024; 12:20503121241253957. <https://doi.org/10.1177/20503121241253957>
8. Tseymakh I., Bogachev D., Shemyakina I., Korenovsky Yu., Malchenko T., Tseymakh M. [The use of folic acid for the correction of folate metabolism disorders in respiratory diseases (systematic review)]. *Meditsinskiy al'yans = Medical Alliance* 2024; 12(1):19–33 (in Russian). <https://doi.org/10.36422/23076348-2024-12-1-19-33>
9. Vokhmyanina N.V., Gaykovaya L.B., Evtseyeva D.A., Vlasov Yu.A. [Homocysteine as a predictor of the severity of

coronavirus infection: biochemical justification]. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2022; 11(1):43–50 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/labs20221101143>

10. Shulpekova Y., Nechaev V., Kardasheva S., Sedova A., Kurbatova A., Bueverova E., Kopylov A., Malsagova K., Dlamini J.C., Ivashkin V. The concept of folic acid in health and disease. *Molecules* 2021; 26(12):3731. <https://doi.org/10.3390/molecules26123731>

11. Yang Q., He G.W. Imbalance of homocysteine and H₂S: significance, mechanisms, and therapeutic promise in vascular injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019:7629673. <https://doi.org/10.1155/2019/7629673>

12. Perla-Kaján J., Twardowski T., Jakubowski H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids.* 2007; 32(4):561–572. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0432-9>

13. Bouvet M., Debarnot C., Imbert I., Selisko B., Snijder E.J., Canard B., Decroly E. In vitro reconstitution of SARS-coronavirus mRNA cap methylation. *PLoS Pathog.* 2010; 6(4):e1000863. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000863>. Erratum in: *PLoS Pathog.* 2010;6(5). <https://doi.org/10.1371/annotation/a0dde376-2eb1-4ce3-8887-d29f5ba6f162>

14. Chen P., Wu M., He Y., Jiang B., He M.L. Metabolic alterations upon SARS-CoV-2 infection and potential therapeutic targets against coronavirus infection. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8(1):237. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01510-8>

15. Meisel E., Efras O., Bleier J., Beit Halevi T., Segal G., Rahav G., Leibowitz A., Grossman E. Folate levels in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Nutrients* 2021; 13(3):812. <https://doi.org/10.3390/nu13030812>

16. Zabolotskikh I.B., Protsenko D.N., editors. [Intensive care. National guidelines. Vol.2]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-7513-3.

17. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Skibellund A.K. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart. J.* 2023; 44(37):3627–3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>. Erratum in: *Eur. Heart. J.* 2024; 45(1):53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad613>

18. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart. J.* 2020; 41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>. Erratum in: *Eur. Heart. J.* 2020; 41(45):4317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz828>

19. Kudryavtsev Y.S., Beregov M.M., Berdalin A.B., Lelyuk V.G. [Comparison of the main staging systems for assessing the severity of lung injury in patients with COVID-19 and evaluation of their predictive value]. *Vestnik rentgenologii i radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2021; 102(5):296–303 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-296-303>

20. [Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infectious disease (COVID-19). Temporary guidelines. Version 18]. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2023 (in Russian). Available at: <https://edu.rosminzdrav.ru/covid-190-for-all/#cz786> (accessed 31.10.2024)

21. Dodd L.E., Follmann D., Wang J., Koenig F., Korn L.L., Schoergenhofer C., Proschan M., Hunsberger S., Bonnett T., Makowski M., Belhadi D., Wang Y., Cao B., Mentre F., Jaki T. Endpoints for randomized controlled clinical trials for COVID-19 treatments. *Clin. Trials.* 2020; 17(5):472–482. <https://doi.org/10.1177/1740774520939938>

22. Vechorko V.I., Averkov O.V., Suponeva N.A., Piradov M.A., Zimin A.A., Yusupova D.G., Zaitsev A.B., Grishin D.V., Polekhina N.V., Naminov A.V., Ramchandani N.M., Knight S.R., Semple M.G., Harrison E.M. [Validation of the Russian version of the 4C Mortality Score and prediction of outcomes of severe COVID-19]. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training* 2022; 11(1-40):57–63 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-57-63>

23. Granata V., Ianniello S., Fusco R., Urraro F., Pupo D., Magliocchetti S., Albarello F., Campioni P., Cristofaro M., Di Stefano F., Fusco N., Petrone A., Schininà V., Villanacci A., Grassi F., Grassi R., Grassi R. Quantitative analysis of residual COVID-19 lung CT features: consistency among two commercial software. *J. Pers. Med.* 2021; 11(11):1103. <https://doi.org/10.3390/jpm11111103>

24. Fervers P., Fervers F., Jaiswal A., Rinneburger M., Weisthoff M., Pollmann-Schweckhorst P., Kottlors J., Carolus H., Lennartz S., Maintz D., Shahzad R., Persigehl T. Assessment of COVID-19 lung involvement on computed tomography by deep-learning-, threshold-, and human reader-based approaches-an international, multi-center comparative study. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2022; 12(11):5156–5170. <https://doi.org/10.21037/qims-22-175>

25. Kalan Sari I., Keskin O., Seremet Keskin A., Elli Dağ H.Y., Harmandar O. Is homocysteine associated with the prognosis of COVID-19 pneumonia. *Int. J. Clin. Pract.* 2023; 2023:9697871. <https://doi.org/10.1155/2023/9697871>

26. Shawkat Ahmed H., Noori S.H. The importance of serum homocysteine as a biomarker in diabetic and obese COVID-19 patients. *Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand)* 2023; 69(2):52–59. <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.2.9>
27. D'Alessandro A., Ciavardelli D., Pastore A., Lupisella S., Cristofaro R.C., Di Felice G., Salierno R., Infante M., De Stefano A., Onetti Muda A., Morello M., Porzio O. Contribution of vitamin D3 and thiols status to the outcome of COVID-19 disease in Italian pediatric and adult patients. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):2504. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29519-7>. Erratum in: *Sci. Rep.* 2023; 13(1):4378. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31323-2>
28. Carpena G., Negrini D., Henry B.M., Montagnana M., Lippi G. Homocysteine in coronavirus disease (COVID-19): a systematic literature review. *Diagnosis (Berl)*. 2022; 9(3):306–310. <https://doi.org/10.1515/dx-2022-0042>
29. Zhang Y., Pang Y., Xu B., Chen X., Liang S., Hu J., Luo X. Folic acid restricts SARS-CoV-2 invasion by methylating ACE2. *Front. Microbiol.* 2022; 13:980903. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.980903>
30. Najafipour R., Mohammadi D., Momeni A., Moghbelinejad S. Effect of B12 and folate deficiency in hypomethylation of angiotensin I converting enzyme 2 gene and severity of disease among the acute respiratory distress syndrome patients. *J. Clin. Lab. Anal.* 2023; 37(5):e24846. <https://doi.org/10.1002/jcla.24846>
31. Boyko A.N., Shamalov N.A., Boyko O.V., Arinina Ye.E., Lyang O.V., Dubchenko Ye.A., Ivanov A.V., Kubatiyev A.A. [The first experience with Angiovit in the combination treatment of acute COVID-19 infection]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2020; 12(3):82–86 (in Russian). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-3-82-86>
32. Singh S., Boyd S., Schilling W.H.K., Watson J.A., Mukaka M., White N.J. The relationship between viral clearance rates and disease progression in early symptomatic COVID-19: a systematic review and meta-regression analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2024; 79(5):935–945. <https://doi.org/10.1093/jac/dkae045>
33. Wongnak P., Schilling W.H.K., Jittamala P., Boyd S., Luvira V., Siripoon T., Ngamprasertchai T., Batty E.M., Singh S., Kouhathong J., Pagornrat W., Khanthagan P., Hanboonkunupakarn B., Poovorawan K., Mayxay M., Chotivanich K., Imwong M., Pukrittayakamee S., Ashley E.A., Dondorp A.M., Day N.P.J., Teixeira M.M., Piyaphanee W., Phumratana-prapin W., White N.J., Watson J.A. Temporal changes in SARS-CoV-2 clearance kinetics and the optimal design of antiviral pharmacodynamic studies: an individual patient data meta-analysis of a randomised, controlled, adaptive platform study (PLATCOV). *Lancet Infect. Dis.* 2024; 24(9):953–963. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00183-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00183-X)
34. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., Elmahi E., Prudon B., Green C., Felton T., Chadwick D., Rege K., Fegan C., Chappell L.C., Faust S.N., Jaki T., Jeffery K., Montgomery A., Rowan K., Juszczak E., Baillie J.K., Haynes R., Landray M.J. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
35. Arfijanto M.V., Asmarawati T.P., Bramantono B., Rusli M., Rachman B.E., Mahdi B.A., Nasronudin N., Hadi U. Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding is significantly influenced by disease severity, bilateral pulmonary infiltrates, antibiotic treatment, and diabetic status: consideration for isolation period. *Pathophysiology* 2023; 30(2):186–198. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology30020016>
36. Elias K.M., Khan S.R., Stadler E., Schlub T.E., Cromer D., Polizzotto M.N., Kent S.J., Turner T., Davenport M.P., Khoury D.S. Viral clearance as a surrogate of clinical efficacy for COVID-19 therapies in outpatients: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2024; 5(5):e459–e467. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00398-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00398-1)
37. Babar M., Jamil H., Mehta N., Moutwakil A., Duong T.Q. Short- and long-term chest-CT findings after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)* 2024; 14(6):621. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14060621>
38. Tyurin I.E., Strutynskaya A.D. [Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data)]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2020; 30(5):658–670 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670>
39. Saeed G.A., Gaba W., Shah A., Al Helali A.A., Raidullah E., Al Ali A.B., Elghazali M., Ahmed D.Y., Al Kaabi S.G., Almazrouei S. Correlation between chest CT severity scores and the clinical parameters of adult patients with COVID-19 pneumonia. *Radiol. Res. Pract.* 2021; 2021:6697677. <https://doi.org/10.1155/2021/6697677>

Информация об авторах:

Ирина Яковлевна Цеймах, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>; e-mail: irintsei@mail.ru

Author information:

Irina Ya. Tseymakh, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pulmonology and Phthisiology with a Course of Postgraduate Education, Altai State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-9978-5156>; e-mail: irintsei@mail.ru

Дмитрий Евгеньевич Богачев, ассистент кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом ДПО, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-6906-0069>; e-mail: rt3024@mail.ru

Dmitry E. Bogachev, MD, Assistant of the Department of Pulmonology and Phthiology with a Course of Postgraduate Education, Altai State Medical University; <https://orcid.org/0000-0001-6906-0069>; e-mail: rt3024@mail.ru

Андрей Юрьевич Жбанов, зав. рентгенологическим кабинетом, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Рощинская межрайонная больница»; <https://orcid.org/0009-0006-6931-0228>; e-mail: zhbanov-andrey@mail.ru

Andrey Yu. Zhbanov, MD, Head of the Radiology Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Leningrad Region «Roshchinskaya Interdistrict Hospital»; <https://orcid.org/0009-0006-6931-0228>; e-mail: zhbanov-andrey@mail.ru

Анна Николаевна Каркавина, канд. мед. наук, главный врач, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 4 имени Н.П. Гулла, г. Барнаул»; <https://orcid.org/0000-0002-9037-8781>; e-mail: hospital4brn@mail.ru

Anna N. Karkavina, MD, PhD (Med.), Chief Physician, «City Hospital No. 4 named after N.P. Gulla, Barnaul»; <https://orcid.org/0000-0002-9037-8781>; e-mail: hospital4brn@mail.ru

Татьяна Александровна Корнилова, зав. отделением пульмонологии, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 5, г. Барнаул»; e-mail: takkorn@rambler.ru

Tatyana A. Kornilova, MD, Head of the Pulmonology Department, Barnaul City Hospital No.5; e-mail: takkorn@rambler.ru

*Поступила 02.11.2024
Принята к печати 31.01.2025*

*Received November 02, 2024
Accepted January 31, 2025*

УДК 616.22-036.12:612.23]«756»:616-079.4

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-58-69

ПОВТОРЯЕМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗОВ АРТЕРИАЛИЗОВАННОЙ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

А.И.Нагаев, Е.А.Шергина, Н.Л.Карпина

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

РЕЗЮМЕ. Введение. С целью обоснованного суждения об изменении состояния газообмена в динамике при корректирующей оксигенотерапии, проведении инструментальных методов исследования, проб с физической нагрузкой, определении влияния лекарственных средств необходимо знать величину повторяемости его показателей, включая все возможные погрешности измерения (технические, методические и физиологические). **Цель.** Изучение повторяемости результатов исследования газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания для объективной оценки их изменений. **Материалы и методы.** Выполнено одноцентровое обсервационное проспективное сплошное исследование 200 больных старше 18 лет с хроническими заболеваниями органов дыхания: 110/200 (55,0%) случаев туберкулеза легких с различными клиническими формами, 58/200 (29,0%) случаев с интерстициальными заболеваниями легких, 32/200 (16,0%) случаев с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Проводили 2 забора артериализованной капиллярной крови с интервалом 30 мин. Анализировали парциальное напряжение кислорода (PaO_2), углекислого газа (PaCO_2), степень насыщения крови кислородом (SaO_2) газоаналитическим методом на аппарате «Easy Blood Gas» (Medica, США). Рассчитывали повторяемость, индивидуальный коэффициент вариации, наименьшее значимое изменение, абсолютную и относительную погрешности измерений PaO_2 , PaCO_2 и SaO_2 . Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2016 для Windows, IBM SPSS Statistics 23 и STATISTICA 10, использовались непараметрические методы. **Результаты.** Установлено повышение повторяемости результатов показателя PaO_2 , в то время как для SaO_2 повторяемость была ниже более чем в 2 раза (3,67 vs 1,14), несмотря на высокую корреляционную взаимосвязь между параметрами. Однако, при тяжелых расстройствах газообмена повторяемость значений PaO_2 и SaO_2 была практически идентична (2,86 и 2,89, соответственно). Величина повторяемости PaCO_2 составляла 1,92, но уже при умеренной гиперкапнии повышалась до 4,16. **Заключение.** При получении значений показателей газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови, отличающихся на 3,67 мм рт.ст. для PaO_2 , на 1,14% для SaO_2 и на 1,94 мм рт.ст. для PaCO_2 , при повторных измерениях у одного и того же больного с хроническими заболеваниями органов дыхания следует считать эти изменения клинически значимыми. Авторы считают, что поскольку исследование проводилось на репрезентативной выборке с учетом критериев включения, характера распределения данных, расчетом 95% ДИ, в условиях прецизионности, то его результаты могут быть использованы в клинической практике.

Ключевые слова: повторяемость, артериализованная капиллярная кровь, хронические заболевания органов дыхания.

Контактная информация

Андрей Игоревич Нагаев, врач-функциональной диагностики, отделение функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», 107564, Россия, г. Москва, ул. Яузская аллея, 2. E-mail: fdcniit@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Andrey I. Nagaev, Functional Diagnostics Physician, Functional Diagnostics Department, Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation, Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Tuberculosis Research Institute", 2 Yauzskaya alley, Moscow, 107564, Russian Federation. E-mail: fdcniit@yandex.ru

Для цитирования:

Нагаев А.И., Шергина Е.А., Карпина Н.Л. Повторяемость показателей газов артериализованной капиллярной крови у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания. Дифференцированный подход к клинической оценке // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.58–69. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-58-69

For citation:

Nagaev A.I., Shergina E.A., Karpina N.L. Repeatability of blood gas parameters in arterialized capillary blood among patients with chronic respiratory diseases: a differentiated approach to clinical evaluation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):58–69 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-58-69

REPEATABILITY OF BLOOD GAS PARAMETERS IN ARTERIALIZED CAPILLARY BLOOD AMONG PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASES: A DIFFERENTIATED APPROACH TO CLINICAL EVALUATION

A.I.Nagaev, E.A.Shergina, N.L.Karpina

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

SUMMARY. Introduction. To form a well-grounded judgment on changes in gas exchange over time during corrective oxygen therapy, instrumental diagnostic procedures, exercise testing, and assessment of pharmacological effects, it is important to know the repeatability of blood gas indicators, including all possible errors of measurement (technical, methodological and physiological). **Aim.** To investigate the repeatability of blood gas indicators and oxygen saturation in arterialized capillary blood among patients with chronic respiratory diseases (CRDs) to ensure an objective evaluation of observed changes. **Materials and methods.** A single-center observational prospective study included 200 patients over 18 years of age diagnosed with chronic respiratory diseases: 110/200 (55.0%) with various clinical forms of pulmonary tuberculosis, 58/200 (29.0%) with interstitial lung diseases, and 32/200 (16.0%) with chronic obstructive pulmonary disease. Two samples of arterialized capillary blood were collected at a 30-minute interval. Partial pressures of oxygen (PaO_2) and carbon dioxide (PaCO_2), as well as oxygen saturation (SaO_2), were analyzed using the Easy Blood Gas analyzer (Medica, USA). Repeatability, individual coefficient of variation, minimum significant change, and absolute and relative measurement errors for PaO_2 , PaCO_2 , and SaO_2 were calculated. Statistical processing was performed using MS Excel 2016 for Windows, IBM SPSS Statistics 23, and STATISTICA 10 with nonparametric methods. **Results.** The repeatability of PaO_2 results was higher than that of SaO_2 by more than twofold (3.67 vs 1.14), despite a strong correlation between these parameters. In contrast, under severe gas exchange disorders, the repeatability of PaO_2 and SaO_2 was almost identical (2.86 and 2.89, respectively). The repeatability value for PaCO_2 was 1.92 but increased to 4.16 in cases of moderate hypercapnia. **Conclusion.** In patients with chronic respiratory diseases, differences in arterialized capillary blood gas and oxygen saturation values of 3.67 mm Hg for PaO_2 , 1.14% for SaO_2 , and 1.94 mm Hg for PaCO_2 (upon repeated measurements in the same patient) should be considered clinically significant. Given the representative sample, inclusion criteria, distribution of data, 95% CI calculations, and precision of the measurement conditions, the authors propose that these findings can be applied to clinical practice.

Key words: repeatability, arterialized capillary blood, chronic respiratory disease.

Исследование уровня парциального напряжения кислорода, углекислого газа и насыщения крови кислородом (сатурации) широко используется в практической медицине. В клинической практике для оценки кардио-респираторного статуса больных определение насыщения крови кислородом чаще проводят с помощью чрезкожной пульсоксиметрии – неинвазивным, простым в использовании и высокоинформативным методом фотоплетизмографии. Существенно реже, в основном, в многопрофильных стационарах, используют электрохимический (газоаналитический) метод измерения с помощью селективных электродов газоанализатора. Этот метод позволяет определять напряжение кислорода и углекислого газа артериальной крови, а также рассчитать насыщение крови кислородом. Данные показатели крайне важны для оценки эффективности легочного газообмена у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания (ХЗОД). Их величины служат критериями наличия и степени выраженности дыхательной недостаточности (ДН), определения показаний к назначению корректирующей оксигенотерапии, оценки эффективности любого вида лечения, контроля при проведении инструментальных методов исследования [1–4].

Интерпретация результатов однократных исследований вышеупомянутых показателей, обычно, не вы-

зывает затруднений в связи с достаточно хорошо разработанной нормативной базой [1–6]. Трактовка же повторных исследований в динамике является более сложной задачей из-за недостаточности информации по оценке таких результатов. У любого конкретного человека при повторном измерении газов артериализованной капиллярной крови (АКК) с течением времени обнаруживается некоторая степень изменений. Изменение может быть результатом ухудшения или улучшения состояния. Для того, чтобы отличить погрешность проводимых измерений от фактически происходящих сдвигов необходимо учитывать повторяемость показателя. На значение показателей исследования влияют погрешность прибора, как измерительной системы, методические ошибки оператора, выполняющего исследование, физиологические колебания изучаемого параметра [7–10]. Величина повторяемости показателей газов крови и насыщения кислородом важна для объективной оценки состояния газообмена на фоне лечебных воздействий. Знание повторяемости измерения путем определения величины внутрииндивидуального компонента сдвига необходимо для того, чтобы обнаружить истинное изменение клинического состояния данного больного. Оценка газов АКК, с учетом повторяемости, обеспечит принятие своевременных решений лечащими врачами, направленных на коррекцию

изменений. Таким образом, повторяемость имеет важное практическое значение.

Работы зарубежных авторов посвящены исследованию изменчивости показателей газов крови артериальной и венозной крови [11–13] у больных, находящихся в тяжелом состоянии, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где повторные заборы крови можно проводить многократно через артериальные и центральные венозные катетеры. В клинической практике, из-за сложности получения артериальной крови, при необходимости многократных повторных исследований вместо артериальной крови, в качестве альтернативы, используют артериализованную капиллярную кровь [14, 15]. Научные работы отечественных авторов, посвящены, в основном, исследованию повторяемости показателей вентиляционной функции легких и эргоспирометрических параметров у здоровых лиц [7, 10, 16]. Данных по величине повторяемости показателей газов и сатурации АКК газоаналитическим методом у больных с ХЗОД в доступной литературе мы не встретили.

Цель работы: изучение повторяемости результатов исследования газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови у стабильных больных с хроническими заболеваниями органов дыхания для объективной оценки их изменений в динамике.

Материалы и методы исследования

Одноцентровое обсервационное проспективное сплошное исследование выполнено на базе отделения функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» в период 2021-2023 гг. Для отбора больных в исследование использовались следующие критерии. Критерии включения: больные старше 18 лет с установленным диагнозом ХЗОД. Критерии невключения: больные младше 18 лет; любые хронические заболевания в стадии декомпенсации. Анализ клинического статуса больных проводился на основании данных медицинской документации, внесенной в нее информации. На основании критериев включения и невключения было отобрано 200 больных, из которых было мужчин и женщин по 100/200 (50%). Медиана возраста всех больных составила 42 [95%ДИ 40–46] года.

Среди больных встречались следующие ХЗОД: 110/200 (55,0%) случаев туберкулеза легких с различными клиническими формами, 58/200 (29,0%) случаев с интерстициальными заболеваниями легких (саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит), 32/200 (16,0%) случаев с хроническими обструктивными заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма).

Размер выборки в 200 человек был необходим для обеспечения хорошей точности оценки повторяемости

по 2 измерениям с шириной доверительного интервала 95% и стандартного отклонения не более $\pm 10\%$ для обеспечения репрезентативности полученных данных.

Под повторяемостью понимали прецизионность в условиях повторяемости [17]. За условия повторяемости принимали условия, при которых независимые результаты повторных измерений получают одним и тем же методом на идентичных объектах измерений (больных) в одной и той же лаборатории с применением одних и тех же средств измерений, одним и тем же оператором (врачом, медицинской сестрой) с использованием одного и того же оборудования в течение короткого периода времени. Для определения повторяемости, всем обследованным, по направлению лечащего врача, было проведено исследования газов и насыщения кислородом АКК газоаналитическим методом в состоянии покоя, в количестве 2 измерений. Кровь для определения газов крови и кислотно-основного состояния брали из мочки уха, предварительно гиперемизированной мазью «Финалгон». Анализ выполнялся на автоматическом газоанализаторе «Easy Blood Gas» (Medica, США). Во всех пробах АКК определяли: парциальное напряжение кислорода (PaO_2), парциальное напряжение углекислого газа (PaCO_2), степень насыщения крови кислородом (SaO_2). Повторное исследование проводили с добровольного согласия больных через 25-35 минут, средняя величина времени повторного исследования $30,0 \pm 2,7$ мин. Все обследованные в этот период времени были клинически стабильны. Клиническая стабильность пациентов оценивалась лечащими врачами до направления на исследование газов АКК на основании оценки функции жизненно важных органов. Больные, имеющие кислородную зависимость или респираторную поддержку не включались в исследование ввиду тяжести состояния. Кроме того, больные в период проведения забора крови, в промежуток времени между процедурами не предъявляли жалоб на ухудшение самочувствия, не имели признаков ухудшения состояния.

Показатели газов крови PaO_2 , PaCO_2 оценивали в абсолютных величинах (мм рт.ст.), SaO_2 – в процентах. Интерпретация анализа газов АКК проводилась в соответствии с литературными данными [1, 3–6]. Границей нормальных значений PaO_2 считали ≥ 80 мм рт.ст., PaCO_2 – 35-45 мм рт.ст., SaO_2 – $\geq 95\%$. Градация отклонений была следующей: умеренные – PaO_2 79-60 мм рт.ст., PaCO_2 34-28 мм рт.ст. и 46-50 мм рт.ст., SaO_2 94-90%; значительные – PaO_2 59-50 мм рт.ст., PaCO_2 27-20 мм рт.ст. и 51-60 мм рт.ст., SaO_2 89-80%; резкие – PaO_2 < 49 мм рт.ст., PaCO_2 < 19 мм рт.ст. и > 61 мм рт.ст., SaO_2 $< 79\%$.

Поскольку результаты повторных измерений показателей в процессе одного исследования (или повторных исследований на протяжении некоторого срока наблюдения) различались между собой, за действительное значение показателя мы принимали его среднее значение. Учитывая, что повторяемость

фактически не зависит от числа произведенных измерений в процессе каждого исследования, для ее оценки использовали формулу [7]:

$$x = \bar{X} \pm 1,96\sigma,$$

где x – значение повторяемости показателя при 95% уровне значимости, \bar{X} – среднее значение величин разниц парных измерений, σ – усредненное среднеквадратичное отклонение повторных определений показателя.

Повторяемость выражали в абсолютных величинах и в процентах относительно среднего значения.

Рассчитывали индивидуальный коэффициент вариации (CVw). CVw представляет собой стандартное отклонение, скорректированное на среднее значение парных измерений. CVw рассчитывался по формуле [13]:

$$CVw \% = \sqrt{\{[\sum(a-b)^2/2n]\}/[(Ma + Mb)/2]} \times 100,$$

где a и b — первое значение и второе значение измерения, Ma и Mb — средние значения для двух групп a и b , n — количество парных наблюдений.

Определяли наименьшее значимое изменение (LSC). LSC – это минимальное изменение, которое необходимо измерить лабораторным анализатором, чтобы распознать реальное изменение измерения. LSC рассчитывали по следующему уравнению [13]:

$$LSC \% = CVw \times 1,96 \times \sqrt{2}.$$

Дополнительно рассчитывали: абсолютную и относительную погрешности измерений [18] PaO_2 , $PaCO_2$ и SaO_2 .

Результаты исследования обрабатывались при помощи пакета статистических программ MS EXCEL 2016 для Windows, IBM SPSS Statistics 23 и STATIS-

TICA 10. Характер распределения данных оценивался по критерию Андерсона—Дарлинга и с использованием квантильных диаграмм Q-Q plots. При необходимости, полученное ненормальное распределение первичных данных приводили к нормальному, используя преобразование Йео-Джонсона. Количественные переменные, имеющие нормальное распределение, описывали в форме среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), в случае отличного от нормального распределения – в виде медианы и 25 нижнего и 75 верхнего квартилей, $Me [Q1-Q3]$, и доверительного интервала с заданной доверительной вероятностью в 95% (95% ДИ), если не указано иное. Проводилось округление цифровых величин до значимых значений. Относительные величины представлены в виде: процент \pm ошибка процента, $P \pm OШ$. Достоверность различий результатов парных исследований определялась с помощью одновыборочного критерия Вилкоксона, попарных исследований с использованием критериев Краскелла-Уолиса и Манна-Уитни-Вилкоксона. Наличие и силу корреляционной связи проверяли с использованием коэффициента Кендалла. Достоверной считалась разница при уровне значимости $p < 0,05$. Оценку чувствительности и специфичности повторяемости и LSC к изменениям показателей газов и насыщения кислородом АКК у больных ХЗОД при повторных измерениях оценивали посредством ROC-анализа. Количественную интерпретацию ROC оценивали посредством показателя AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты первичного исследования газов и насыщения кислородом АКК у обследуемых больных представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты первичного анализа значений показателей газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови у обследованных больных, $Me [Q1-Q3]$, 95% ДИ, $n=200$

Показатель, единица измерения	Полученное значение	Направленность изменения	Частота изменения $P \pm OШ$, %	Выраженность нарушения, %, $P \pm OШ$, %		
				умеренная	значительная	резкая
PaO_2 , мм рт.ст.	75,0 [67,0-81,5] 95% ДИ 75,0 [72,0-77,0]	снижение	68,5 \pm 3,3	79-60	59-50	<49
				59,0 \pm 3,5	6,0 \pm 1,7	3,5 \pm 1,3
SaO_2 , %	95,25 [93,65-96,2] 95% ДИ 95,25 [94,8-95,5]	снижение	33,0 \pm 3,4	94-90	89-80	<79
				26,0 \pm 3,1	5,5 \pm 1,6	1,5 \pm 0,9
$PaCO_2$, мм рт.ст.	37,85 [35,95-39,8] 95% ДИ 37,85 [37,5-38,4]	снижение	10,0 \pm 2,1	34-28	27-20	<19
				9,5 \pm 2,1	0,5 \pm 0,5	-
		повышение	2,0 \pm 1,0	46-50	51-60	>61
				2,0 \pm 1,0	-	-

Медиана значения парциального напряжения кислорода в артериализованной капиллярной крови у обследованных больных была несколько сниженной по сравнению референсными показателями (75,0 vs 80 мм рт.ст.). Умеренная гипоксемия наблюдалась в 118/200 (59,0%) случаев, значительная – в 12/200 (6,0%) и резкая – в 7/200 (3,5%). Медиана насыщения крови кислородом в группе обследованных пациентов была нормальной (95,25%), однако почти у трети больных наблюдалось снижение показателя, 66/200 (33,0%) случаев. Так, умеренное снижение было выявлено в 52/200 (26,0%) случаев, значительное – в 11/200 (5,5%) и резкое – в 3/200 (1,5%).

Значение $PaCO_2$ у больных оказалось в пределах 20–50 мм рт.ст. Медиана $PaCO_2$ находилась в нормальных пределах и составила 37,85 мм рт.ст. Снижение парциального напряжения углекислого газа наблюдалось в 20/200 (10,0%), а его повышение – в 4/200 (2,0%) случаев. Умеренная гипокапния наблюдалась в 19/200 (9,5%), значительная – в 1/200 (0,5%) случаев. Умеренная гиперкапния определялась в 4/200 (2,0%) случаев.

На основании анализа газового состава артериализованной крови больные имели следующие степени (рис. 1) ДН [3]. Как следует из представленных данных, больные обследованной когорты чаще имели ДН 1 степени – 23,5% случаев.



Рис. 1. Степени дыхательной недостаточности обследованных пациентов, % случаев.

Полученные результаты анализа значений показателей газообмена у больных в процессе парного исследова-

ния с интервалом в 30 минут представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа значений показателей газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови у обследованных больных, Me [Q1-Q3], 95 % ДИ, n=200

Показатель, единица измерения	Первичное измерение	Повторное измерение	Абсолютная средняя разница, Δ	Абсолютная погрешность, ΔA	Относительная погрешность, δA%
PaO_2 , мм рт.ст.	75,0 [67,0-81,3], ДИ 95% 75,0 [72,0-77,0]	75,0 [68,0-82,0], ДИ 95% 75,0 [73,0-77,0]	-1,0 [-2,0-1,0], ДИ 95% -1,0 [-1,0-0,0]	4,14	5,67
SaO_2 , %	95,25 [93,68-96,20], ДИ 95% 95,25 [94,8-95,5]	95,3 [93,88-96,3], ДИ 95% 95,3 [94,9-95,6]	-0,1 [-0,6-0,3], ДИ 95% -0,1 [-0,2-0,0]	1,15	1,25
$PaCO_2$, мм рт.ст.	37,85 [35,98-39,75], ДИ 95% 37,85 [37,5-38,4]	36,6 [35,9-39,9], ДИ 95% 36,6 [37,2-38,4]	0,0 [-0,7-0,9], ДИ 95% 0,0 [0,0-0,2]	2,00	5,37

Медианы анализируемых показателей, полученные в ходе повторных исследований, были близки по значению. В когорте обследованных больных наблюдалась умеренная гипоксемия, нормальное насыщение крови кислородом и нормальное парциальное напряжение углекислого газа (75,0/75,0 мм рт.ст., 95,25/95,3%, 37,85/36,6 мм рт.ст., соответственно). Абсолютная

средняя разница измерений PaO_2 , SaO_2 и $PaCO_2$ составила – 1 мм рт.ст., -0,1% и 0 мм рт.ст., соответственно.

Частота выявления изменений значений показателей артериализованной крови при повторных измерениях представлена на кумулятивной диаграмме (рис. 2).

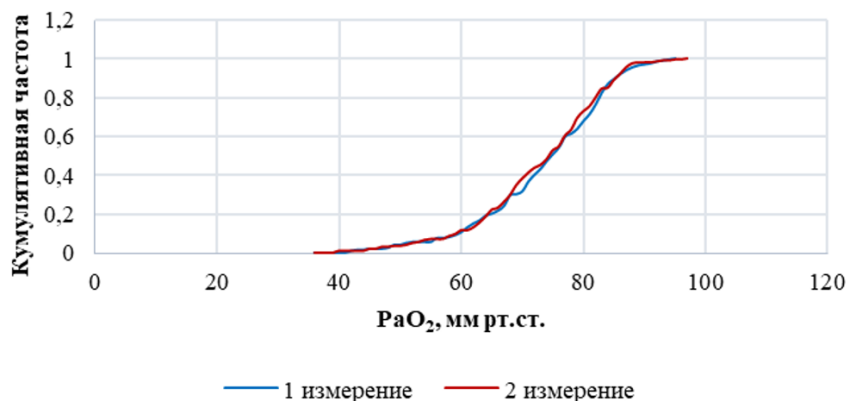


Рис. 2. Кумулятивная диаграмма распределения больных по уровню PaO₂ при первичном и повторном измерении.

При повторных измерениях PaO₂ сохранялась прежняя тенденция изменений, что и при первичном обследовании, что подтверждалось наложением кумулятивных диаграмм результатов измерения друг на

друга. Изменения насыщения крови кислородом при повторных измерениях также сохраняли прежнюю тенденцию (рис. 3).

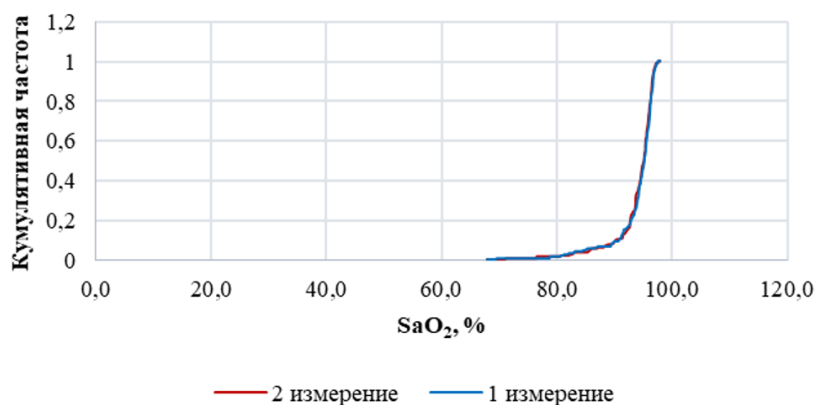


Рис. 3. Кумулятивная диаграмма распределения больных по уровню SaO₂ при первичном и повторном измерении.

Исходя из индивидуализированного подхода к анализу данных у конкретного больного и важного клинического значения получаемой информации, для дальнейших этапов исследования было необходимым получение данных с минимальной погрешностью измерений. Так, нами проводилась оценка абсолютной и относительной погрешности измерений. Минимальная

относительная погрешность была обнаружена при измерении насыщения крови кислородом, 1,25%. Однако, дальнейший анализ выявил наибольшее значение повторяемости при определении PaO₂ и наименьшую при определении SaO₂, 3,67/1,14, соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Повторяемость, индивидуальная вариабельность, наименьшее значимое изменение показателей газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови у обследованных больных, n=200

Показатель, единица измерения	Усредненное среднеквадратичное отклонение, сп	Повторяемость, x	Индивидуальная вариабельность, CV _w %	Наименьшее значимое изменение, LSC, %
PaO ₂ , мм рт.ст.	3,52	3,67	2,53	7,06
SaO ₂ , %	0,34	1,14	0,61	1,70
PaCO ₂ , мм рт.ст.	0,96	1,92	2,59	7,15

Анализ индивидуальной вариации значений изучаемых показателей выявил, что наибольший процент отклонений (от принятых нормативов) характеристик газового анализа крови был связан с определением $PaCO_2$ и составлял 2,59 %, а наименьший – с определением SaO_2 – 0,61%. Наименьшие значимые изменения для PaO_2 , SaO_2 и $PaCO_2$ составляли соответственно 7,06/1,7/7,1%.

Проводился анализ достоверности различий результатов парных исследований, который выявил что имеются статистически значимые различия PaO_2 и SaO_2 между первым и вторым измерениями ($W = 113$; $p = 0,0048$ и $W = 6834$; $p = 0,036$, соответственно). Между $PaCO_2$ при первом и повторном измерении статистически значимых различий не отмечалось ($W = 49,47$; $p = 0,94$).

При анализе корреляционных связей с использованием коэффициента Кендалла нами была обнаружена сильная положительная связь ($r_1 = 0,960$, $r_2 = 0,957$) между показателями PaO_2 и SaO_2 при повторных измерениях, $p < 0,05$.

Для дальнейшего анализа все больные были разделены по полу и на подгруппы по возрасту: I – 18-40 лет, 87/200 (43,5%); II – 41-60 лет, 76/200 (16,35%); III – >60 лет, 37/200 (18,5%). Проводилось попарное сравнение значений показателей газов и насыщения кислородом АКК с использованием критериев Краскелла-Уолиса и Манна-Уитни-Вилкоксона (табл. 4). Статистически значимых различий показателей газов и насыщения кислородом АКК у больных ХОЗД в зависимости от пола и возраста выявлено не было.

Таблица 4

Анализ попарного сравнения показателей газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови в группах обследованных больных в зависимости от пола и возраста, n=200

Критерий	Показатель, единица измерения	Результат статистического анализа
пол	PaO_2 , мм рт.ст.	$H = 0,92$, $df = 1$, $p = 0,63^*$
	SaO_2 , %	$H = 0,04$, $df = 1$, $p = 0,9795$
	$PaCO_2$, мм рт.ст.	$H = 0,61$, $df = 1$, $p = 0,74$
возраст	PaO_2 , мм рт.ст.	$U = 4663,5$; $Z = 0,47$; $p = 0,64^{**}$
	SaO_2 , %	$U = 4414,5$; $Z = -1,09$; $p = 0,28$
	$PaCO_2$, мм рт.ст.	$U = 4613,0$; $Z = 0,59$; $p = 0,55$

Примечание: * – критерий Краскелла-Уолиса; ** – критерий Манна-Уитни-Вилкоксона.

Достаточно часто при проведении функциональных исследований обнаруживаются различия в значениях в зависимости от половозрастной характеристики обследуемых лиц. В нашем исследовании при разделении группы пациентов на подгруппы по полу и возрасту обнаруживались изменения повторяемости показателей газов и насыщения кислородом АКК до 1,20 по PaO_2 , однако эти изменения были статистически не значимы (табл. 5).

При дальнейшем рассмотрении полученных результатов была выявлена статистическая значимость повышения повторяемости при снижении насыщения кислородом АКК больных ХЗОД (табл. 6).

Наличие статистически значимого повышения повторяемости при снижении насыщения кислородом АКК больных ХЗОД может приводить к ошибочной трактовке нарушений газообмена и степени выраженности ДН у конкретного больного в динамике. В связи с этим нами была проведена оценка чувствительности и специфичности повторяемости (рис. 4 а, б) и LSC

(рис. 4 в, г) к изменениям насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови при повторных измерениях, которую оценивали посредством ROC-анализа, результаты представлены на рисунке 4.

Из рисунка 4 видно, что при оценке насыщения кислородом АКК в динамике с использованием повторяемости повторные значения могут быть переоценены или недооценены (а, б), в то время как при использовании наименьшего значимого изменения, рассчитанного на основе индивидуального коэффициента вариации, лучше оценивались реальные изменения (в, г). При расчете чувствительности и специфичности, LSC показывало лучшие результаты чем повторяемость (табл. 7). Однако, основываясь на экспертной шкале для значений площади под кривой (AUC) можно было говорить о достаточно качественной прогностической модели, $AUC > 0,9$, следовательно, оба показателя (повторяемость, LSC) оценки могут быть использованы в клинической практике.

Таблица 5

Анализ различий повторяемости показателей газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови в группах обследованных больных в зависимости от пола и возраста, n=200

Критерий	Подгруппа	Показатель, единица измерения	Повторяемость
пол*	мужской	PaO ₂ , мм рт.ст.	3,42
		SaO ₂ , %	1,24
		PaCO ₂ , мм рт.ст.	1,60
	женский	PaO ₂ , мм рт.ст.	3,90
		SaO ₂ , %	1,02
		PaCO ₂ , мм рт.ст.	2,15
возраст**	18-40 лет	PaO ₂ , мм рт.ст.	2,53
		SaO ₂ , %	2,22
		PaCO ₂ , мм рт.ст.	0,62
	41-60 лет	PaO ₂ , мм рт.ст.	2,03
		SaO ₂ , %	1,64
		PaCO ₂ , мм рт.ст.	0,80
	>60 лет	PaO ₂ , мм рт.ст.	1,33
		SaO ₂ , %	1,56
		PaCO ₂ , мм рт.ст.	0,47

Примечание: * – достоверность разницы повторяемости $p > 0,05$ (критерий Манна-Уитни-Вилкоксона); ** – достоверность разницы повторяемости $p > 0,05$ (критерий Краскелла-Уолиса).

Таблица 6

Различия повторяемости показателей газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови при различных типах и степени нарушений газообмена, n=200

Показатель, единица измерения	Тип нарушения	Выраженность нарушения, повторяемость			Результат статистического анализа *
		умеренная	значительная	резкая	
PaO ₂ , мм рт.ст.	гипоксемия	79-60	59-50	<49	H = 3,72, df = 2, p = 0,16
		3,71	3,07	2,86	
SaO ₂ , %	снижение насыщения	94-90	89-80	<79	H = 9,78, df = 2, p = 0,0075
		1,32	2,07	2,89	
PaCO ₂ , мм рт.ст.	гипокапния	34-28	27-20	<19	H = 0,57, df = 2, p = 0,75
		2,21	3,74	-	
	46-50	51-60	>61		
	4,16	-	-		

Примечание: * – критерий Краскелла-Уолиса.

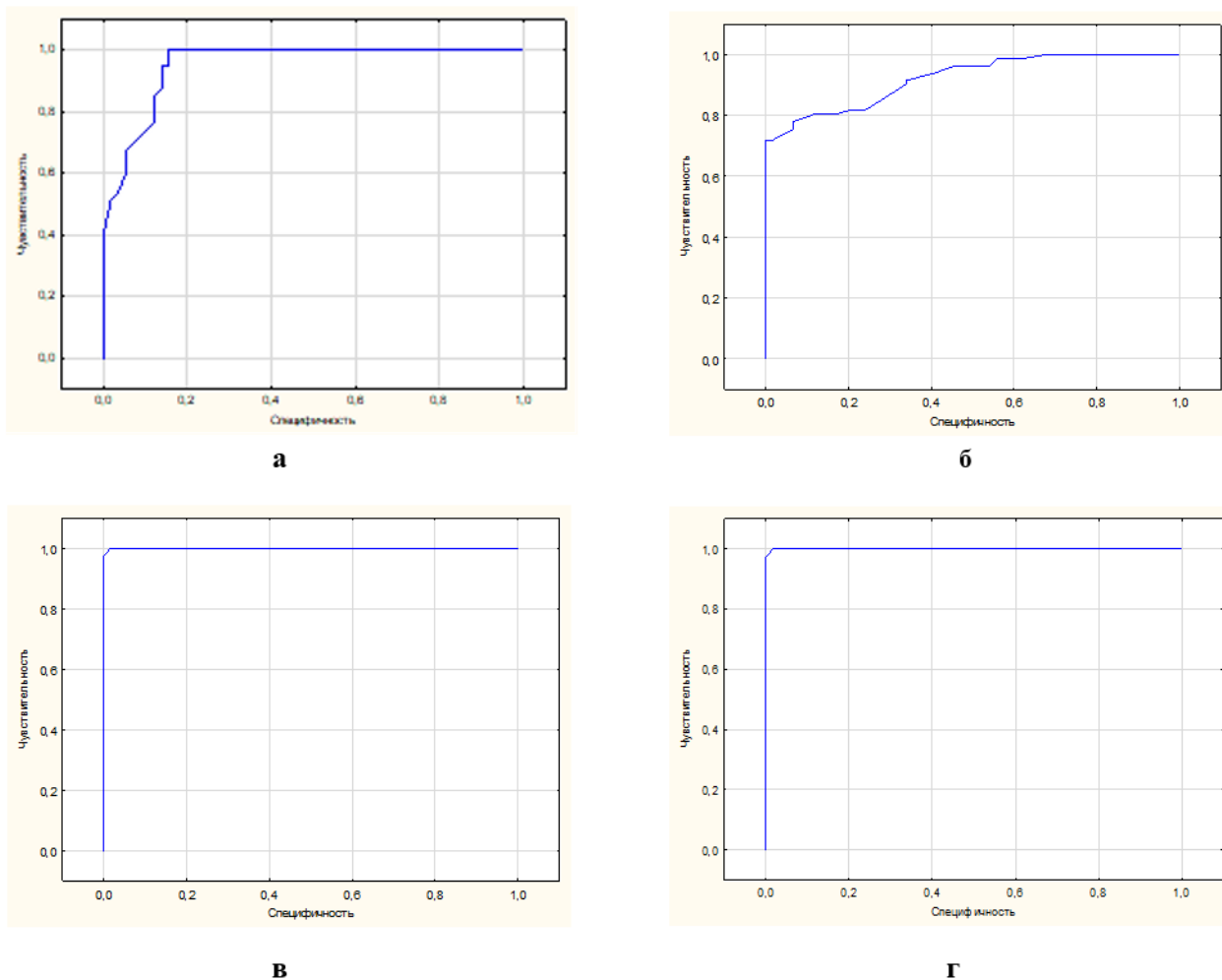


Рис. 4. Результаты ROC-анализа повторяемости и LSC к изменениям насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови при повторных измерениях. Значение чувствительности представлены по оси y, специфичности – по оси x, а – повторяемость при нормальном уровне SaO_2 , б – повторяемость при снижении SaO_2 , в – LSC при нормальном уровне SaO_2 , г – LSC при снижении SaO_2 .

Таблица 7

Различия повторяемости показателей газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови при различных типах нарушений газообмена, n=200

Способ оценки повторного измерения	Направленность изменений	Чувствительность	Специфичность	AUC
повторяемость	+	100	85	0,95
	-	100	38	0,92
LSC	+	100	90	0,99
	-	100	90	0,99

Цифровые значения парциального напряжения кислорода, углекислоты и насыщения крови кислородом являются важными параметрами для характеристики газообмена. Для оценки динамики его изменений у больных ХЗОД необходимо достоверно и обоснованно отличать фактически происходящие изменения показателей газообмена от погрешности повторных изме-

рений. В нашей работе анализировались два способа оценки повторных результатов анализов показателей газов и насыщения кислородом АКК у больных ХЗОД с помощью повторяемости и наименьшего значимого изменения, рассчитанного на основе индивидуального коэффициента вариации. Величины повторяемости и наименьшего значимого изменения анализируемых па-

раметров имели количественные различия, несмотря на высокую специфичность. В нашем исследовании была наглядно продемонстрирована более высокая специфичность показателя повторяемости при оценке в динамике. Мы считаем, что поскольку исследование проводилось на репрезентативной выборке, с учетом критериев включения, характера распределения данных, расчетом 95% ДИ, в условиях прецизионности, то его результаты могут быть использованы в клинической практике.

Для анализа легочного газообмена по диагностике PaO_2 было установлено повышение повторяемости результатов, в то время как по SaO_2 повторяемость ниже более чем в 2 раза (3,67 vs 1,14, соответственно), несмотря на высокую корреляционную взаимосвязь между показателями. Однако, при тяжелых расстройствах газообмена повторяемость значений PaO_2 и SaO_2 была практически идентична (2,86 и 2,89, соответственно). Величина повторяемости $PaCO_2$ составляла 1,92, но уже при умеренной гиперкапнии она повышалась до 4,16.

Представленные данные повторяемости показателей газов и насыщения кислородом АКК у больных ХЗОД повышают достоверность и обоснованность заключений по результатам исследования, так как эти сведения необходимы для выявления изменений при первичном обследовании и при оценке достоверности различий повторных исследований при динамическом наблюдении за состоянием больного.

Кроме того, показатель повторяемости рассчитывается достаточно просто по сравнению с наименьшим

значимым изменением и выражается в тех же величинах измерения, что и анализируемая величина, а его значение не зависит от пола и возраста обследуемых.

Ограничения проведенного исследования

В данном исследовании была изучена относительно небольшая группа больных, в связи с чем полученные результаты могут быть высокоспецифичными для изучаемой выборки. Однако, анализ проводился с учетом ненормального асимметричного распределения данных и расчетом 95% ДИ, что повышает репрезентативность полученных результатов.

Вывод

При получении значений показателей газов и насыщения кислородом артериализованной капиллярной крови, отличающихся на 3,67 мм рт.ст. для PaO_2 , на 1,14% для SaO_2 и на 1,94 мм рт.ст. для $PaCO_2$, при повторных измерениях у одного и того же больного ХЗОД следует считать эти значения клинически значимыми.

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. Интенсивная терапия в пульмонологии: в 2-х т. / под ред. С.Н.Авдеева. М.: Атмосфера. 2014. Т.1. С.12–67. ISBN: 978-5-902123-52-14.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2014. Т.32, №3. С.15–36. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>
3. Авдеев С.Н., Неклюдова Г.В. Анализ газов артериальной крови // Функциональная диагностика в пульмонологии / под ред. З.Р.Айсанова, А.В.Черняка. М.: Атмосфера, 2016. С.129–148. ISBN: 978-5-902123-68-2.
4. Хеннеси А.А.М., Джапп А.Дж. Анализ газов артериальной крови понятным языком / под ред. В.Л.Кассиля. М.: Практическая медицина, 2009. 140 с.
5. Баймаканова Г.Е. Интерпретация показателей газов крови // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №2. С.42–45. EDN: RCJYLB.
6. Аганезова Е.С. Газы и кислотно-щелочное состояние крови // Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. Л.: Медицина, 1980. С.182–209.
7. Канаев Н.Н., Кирюхин А.Б. Воспроизводимость и повторяемость показателей дыхания // Терапевтический архив. 1974. Т.46, №5. С.97–101.
8. Канаев В.В. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания // Руководство по клинической физиологии дыхания / под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева. Л.: Медицина, 1980. С.21–36.
9. Гришин О.В., Гришин В.Г. Клиническое значение пульсоксиметрии у взрослых // Медицинский алфавит. 2020. №25. С.3–21. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-13-21>
10. Каков С.В., Мулер В.П. Пульсоксиметрия // Вестник новых медицинских технологий 2006. Т.13, №1. С.171–172. EDN: KZJVNV.
11. Thorson S.H., Marini J.J., Pierson D.J., Hudson L.D. Variability of arterial blood gas values in stable patients in the ICU // Chest. 1983. Vol.84, Iss.1. P.14–18. <https://doi.org/10.1378/chest.84.1.14>
12. Hess D., Agarwal N.N. Variability of blood gases, pulse oximeter saturation, and end-tidal carbon dioxide pressure

in stable, mechanically ventilated trauma patients // *J. Clin. Monit.* 1992 Vol.8, Iss.2. P.111–115. <https://doi.org/10.1007/BF01617428>

13. Mallat J., Lazkani A., Lemyze M., Pepy F., Meddour M., Gasan G., Temime J., Vangrunderbeeck N., Tronchon L., Thevenin D. Repeatability of blood gas parameters, PCO₂ gap, and PCO₂ gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol.94, Iss.3. Article number:e415. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000415>

14. Glasgow J.F., Flynn D.M., Swyer P.R. A comparison of descending aortic and «arterialized» capillary blood in the sick newborn // *Can. Med. Assoc. J.* 1972. Vol.106, Iss.6. P.660–662.

15. Kanarek D.J., Goldman H.I., Zwi S. Arterial oxygen tension values in normal adults at an altitude of 1763 metres // *S. Afr. Med. J.* 1972. Vol.46, Iss.12. P.315–317.

16. Канаев Н.Н., Кирюхин А.Б. К вопросу об оценке воспроизводимости и повторяемости показателей легочного дыхания // Организационные и методические вопросы клинической физиологии дыхания. Л., 1973. С.39–45.

17. Статистические методы. Примеры измерений при анализе повторяемости и воспроизводимости. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200123080>

18. Заляжных В.В., Коптелов А.Е. Статистические методы контроля и управления качеством: учебное пособие для вузов. Архангельск: Изд-во АГТУ, 2004. 91 с.

REFERENCES

1. Avdeyev S.N., editor. [Intensive care in pulmonology (Vol.1)]. Moscow: Atmosfera; 2014 (in Russian). ISBN: 978-5-902123-52-14.

2. Chuchalin A.G., Avdeyev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev Ye.I. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2014; (3):15–36 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>

3. Avdeyev S.N., Neklyudova G.V. [Arterial blood gas analysis. In: Aysanova Z.R., Chernyak A.V., editors. Functional diagnostics in pulmonology]. Moscow: Atmosfera; 2016:129–148 (in Russian). ISBN: 978-5-902123-68-2.

4. Khennesi A.A.M., Dzhabp A.Dzh. [Arterial blood gas analysis in plain english. Kassil' V.L., editor]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009 (in Russian).

5. Baymakanova G.E. [Interpretation of blood gas values]. *Atmosfera. Pul'monologiya i Allergologiya* 2013; 2:42–45 (in Russian).

6. Aganezova Ye. [Gases and acid-base balance of blood. In: Shik L.L., Kanayev N.N., editors. Manual of clinical physiology of respiration]. Leningrad: Meditsina; 1980:182–209 (in Russian).

7. Kanaev N.N., Kiryukhin A.B. [Reproducibility and repeatability of respiratory parameters]. *Terapevticheskiy arkhiv* 1974; 46(5):97–101 (in Russian).

8. Kanaev V.V. [General issues of research methodology and criteria for assessing respiratory parameters In: Shik L.L., Kanayev N.N., editors. Manual of clinical physiology of respiration]. Leningrad: Meditsina; 1980:21–36 (in Russian).

9. Grishin O.V., Grishin V.G. [Clinical use of pulse oximetry in adults]. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020; 25:13–21 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-13-21>

10. Kakov S.V., Muler V.P. [Pulseoximetry]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies* 2006; 13(1):171–172 (in Russian).

11. Thorson S.H., Marini J.J., Pierson D.J., Hudson L.D. Variability of arterial blood gas values in stable patients in the ICU. *Chest* 1983; 84(1):14–18. <https://doi.org/10.1378/chest.84.1.14>

12. Hess D., Agarwal N.N. Variability of blood gases, pulse oximeter saturation, and end-tidal carbon dioxide pressure in stable, mechanically ventilated trauma patients. *J. Clin. Monit.* 1992; 8(2):111–115. <https://doi.org/10.1007/BF01617428>

13. Mallat J., Lazkani A., Lemyze M., Pepy F., Meddour M., Gasan G., Temime J., Vangrunderbeeck N., Tronchon L., Thevenin D. Repeatability of blood gas parameters, PCO₂ gap, and PCO₂ gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(3):e415. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000415>

14. Glasgow J.F., Flynn D.M., Swyer P.R. A comparison of descending aortic and «arterialized» capillary blood in the sick newborn. *Can. Med. Assoc. J.* 1972; 106(6):660–662.

15. Kanarek D.J., Goldman H.I., Zwi S. Arterial oxygen tension values in normal adults at an altitude of 1763 metres. *S. Afr. Med. J.* 1972; 46(12):315–317.

16. Kanaev N.N., Kiryukhin A.B. [On the issue of assessing the reproducibility and repeatability of pulmonary respiration indices. In: Organizational and methodological issues of clinical physiology of respiration]. Leningrad; 1973:39–45 (in Russian).

17. [Statistical methods. Selected illustrations of measurements at the repeatability and reproducibility studies]. (in Russian). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200123080>

18. Zalyazhnykh V.V., Koptelov A.E. [Statistical methods of quality control and management]. Arkhangel'sk: AGTU; 2004 (in Russian).

Информация об авторах:

Андрей Игоревич Нагаев, врач-функциональной диагностики, отделение функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; <http://orcid.org/0000-0002-2498-4329>; e-mail: fdcnit@yandex.ru

Елена Александровна Шергина, канд. мед. наук, зав. отделением функциональной диагностики Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; <https://orcid.org/0000-0002-1433-5720>; e-mail: fdcnit@yandex.ru

Наталья Леонидовна Карпина, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; <https://orcid.org/0000-0001-9337-3903>; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Author information:

Andrey I. Nagaev, Functional Diagnostics Physician, Functional Diagnostics Department, Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Tuberculosis Research Institute”; <http://orcid.org/0000-0002-2498-4329>; e-mail: fdcnit@yandex.ru

Elena A. Shergina, PhD (Med.), Head of the Functional Diagnostics Department, Centre for Diagnosis and Pulmonary Rehabilitation, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Tuberculosis Research Institute”; <https://orcid.org/0000-0002-1433-5720>; e-mail: fdcnit@yandex.ru

Natalya L. Karpina, PhD, DSc (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Tuberculosis Research Institute”; <https://orcid.org/0000-0001-9337-3903>; e-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Поступила 18.10.2024
Принята к печати 12.02.2025

Received October 18, 2024
Accepted February 12, 2025

УДК [616.2-053.86(612.176.2/4:612.014.4)]616-073(571.1)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-70-82

КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ СНИЖЕНИЯ НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ

М.А.Попова, В.В.Чистова, А.С.Лакомкина, А.Э.Щербакова

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный педагогический университет», 628417, г. Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ, 10/2

РЕЗЮМЕ. Введение. Сохранение трудоспособного населения на стратегически значимых северных территориях является важной государственной задачей. **Цель.** Определить кардиореспираторные предикторы, влияющие на снижение нейродинамических показателей работоспособности у молодых людей, постоянно проживающих на Севере. **Материалы и методы.** В исследование было включено 123 человека в возрасте 18-45 лет, постоянно проживающих в нефтегазодобывающем северном регионе России Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Критерии исключения: лица, работающие вахтовым методом; лица с ОРЗ в момент обследования; наличие хронических заболеваний. Обследуемые были разделены на две группы: 90 человек, болеющих ОРЗ до 4 раз в год, и 33 человека, часто болеющих ОРЗ (4 и более раз в год). Определялись показатели нейродинамики, гемодинамики, спирометрии, активности воспаления, кардиореспираторные предикторы снижения нейродинамических показателей работоспособности. **Результаты.** Снижение нейродинамических показателей работоспособности в группе часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста выявлено в 36,4% случаев, в группе редко болеющих ОРЗ – в 17,8% случаев. В группе часто болеющих по сравнению с редко болеющими ОРЗ обследованными лицами зарегистрированы большая длительность проживания в северном регионе, снижение объема форсированного выдоха в 1-ю секунду (ОФВ₁), повышение систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), центрального систолического аортального давления (цСАД), спектрального показателя сердечного ритма LF/HF за счет уменьшения мощности спектра в диапазоне высоких частот (HF), увеличение количества лимфоцитов и более высокий уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP). Установлены межсистемные связи между показателями нейродинамики, функции внешнего дыхания, гемодинамики, вариабельности ритма сердца, активности воспаления. **Заключение.** Кардиореспираторными предикторами снижения нейродинамических показателей работоспособности у лиц молодого возраста, постоянно проживающих в северном регионе, являются тенденция к снижению ОФВ₁, повышение САД и ДАД, цСАД и спектрального показателя вариабельности ритма сердца LF/HF. В развитии кардиореспираторной патологии, влияющей на нейродинамику, имеют значение длительность проживания на Севере, повышение уровня hs-CRP.

Ключевые слова: Север, молодой возраст, кардиореспираторные предикторы, артериальное давление, центральное систолическое аортальное давление, вариабельность ритма сердца, нейродинамика, спирометрия, работоспособность.

CARDIORESPIRATORY PREDICTORS OF DECREASED NEURODYNAMIC PERFORMANCE IN YOUNG ADULTS RESIDING IN A NORTHERN REGION

M.A.Popova, V.V.Chistova, A.S.Lakomkina, A.E.Shcherbakova

Surgut State Pedagogical University, 10/2 50 let VLKSM Str., Surgut, 628417, Russian Federation

Контактная информация

Марина Алексеевна Попова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный педагогический университет», 628417, г. Сургут, ул. 50 лет ВЛКСМ, 10/2. E-mail: m_a_popova@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Marina A. Popova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines and Life Safety, Surgut State Pedagogical University, 10/2 50 let VLKSM Str., Surgut, 628417, Russian Federation. E-mail: m_a_popova@mail.ru

Для цитирования:

Попова М.А., Чистова В.В., Лакомкина А.С., Щербакова А.Э. Кардиореспираторные предикторы снижения нейродинамических показателей работоспособности у лиц молодого возраста в Северном регионе // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.70–82. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-70-82

For citation:

Popova M.A., Chistova V.V., Lakomkina A.S., Shcherbakova A.E. Cardiorespiratory predictors of decreased neurodynamic performance in young adults residing in a Northern region. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):70–82 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-70-82

SUMMARY. Introduction. Preserving the working population in strategically important northern territories is a key national priority. **Aim.** To identify cardiorespiratory predictors that influence the decline in neurodynamic indicators of work capacity among young individuals permanently living in a Northern region. **Materials and methods.** The study included 123 individuals aged 18–45 years, permanently residing in the oil- and gas-producing northern region of Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug–Yugra in Russia. Exclusion criteria were shift workers, acute respiratory infections (ARI) at the time of examination, and any chronic diseases. Participants were divided into two groups: 90 individuals who experienced ARI fewer than four times a year and 33 individuals who experienced ARI four or more times a year. Neurodynamic, hemodynamic, and spirometric parameters, inflammation markers, and cardiorespiratory predictors of reduced neurodynamic performance were assessed. **Results.** Decreased neurodynamic performance was detected in 36.4% of frequently ill participants versus 17.8% of infrequently ill participants. Compared to the group of infrequently ill persons, the group of frequently ill persons had longer residence in the northern region, lower forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), higher systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), increased central systolic aortic pressure (cSAP), and a higher LF/HF ratio in heart rate variability due to reduced high-frequency (HF) power. In addition, the group of frequently ill persons exhibited elevated lymphocyte counts and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). Inter-system associations were found among neurodynamic indices, respiratory function, hemodynamics, heart rate variability, and inflammatory activity. **Conclusion.** Cardiorespiratory predictors of decreased neurodynamic performance in young adults permanently residing in a northern region include a tendency toward reduced FEV_1 , elevated SBP and DBP, increased cSAP, and an increased LF/HF ratio in heart rate variability. Longer residence in the North and higher hs-CRP levels also play a significant role in the development of cardiorespiratory pathology affecting neurodynamic performance.

Key words: North, young adults, cardiorespiratory predictors, blood pressure, central systolic aortic pressure, heart rate variability, neurodynamics, spirometry, work capacity.

Северные арктические и приарктические территории, включая Ханты-Мансийский автономный округ – Югра (ХМАО) играют ключевую роль в экономике страны, так как именно здесь сосредоточены промышленные и нефтегазодобывающие предприятия, обеспечивающие национальную безопасность государства [1]. Несмотря на то что только часть ХМАО относится к Арктике в строгом географическом смысле, его экономическая активность тесно связана с освоением арктических территорий [2]. Следует отметить, что в связи с развитием технологий и инфраструктуры северных территорий объектом медико-биологических исследований в последние годы стали не только вахтовики, работающие на открытом воздухе, но и инженерно-технический персонал, а также работники социальной сферы, длительно проживающие и работающие на северных территориях. Ранняя диагностика и профилактика сердечно-сосудистых дисфункций в данных профессиональных группах имеет социально-экономическое значение для сохранения квалифицированного трудового потенциала промышленного Севера [3, 4].

Многолетние исследования, проведенные в Сибири, показали значимость хронической респираторной патологии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [5], выявили предикторы коронарных катастроф при хронической обструктивной болезни легких [6]. Доказано, что кардиореспираторные заболевания имеют общие факторы риска и представляют собой одну из ведущих причин снижения работоспособности и качества жизни населения [7]. В молодом возрасте, когда организм в целом более устойчив к стрессам и воздействиям внешней среды, выявление ранних предикторов этих заболеваний может способствовать профилактике развития более серь-

езных нарушений в будущем и снижению экономических затрат на восстановление трудоспособности [8]. К факторам риска, на которые можно воздействовать, относят высокое нормальное артериальное давление, курение, избыточную массу тела, дислипидемии и низкую физическую активность [9].

Острые респираторные инфекции вызывают универсальные механизмы поражения сердечно-сосудистой системы, которые включают в себя гипоксию, системное воспаление и перенапряжение правого желудочка при легочной гипертензии [10]. Однако отдельные, особенные для определенных вирусов, механизмы, по всей видимости, обеспечивают отличия в спектре и частоте сердечно-сосудистых осложнений [10]. В последние годы на пике обсуждения стоят вопросы кардиоваскулярных [11] и респираторных нарушений после COVID-19 [12], в том числе и коронарных осложнений респираторной инфекции в молодом возрасте [13].

Очевидно, что главным условием своевременного выявления индивидуальных рисков сердечно-сосудистых заболеваний является охват периодическим скринингом целевых групп населения. В свою очередь, результаты скрининговых исследований являются определяющим фактором в повышении эффективности профилактических мероприятий, целью которых становится индивидуальная работа с группами повышенного риска [14].

Целью данного исследования является выявление кардиореспираторных предикторов снижения нейродинамических показателей работоспособности у лиц молодого возраста в северных регионах. Мы предполагаем, что выявление этих факторов позволит разработать более эффективные стратегии профилактики и программы адаптации, направленные на поддержание

высокой работоспособности и предотвращение развития хронических заболеваний в трудоспособном возрасте. Результаты исследования могут внести определенный вклад в сохранение трудового потенциала и улучшение качества жизни в северных регионах.

Материалы и методы исследования

Работа проведена в рамках государственного задания Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного округа – Югры и гранта Фонда научно-технологического развития Югры в февралепреле 2024 года. Исследование одобрено Этическим комитетом БУ «Сургутский государственный педагогический университет» (протокол №4 от 16.10.2023). Информированное согласие всех участников исследования получено в соответствии с регламентом Хельсинской декларации и национального стандарта Российской Федерации о надлежащей клинической практике. Функциональные исследования были проведены на базе научно-исследовательской лаборатории «Здоровый образ жизни и охрана здоровья» БУ «Сургутский государственный педагогический университет». Лабораторная диагностика осуществлена в клинко-диагностической лаборатории ООО «Лабрум» города Сургута.

В когортное исследование включены 123 человека в возрасте от 18 до 45 лет, постоянно проживающие в ХМАО на севере Российской Федерации, в городе Сургуте, работающие преимущественно в социальной сфере. Критерии исключения: вахтовый метод работы в северном регионе, работа на открытом воздухе, острые респираторные заболевания (ОРЗ) в момент проведения исследования, хронические воспалительные и онкологические заболевания, неконтролируемая артериальная гипертензия, беременность у женщин.

При анализе нейродинамических показателей работоспособности, гемодинамики, функции внешнего дыхания, лабораторных показателей активности воспаления выделено 2 группы: 1-я группа – 90 человек (36 мужчин, 54 женщины), не болевших или болевших ОРЗ до 4 раз в год; 2-я группа – 33 человека (13 мужчин, 20 женщин), часто болеющих ОРЗ (4 раза в год и более) в течение последних трех лет (2020-2023). Проведено анкетирование (курение, северный стаж, продолжительность пребывания на открытом воздухе в период низких температур в сутки, частота ОРЗ в год и их длительность).

Лабораторное исследование проводилось натощак с 7 до 9 часов утра в сертифицированной клинко-диагностической лаборатории медицинского центра «Лабрум» города Сургута и включало клинический анализ крови по стандартному протоколу с анализом показателей на автоматизированном гематологическом анализаторе «BC-5150» (Mindray, China) и определение высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) количественным иммунотурбодиметрическим методом

на автоматическом биохимическом анализаторе «BS-240Pro» (Mindray, China). С-реактивный белок (CRP) – один из наиболее чувствительных маркеров острой фазы воспаления при инфекциях, воспалительных процессах и любом повреждении тканей при уровне hs-CRP ≥ 5 мг/л. Установлено, что концентрация CRP в небольшой степени повышается также при эндогенном сосудистом вялотекущем воспалении низкого уровня активности, сопровождающем процесс развития атеросклероза сосудов. По данным проведенных исследований, у лиц с уровнем высокочувствительного CRP приближающимся к верхнему пределу стандартного диапазона нормы, потенциальный риск развития в будущем сердечно-сосудистых заболеваний ориентировочно от 1,5 до 4 раз выше, чем у лиц со значениями hs-CRP $< 1,0$ мг/л [15].

Функциональные исследования проводили с 8 до 12 часов дня в научно-исследовательской лаборатории «Здоровый образ жизни и охрана здоровья» БУ «Сургутский государственный педагогический университет» с соблюдением утвержденного протокола исключения физической нагрузки, курения, приема кофеиносодержащих напитков не менее чем за 2 часа до исследования и при отмене препаратов за сутки до исследования. Все этапы функционального исследования занимали 50-60 минут с перерывами между методиками 5-7 минут с учетом регистрации и анкетирования обследуемого. Последовательно определяли показатели гемодинамики, вариабельности ритма сердца (BPC), нейродинамики, спирометрии.

С помощью портативного аппарата для амбулаторного измерения центрального систолического аортального давления (цСАД) «A-PULSE-CASPal» (HealthSTATS, Singapore) трехкратно определяли пульс, систолическое (САД) и диастолическое давление (ДАД), методом аппланационной тонометрии по скорости пульсовой волны на лучевой артерии определяли цСАД, затем аппарат автоматически рассчитывал средние показатели пульса, САД и ДАД [16]. Уровень цСАД оценивали с учетом пола и возраста по номограмме референсных значений цСАД [16]. Интегративный гемодинамический показатель цСАД отражает жесткость артериального русла в целом [17] и определяет нагрузку на органы-мишени в большей степени, чем АД в плечевой артерии, при различных уровнях артериального давления [18].

После измерения САД, ДАД и цСАД проводили кардиоинтервалографию в покое в течение 5 минут (фон) и при активной ортостатической пробе (АОП) в течение 6 минут. На руки и ноги пациента накладывали ЭКГ-электроды по общепринятой схеме. Запись и анализ BPC производили с помощью программного обеспечения «Поли-Спектр» (Нейрософт, Россия) согласно инструкции к использованию программы и протокола проведения исследования BPC с АОП [19]. Фоновая проба предназначена для оценки нейрогуморальной регуляции и функциональных резервов организма по

динамике сердечного ритма в состоянии покоя и позволяет получить информацию о регуляции в наиболее комфортных для организма условиях, когда возмущающие (стрессовые) факторы сведены к минимуму; АОП – предназначена для оценки реактивности регуляторных механизмов, то есть способности их поддерживать гомеостаз при воздействии возмущающих (стрессовых) факторов [20]. В соответствии с рекомендациями стандарта по оценке ВРС Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества электрофизиологов [21] временной анализ ВРС проводили по следующим показателям: RRNN, мс – средняя длительность интервалов R-R; SDNN, мс – стандартное отклонение интервалов R-R; RMSSD, мс – квадратный корень из среднеарифметического значения квадрата разности длительностей последовательных интервалов R-R; pNN50, % – доля соседних интервалов R-R, различающихся более чем на 50 мс; CV, % – коэффициент вариации интервалов R-R. Спектральный анализ ритма сердца оценивали по показателям волновой структуры кардиоритмограммы: TP, мс² – полная мощность спектра колебаний ВРС в диапазоне 0,003-0,4 Гц; VLF, мс² – мощность спектра в диапазоне очень низких частот (0,003–0,04 Гц); LF, мс² – мощность спектра в диапазоне низких частот (0,04–0,15 Гц); HF, мс² – мощность спектра в диапазоне высоких частот (0,15–0,4 Гц); LF/HF – отношение низкочастотной составляющей спектра к высокочастотной [21]. Тип реакции на АОП определяли по коэффициенту 30-15, диапазон колебаний в норме 1,25-1,75 у.е., ниже 1,25 у.е. свидетельствует о недостаточности вагусных влияний [20].

Спирометрию проводили с помощью компьютерного спирометра «Спиро-Спектр» (Нейрософт, Россия) по рекомендованному производителем протоколу [22] с определением жизненной емкости легких (ЖЕЛ), форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду маневра ФЖЕЛ (ОФВ₁), индекса Тиффно – отношения ОФВ₁/ФЖЕЛ, чувствительного индекса наличия или отсутствия проходимости дыхательных путей, пиковой объемной скорости (ПОС) выдоха, мгновенных объемных скоростей воздушного потока МОС в момент выдоха на 25, 50, 75% ФЖЕЛ, процента (%) от должных величин по системе Р.Ф. Клемента, запрограммированной в данной диагностической системе [22]. Согласно методическим рекомендация «Спирометрия» Российского респираторного общества, Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики, Российского научного медицинского общества терапевтов пересмотра 2023 года оценивали основные спирометрические показатели ОФВ₁, ЖЕЛ, ОФВ₁/ЖЕЛ [23].

Работоспособность оценивали по показателям нейродинамики, автоматически рассчитываемой компьютерно-диагностической системой «НС-ПсихоТест» (Нейрософт, Россия). Для анализа свойств и состояний центральной нервной системы (ЦНС) использовали время простой сенсомоторной реакции (ПЗМР) и кри-

терии Т.Д. Лоскутовой: функциональный уровень системы (ФУС), отражающий по абсолютному времени ПЗМР текущее функциональное состояние ЦНС, степень развития утомления; устойчивость реакции (УР) – критерий устойчивости психофизиологического состояния по вариабельности значений времени ПЗМР; уровень функциональных возможностей (УФВ) – интегральный показатель, характеризующий способность ЦНС формировать и удерживать соответствующее функциональное состояние [24]. Устойчивость внимания при выполнении методики ПЗМР оценивали по показателю точности Уиппла [25]. Качественный показатель уровня работоспособности по вышеуказанным показателям ПЗМР компьютерно-диагностическая система определяла, как хороший (ФУС – $4,9 \pm 5,5$ 1/с², УР – $2,0 \pm 2,8$ 1/с, УФВ – 1/с²), незначительно сниженный (ФУС – $4,5 \pm 4,9$ 1/с², УР – $1,5 \pm 2,0$ 1/с, УФВ – 1/с²) и значительно сниженный (ФУС – $4,2 \pm 4,5$ 1/с², УР – $1,0 \pm 1,5$ 1/с, УФВ – 1/с²) [26].

Статистический анализ проведен с помощью программы Statistica 13.3 (США). Рассчитаны Me [Q₂₅; Q₇₅]. Для оценки межгрупповых различий применены критерии Манна-Уитни и χ^2 -критерий, корреляционный анализ проведен по критерию Спирмена (R) в группах часто (R₁) и редко (R₂) болеющих лиц молодого возраста. Кардиореспираторные предикторы снижения нейродинамических показателей работоспособности у постоянно проживающих в северном регионе лиц молодого возраста с анамнезом по ОРЗ определены с помощью многофакторного регрессионного анализа с пошаговым исключением переменных и расчетом отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для ОШ [27]. Критический уровень значимости различий – $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ показал, что среди обследованных лиц возраст редко болеющих ОРЗ составил 31,0 [19,0; 31,0] год, часто болеющих – 35,0 [19,0; 31,0] лет ($p = 0,056$), при этом «северный стаж» во второй группе был продолжительнее 29,00 [21,00; 40,00] лет, чем в первой 23,5 [12,00; 24,00] лет ($p = 0,043$). Частота встречаемости факта курения между группами не имела статистически значимых различий и составила в группе редко болеющих ОРЗ 24,5% ($n = 27$) и 29,7% ($n = 9$) в группе часто болеющих ОРЗ ($p = 0,76$). Продолжительность пребывания на открытом воздухе в период низких температур в обеих группах составила не более 1,5-2 часов.

Показатели нейродинамики: функциональный уровень возможностей (ФУВ), устойчивость реакции (УР) и уровень функциональных возможностей (УФВ) ЦНС, а также характеризующий устойчивость внимания коэффициент точности Уиппла у часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста были значимо ниже, чем у редко болеющих ОРЗ. Значительное снижение работоспособности по нейродинамическим параметрам ста-

статистически значимо чаще выявлено у часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста по сравнению с первой группой; хороший уровень работоспособности в 2,2

раза чаще зарегистрировался у лиц молодого возраста редко болеющих ОРЗ (табл. 1).

Таблица 1

Показатели нейродинамики и работоспособности у лиц молодого возраста, проживающих в северном регионе, часто и редко болеющих острыми респираторными заболеваниями, Ме [Q₂₅, Q₇₅]

Показатели простой зрительно-моторной реакции	Обследованные лица молодого возраста, постоянно проживающие в северном регионе n = 123		P ₁
	редко болеющие ОРЗ n = 90	часто болеющие ОРЗ n = 33	
Время простой зрительно-моторной реакции, мс	212,23 [191,30; 227,09]	226,66 [203,20; 235,19]	0,033
Функциональный уровень системы, 1/с ²	4,70 [4,45; 4,91]	4,49 [4,26; 4,86]	0,045
Устойчивость реакции, 1/с	2,08 [1,72; 2,23]	2,02 [1,68; 2,38]	0,037
Уровень функциональных возможностей, 1/с ²	3,66 [3,38; 3,93]	3,06 [3,22; 3,56]	0,049
Коэффициент точности Уиппла, у.е.	1,00 [0,97; 1,00]	0,07 [0,07; 1,00]	0,043
Уровни работоспособности*	n (%)	n (%)	P ₂
хорошая	47 (52,2%)	8 (24,2%)	0,005
незначительно сниженная	27 (30,0%)	13 (39,4%)	0,324
значительно сниженная	16 (17,8%)	12 (36,4%)	0,029

Примечание: * уровни трудоспособности автоматически рассчитаны программой по комплексу показателей простой зрительно-моторной реакции. p₁ – уровень статистической значимости различий показателей ПЗМР у лиц молодого возраста редко и часто болеющих ОРЗ по U-критерию; p₂ – уровень статистической значимости различий качественных показателей работоспособности у лиц молодого возраста редко и часто болеющих ОРЗ по χ²-критерию.

Результаты спирометрии выявили у часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста статистически значимо более низкие значения ОФВ₁ и индекса Тиффно по отношению к должным величинам, чем у редко болеющих, по другим показателям статистически значимых различий не было зарегистрировано (табл.

2). Следует отметить, что показатели ОФВ₁ соответствовали легкой степени обструкции в 5 случаях из 33 часто болеющих ОРЗ обследованных лиц, в группе редко болеющих легкая степень обструкции дыхательных путей была зарегистрирована в 4 случаях из 90 обследованных (p = 0,043).

Таблица 2

Основные показатели спирометрии у лиц молодого возраста, проживающих в северном регионе, часто и редко болеющих острыми респираторными заболеваниями (% от должных величин), Ме [Q₂₅, Q₇₅]

Показатель	Обследованные лица молодого возраста, постоянно проживающие в северном регионе n = 123		p
	редко болеющие ОРЗ n = 90	часто болеющие ОРЗ n = 33	
ЖЕЛ, % долж.	120,0 [111,0; 125,0]	108,0 [87,7; 121,0]	0,275
ОФВ ₁ , % долж.	116,0 [108,0; 121,0]	85,0 [78,0; 108,0]	0,040
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % долж.	89,0 [76,0; 104,0]	81,0 [72,0; 88,0]	0,033
ОФВ ₁ < 80%, n (%)	4 (3,6)	5 (16,5)	0,043

Примечание: Показатели приведены в % по отношению к должным значениям. p – уровень статистической значимости различий показателей спирометрии у лиц молодого возраста часто и редко болеющими ОРЗ по U-критерию. ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁/ЖЕЛ – индекс Тиффно, % долж. – процент по отношению к должным величинам по системе Р.Ф.Клементя.

Анализ гемодинамических показателей выявил более высокий уровень как САД, так и ДАД у часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста, а также более вы-

сокий уровень цСАД, что, по нашему мнению, свидетельствовало о тенденции к повышению сосудистой жесткости при частых эпизодах ОРЗ (табл. 3).

Таблица 3

Показатели пульса, центрального аортального и периферического артериального давления у лиц молодого возраста, проживающих в северном регионе, часто и редко болеющих острыми респираторными заболеваниями, Me [Q₂₅, Q₇₅]

Показатель	Обследованные лица молодого возраста, постоянно проживающие в северном регионе n = 123		p
	редко болеющие ОРЗ n = 90	часто болеющие ОРЗ n = 33	
Пульс в мин.	71,0 [65,0; 74,0]	72,0 [67,0; 81,0]	0,512
цСАД, мм рт. ст.	115,0 [104,0; 122,0]	125,0 [112,0; 130,0]	0,035
САД, мм рт. ст.	119,0 [107,0; 125,0]	125,0 [115,0; 132,0]	0,027
ДАД, мм рт. ст.	68,0 [64,0; 74,0]	82,0 [72,0; 86,0]	0,000

Примечание: p – уровень статистической значимости различий гемодинамических показателей у лиц молодого возраста часто и редко болеющими ОРЗ по U-критерию.

Следует отметить, что цСАД превышал должные половозрастные показатели у 6 из 33 обследованных лиц с частыми ОРЗ (18,2%) и 5 из 90 (5,6%) редко болеющих ОРЗ лиц молодого возраста (p = 0,029). Центральное систолическое давление в аорте – интегративный гемодинамический показатель, величина которого зависит от сердечного выброса, периферического сопротивления, жесткости артерий крупного и среднего калибра, величины отраженной волны [17]. Важность изучения параметров цСАД базируется на том, что систолическое и пульсовое давления в аорте отличаются от периферического вследствие явлений аугментации и амплификации, цСАД определяет нагрузку на органы-мишени и в большей степени, чем АД в плечевой артерии связано с сердечно-сосудистыми осложнениями [18].

При анализе временных показателей сердечного ритма в фоновом режиме у часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста выявлены более низкие показатели: RRNN, отражающая конечный результат собственной пейсмекерной активности синоатриального узла [20]; RMSSD, характеризующий вклад парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [20], и pNN50. Однако при активной ортостатической пробе все показатели были сопоставимы (табл. 4).

При АОП в группе редко болеющих ОРЗ лиц отмечено увеличение коэффициента вариации CV по сравнению с фоновым режимом, в группе часто болеющих ОРЗ лиц показатель CV не изменился.

Спектральный анализ ВРС выявил более высокие значения LF/HF в фоновом режиме и при АОП у часто

болеющих ОРЗ лиц молодого возраста по сравнению с редко болеющими. Следует отметить, что в обеих группах сравнения показатель LF/HF соответствовал уровню вегетативного равновесия. Медиана LF/HF в фоновом режиме у часто и редко болеющих ОРЗ составила соответственно 0,74 и 0,98 у.е. Колебания сердечного ритма в частотном диапазоне HF были ниже в фоновом режиме и при АОП у часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста, чем у редко болеющих, что может свидетельствовать об изменении вагусного контроля сердечного ритма [20], при этом коэффициент K 30:15, характеризующий вагусную функцию, и показатели общей мощности спектра TP в группах обследованных лиц были сопоставимы.

При анализе лабораторных показателей у часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста выявлено более низкое количество лейкоцитов за счет уменьшения абсолютного числа нейтрофилов, увеличение относительного и абсолютного числа лимфоцитов, однако значения всех показателей гемограммы и hs-CRP были в пределах референсных значений (табл. 5). Тем не менее, следует отметить, что в группе часто болеющих лиц молодого возраста содержание hs-CRP было значимо выше, чем в первой группе, это может свидетельствовать о низкоинтенсивном воспалении и сердечно-сосудистом риске. По данным проведенных исследований, у лиц с уровнем hs-CRP, приближающимся к верхнему пределу стандартного диапазона нормы, потенциальный риск развития в будущем сердечно-сосудистых заболеваний ориентировочно от 1,5 до 4 раз выше, чем у лиц с уровнем < 1,0 мг/л [15].

Таблица 4

Показатели временного анализа вариабельности ритма сердца в покое и при активной ортостатической пробе у лиц молодого возраста, проживающих в северном регионе, часто и редко болеющих острыми респираторными заболеваниями, Me [Q₂₅, Q₇₅]

Показатель	Обследованные лица молодого возраста, постоянно проживающие в северном регионе n = 123		p
	редко болеющие ОРЗ n = 90	часто болеющие ОРЗ n = 33	
Временной анализ ВРС			
RRNN (фон), мс	984,50 [918,00; 1022,00]	890,00 [828,00; 998,00]	0,048
RRNN (АОП), мс	713,00 [690,00; 780,00]	699,00 [650,00; 832,00]	0,715
SDNN (фон), мс	56,00 [43,00; 68,00]	50,00 [38,00; 70,00]	0,355
SDNN (АОП), мс	45,50 [34,00; 53,00]	43,00 [26,00; 56,00]	0,486
RMSSD (фон), мс	55,50 [44,00; 75,00]	40,00 [29,00; 54,00]	0,022
RMSSD (АОП), мс	21,00 [16,00; 24,00]	19,00 [12,00; 32,00]	0,988
pNN50 (фон), %	33,65 [28,50; 54,50]	20,80 [5,70; 33,10]	0,009
pNN50 (АОП), %	1,75 [0,20; 3,80]	2,10 [2,00; 3,20]	0,022
CV (фон), %	5,56 [4,71; 6,56]	5,54 [4,38; 7,28]	0,939
CV (АОП), %	6,31 [5,34; 7,04]	5,25 [0,20; 8,20]	0,045
Спектральный анализ ВРС			
TP (фон), мс ²	2697,50 [1723,00; 3864, 00]	2339,00 [1304,00; 4476,00]	0,084
TP (АОП), мс ²	2201,50 [1161,00; 3057,00]	1971,00 [663,00; 3340,00]	0,567
VLF (фон), мс ²	768,50 [640,00; 1352,00]	628,00 [534,00; 1809,00]	0,087
VLF (АОП), мс ²	1015,00 [615,00; 1478,00]	821,00 [318,00; 1443,00]	0,054
LF (фон), мс ²	622,00 [416,00; 1052,00]	666,00 [396,00; 1368,00]	0,994
LF (АОП), мс ²	755,50 [389,00; 972,00]	574,00 [302,00; 1651,00]	0,072
HF (фон), мс ²	896,00 [586,00; 1768,00]	650,00 [299,00; 1245,00]	0,038
HF (АОП), мс ²	179,00 [51,00; 312,00]	123,00 [55,00; 345,00]	0,023
LF/HF (фон), у.е.	0,74 [0,35; 1,30]	0,98 [0,67; 1,96]	0,045
LF/HF(АОП), у.е.	3,77 [1,44; 7,90]	4,29 [2,00; 7,92]	0,046
K 30:15	1,21 [1,16; 1,26]	1,24 [1,14; 1,42]	0,473

Примечание: p – уровень статистической значимости различий показателей ВРС в покое в фоновом режиме и при активной ортостатической пробе у лиц молодого возраста часто и редко болеющих ОРЗ по U-критерию.

Таблица 5

Лабораторные показатели у лиц молодого возраста, проживающих в северном регионе, часто и редко болеющих острыми респираторными заболеваниями, Me [Q₂₅, Q₇₅]

Показатель	Обследованные лица молодого возраста, постоянно проживающие в северном регионе n = 123		p
	редко болеющие ОРЗ n = 90	часто болеющие ОРЗ n = 33	
Лейкоциты (WBC), 10 ³ /мл	6,32 [5,72; 7,39]	5,36 [5,08; 6,05]	0,010
Эритроциты (RBC), 10 ⁹ /мл	4,51 [4,12; 4,69]	4,71 [4,33; 4,90]	0,314
Гемоглобин (HGB), г/дл	141,5 [124,0; 148,0]	140,0 [134,0; 146,0]	0,825
Цветовой показатель (СI), у.е.	0,91 [0,90; 0,95]	0,93 [0,88; 0,94]	0,994
Гематокрит (НТС), %	41,30 [37,10; 43,30]	40,90 [39,40; 43,00]	0,939
Средний объем эритроцита (MCV), фл	89,35 [86,90; 92,50]	89,70 [86,90; 91,50]	0,699
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	30,45 [30,00; 31,50]	30,90 [29,40; 31,30]	0,923
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл	342,0 [337,0; 344,0]	341,0 [337,0; 346,0]	0,524
Показатель распределения эритроцитов по объему (RDWc), %	12,35 [1,90; 13,30]	12,60 [12,10; 13,60]	0,095
Тромбоциты (PLT), 10 ³ /мл	217,5 [186,0; 264,0]	228,0 [207,0; 264,0]	0,436
Средний объем эритроцитов (MPV), фл	10,75 [10,20; 11,10]	10,00 [9,80; 11,30]	0,133
Тромбокрит (PCT), %	0,22 [0,20; 0,29]	0,24 [0,21; 0,25]	0,473
Нейтрофилы палочкоядерные, %	2,00 [2,00; 2,00]	2,00 [2,00; 2,00]	0,724
Нейтрофилы сегментоядерные, %	56,50 [51,00; 63,00]	54,00 [50,00; 56,00]	0,112
Лимфоциты, %	28,50 [24,00; 37,00]	36,00 [34,00; 39,00]	0,002
Моноциты, %	6,00 [5,00; 7,00]	6,00 [6,00; 7,00]	0,172
Эозинофилы, %	1,50 [1,00; 4,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,657
Базофилы, %	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,490
Лимфоциты, 10 ³ /мл	1,89 [1,10; 2,41]	2,09 [1,81; 2,37]	0,033
Моноциты, 10 ³ /мл	0,36 [0,29; 0,39]	0,34 [0,30; 0,37]	0,906
Нейтрофилы, 10 ³ /мл	3,86 [2,92; 5,72]	3,09 [2,80; 3,65]	0,027
СОЭ, мм/ч	6,50 [5,00; 8,00]	7,00 [6,00; 10,00]	0,120
hs-CRP, мг/л	2,25 [2,10; 2,70]	2,98 [1,80; 3,30]	0,030

Примечание: p – уровень статистической значимости различий лабораторных показателей у лиц молодого возраста часто и редко болеющими ОРЗ по U-критерию.

В группе редко болеющих ОРЗ лиц уровень hs-CRP был также выше 1 мг/л, что могло свидетельствовать об увеличении риска развития кардиоваскулярной патологии. Наши данные согласуются с данными об уровне hs-CRP в диапазоне от 3 до 5 мг/л, полученными при обследовании лиц молодого возраста без

сердечно-сосудистой патологии в Ямало-Ненецком округе [3].

Корреляционный анализ методом Спирмена выявил межсистемные связи между нейродинамическими показателями работоспособности у лиц молодого возраста, постоянно проживающих в северном регионе,

часто (R_1) и редко (R_2) болеющих ОРЗ. Положительные связи были между ФУС и ОФВ₁ ($R_1 = 0,39, p < 0,05; R_2 = 0,22, p < 0,05$), УР и ОФВ₁ ($R_1 = 0,34, p < 0,05$), УФВ и ОФВ₁ ($R_1 = 0,41, p < 0,05; R_2 = 0,29, p < 0,05$) и отрицательная связь – между временем ПЗМР и ОФВ₁ ($R_1 = -0,43, p < 0,05; R_2 = -0,25, p < 0,05$). Таким образом, скорость психомоторной реакции при снижении ОФВ₁ уменьшалась, несмотря на то что уровень ОФВ₁ был в пределах референсных значений по отношению к должным величинам у большинства обследованных лиц с анамнезом по ОРЗ.

Анализ показал, что повышение периферического артериального и центрального аортального давления сопровождается снижением сенсомоторного реагирования ЦНС. Отрицательные межсистемные связи были отмечены между УР и цСАД ($R_1 = -0,44, p < 0,05$), УФВ и цСАД ($R_1 = -0,38, p < 0,05; R_2 = 0,21, p < 0,05$), временем ПЗМР и САД ($R_1 = -0,40, p < 0,05, R_2 = -0,23, p < 0,05$), УФВ и САД ($R_1 = -0,39, p < 0,05, R_2 = -0,17, p < 0,05$), УФВ и ДАД ($R_1 = -0,37, p < 0,05, R_2 = -0,17, p < 0,05$), УР и САД ($R_1 = -0,41, p < 0,05, R_2 = -0,15, p < 0,05$). Также была выявлена связь между УФВ и спектральным показателем ВРС LF/HF ($R_1 = -0,38, p < 0,05; R_2 = -0,18, p < 0,05$).

Кроме того, была подтверждена положительная связь между уровнем цСАД и hs-CRP, как в группе часто болеющих ОРЗ, так и в группе редко болеющих ОРЗ лиц молодого возраста, проживающих в северном регионе ($R_1 = 0,66, p < 0,01; R_2 = 0,39, p < 0,05$). Длительность проживания в северном регионе коррелировала с САД ($R_1 = -0,39, p < 0,05, R_2 = -0,17, p < 0,05$), ДАД ($R_1 = 0,41, p < 0,05$), цСАД ($R_1 = -0,33, p < 0,05; R_2 = -0,15, p < 0,05$), hs-CRP ($R_1 = -0,32, p < 0,05; R_2 = 0,24, p < 0,01$) и отрицательно коррелировала с УФВ в группе с частыми ОРЗ ($R_1 = -0,42, p < 0,05$).

В модель регрессионного анализа были введены показатели, имеющие значимые различия между группами часто и редко болеющих ОРЗ лиц молодого возраста, проживающих постоянно в северном регионе. Определены отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ. Регрессионный анализ показал, что независимыми переменными нейродинамического показателя работоспособности, уровня функциональных возможностей центральной нервной системы (УФВ, $1/c^2$), являются ОФВ₁ (% долж.) (ОШ – 1,14, 95% ДИ – 1,10-1,18), уровень цСАД, (мм рт. ст.) (ОШ – 1,31, 95% ДИ – 1,23-2,12), отношение мощности спектра низкочастотных колебаний к мощности спектра высокочастотных колебаний ритма сердца LF/HF (у.е.) (ОШ – 1,13, 95% ДИ – 1,03-1,35), длительность проживания в

северном регионе (лет) (ОШ – 2,2, 95% ДИ – 1,8-4,3), уровень hs-CRP (мг/л) (ОШ – 1,97, 95% ДИ – 1,56-2,89).

Заключение

Снижение нейродинамических показателей работоспособности – скорости и устойчивости сенсомоторной реакции, ФУС и УФВ центральной нервной системы в группе часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста выявлено в 36,4% случаев, в группе редко болеющих ОРЗ – в 17,8% случаев. В группе часто болеющих в сравнении с редко болеющими ОРЗ обследованными лицами зарегистрированы большая длительность проживания в северном регионе, снижение ОФВ₁, повышение САД, ДАД, цСАД, спектрального показателя сердечного ритма LF/HF за счет уменьшения HF, увеличение количества лимфоцитов и более высокий уровень hs-CRP. Установлены межсистемные связи между показателями нейродинамики, функции внешнего дыхания, гемодинамики, ВРС, активности воспаления.

Таким образом, кардиореспираторными предикторами снижения нейродинамических показателей работоспособности у лиц молодого возраста, постоянно проживающих в северном регионе, являются тенденция к снижению ОФВ₁, повышение САД и ДАД, цСАД и спектрального показателя вариабельности ритма сердца LF/HF. В развитии кардиореспираторной патологии, влияющей на нейродинамику, имеют значение длительность проживания на Севере и повышение уровня hs-CRP. Снижение работоспособности по показателям нейродинамики диктует необходимость раннего выявления кардиореспираторных нарушений у часто болеющих ОРЗ лиц молодого возраста посредством углубленного функционального исследования кардиореспираторной системы.

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 при поддержке Фонда научно-технологического развития Югры (№ 2023-118-05 от 12.10.2023)

Funding Sources

The study was supported by the Yugra Foundation for Scientific and Technological Development (No. 2023-118-05 of 12.10.2023)

ЛИТЕРАТУРА

1. Стратегия развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035 года. URL: http://www.scrf.gov.ru/security/economic/Arctic_strategy/
2. Ханты-Мансийский автономный округ – Югра. Официальная статистика Управления Федеральной службы государственной статистики по Тюменской области, Ханты-Мансийскому автономному округу-Югре и Ямало-

Ненецкому автономному округу. URL: https://72.rosstat.gov.ru/ofstat_xmao

3. Шуркевич Н.П., Ветошкин А.С., Симонян А.А., Гапон Л.И., Карева М.А. Артериальная гипертония в условиях вахты в Арктике: особенности взаимосвязей жесткости артерий с маркерами воспаления и некоторыми метаболическими факторами риска // Российский кардиологический журнал. 2023. Т.28, №8. С.69–78. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5167>

4. Ветошкин А.С., Шуркевич Н.П., Симонян А.А., Гапон Л.И., Карева М.А., Семерикова А.М. Артериальная гипертония в Арктике: роль стресса и вегетативной дисфункции, гендерные различия // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024. Т.39, №1. С.83–93. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93>

5. Карпов Р.С., Дудко В.А., Кляшев С.М. Сердце – Легкие: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение сочетанных форм ИБС и хронических обструктивных болезней легких. Томск: Изд-во STT, 2004. 605 с.

6. Долгополова Д.А., Попова М.А., Терентьева Н.Н. Прогнозирование коронарных событий на основе анализа динамики морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы у больных хронической обструктивной болезнью на Севере // Архив внутренней медицины. 2018. Т.8, №1. С.36–44. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44>

7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ратова Л.Г., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. // Российский кардиологический журнал. 2018. Т.23, №12. С.131–142. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>

8. Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Абрамович С.Г., Агасаров Л.Г. Динамическое исследование факторов риска кардиореспираторных заболеваний у мужчин с высоким нормальным давлением в условиях центра здоровья // Атеросклероз. 2023. Т.19, №3. С.214–215. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-214-215>

9. Albasri A., O'Sullivan J.W., Roberts N.W., Prinjha S., McManus R.J., Sheppard J.P. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis // J. Hypertens. 2017. Vol. 35, Iss.10. P.1919–1928. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001443>

10. Ишмурзин Г.П., Серебрякова О.А., Сюзев К.Н., Долганова Д.А., Гайнуллина А.Х. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при респираторных вирусных инфекциях // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т.37, №4. С.31–37. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37>

11. 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-48-59>

12. Попова М.А., Чистова В.В., Щербакова А.Э. Показатели пульса, центрального и периферического артериального давления у педагогов северного университета, перенесших COVID-19 в период дистанционной работы // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т.13, №4. С.175–192. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-4-175-192>

13. 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. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-60-71>

14. Kollias A., Ntineri A., Stergiou G.S. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis // J. Hypertension. 2017. Vol.35, Iss.3. P.442–452. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001189>

15. Denegri B., Boriani G. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and its implications in cardiovascular outcomes // Curr. Pharm. Des. 2021. Vol.27, Iss.2. P.261–275. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200717090334>

16. Аппарат для измерения центрального аортального и периферического артериального давления. URL: https://diapark.ru/a-pulse_caspa.html

17. Котовская, Ю.В., Кобалава Ж.Д. Центральное давление в клинической практике: современное состояние проблемы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т.8, №4. С.8–13. EDN: KYRMER.

18. Кузнецов А.А., Цветкова Е.Е., Денисова Д.В., Воевода М.И. Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения // Кардиология. 2019. Т.59, №3. С.11–17. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10235>

19. Руководство по быстрому старту «Поли-Спектр.NET»: РБС031.01.001.000 (29.06.2018). Иваново: ООО «Нейрософт», 2018. 21 с.

20. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца (новый взгляд на старую парадигму). Иваново: ООО «Ней-

рософт», 2017. 516 с. ISBN: 978-5-9909171-0-1.

21. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the north American society of pacing and electrophysiology // *Circulation*. 1996. Vol.93, Iss.5. P.1043–1065. PMID: 8598068.

22. Руководство по эксплуатации «Спиро-Спектр»: спирометр компьютерный для диагностики вентиляционной способности легких. РЭ019.01.009.002 (13.01.2021). Иваново: ООО «Нейрософт», 2021. 115 с.

23. Методические рекомендации. Спирометрия. М., Российское респираторное общество, 2023. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1

24. Руководство по быстрому старту «НС-Психотест.NET»: программное обеспечение: РБС010.02.003.000 (19.11.2019). Иваново: ООО «Нейрософт», 2019. 22 с.

25. Лоскутова Т.Д. Время реакции как психофизиологический метод оценки функционального состояния ЦНС // *Нейрофизиологические исследования в экспертизе трудоспособности* / под ред. А.М. Зимкиной, В.И. Климовой-Черкасовой. Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1978. С.165–194.

26. Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике: НСФТ 010999.001 МУ. Иваново: ООО «Нейрософт», 2007. 216 с.

27. Радченко С.Г. Методология регрессионного анализа. Киев: «Корнийчук», 2011. 376 с. ISBN: 978-966-7599-72-0

REFERENCES

1. [Strategy for the development of the Arctic zone of the Russian Federation and ensuring national security for the period up to 2035] (in Russian). Available at: http://www.scrf.gov.ru/security/economic/Arctic_strategy/

2. [Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra. Official statistics of the Federal State Statistics Service for Tyumen Oblast, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra and Yamalo-Nenets Autonomous Okrug] (in Russian). Available at: https://72.rosstat.gov.ru/ofstat_xmao

3. Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S., Simonyan A.A., Gapon L.I., Kareva M.A. [Hypertension in individuals working in the Arctic on a rotating basis: relationship of arterial stiffness with inflammatory markers and some metabolic risk factors]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology* 2023; 28(4):69–78 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5167>

4. Vetoshkin A.S., Shurkevich N.P., Simonyan A.A., Gapon L.I., Kareva M.A., Semerikova A.M. [Arterial hypertension in the Arctic: the role of stress and autonomic dysfunction, gender differences]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2024; 3 (1):83–93 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-83-93>

5. Karpov R.S., Dudko V.A., Klyashev S.M. [Heart - Lungs: pathogenesis, clinic, functional diagnostics and treatment of combined forms of IBS and chronic obstructive pulmonary diseases]. Tomsk: izdatel'stvo STT; 2004 (in Russian).

6. Dolgoplova D.A., Popova M.A., Terentyeva N.N. [Forecasting coronary events based on the analysis of the dynamics of morphofunctional parameters of the cardiovascular system in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the North]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine* 2018; 8(1):36–44 (in Russian). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-36-44>

7. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Villevalde S.V., Galyavich A.S., Glezer M.G., Drapkina O.M., Kotovskaya Yu.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Nedoshivin A.O., Ostroumova O.D., Ratova L.G., Tkacheva O.N., Chazova I.E., Chesnikova A.I., Chumakova G.A. [Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian journal of cardiology* 2018; 23(12):131–142 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>

8. Drobyshev V.A., Shpagina L.A., Abramovich S.G., Agasarov L.G. [Dynamic study of risk factors for cardiorespiratory diseases in men with high normal blood pressure in a health center]. *Ateroskleroz = Atherosclerosis* 2023; 19(3):214–215 (in Russian). <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-214-215>

9. Albasri A., O'Sullivan J.W., Roberts N.W., Prinjha S., McManus R.J., Sheppard J.P. A comparison of blood pressure in community pharmacies with ambulatory, home and general practitioner office readings: systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2017; 35(10):1919–1928. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001443>

10. Ishmurzin G.P., Serebryakova O.A., Suzev K.N., Dolganova D.A., Gainullina A.H. [Cardiovascular complications of respiratory viral infections]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny` = The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2023; 37(4):31–37 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-31-37>

11. 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).

<https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-48-59>

12. Popova M.A., Chistova V.V., Scherbakova A.E. [Indicators of pulse, central and peripheral blood pressure of northern university teachers who underwent COVID-19 while working remotely]. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture* 2021; 13(4):175–192 (in Russian). <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2021-13-4-175-192>

13. 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]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:60–71 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-60-71>

14. Kollias A., Ntineri A., Stergiou G.S. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J. Hypertension* 2017; 35(3):442–452. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001189>

15. Denegri B., Boriani G. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and its implications in cardiovascular outcomes. *Cur. Pharm. Des.* 2021; 7(2):261–275. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200717090334>

16. [Apparatus for measuring central aortic and peripheral blood pressure] (in Russian). Available at: https://diapark.ru/a-pulse_caspa.html

17. Kotovskaya Yu.V., Kobalava Zh.D. [Central pressure in clinical practice: current state of the problem]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8(4):8–13 (in Russian).

18. Kuznetsov A.A., Tsvetkova E.E., Denisova D.V., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. [Central aortic pressure: reference and diagnostic values]. *Kardiologiya = Cardiology* 2019; 59(3):11–17 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10235>

19. [Poli-Spectrum.NET Quick Start Guide: RBS031.01.001.000 (29.06.2018)]. Ivanovo: «Neurosoft», 2018 (in Russian).

20. Mikhaylov V.M. [Variability of rhythm of the heart (a new look at the old paradigm)]. Ivanovo: «Neurosoft», 2017 (in Russian). ISBN: 978-5-9909171-0-1.

21. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of the European society of cardiology and the north American society of pacing and electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5):1043–1065. PMID: 8598068.

22. [Spiro-Spektr' User Manual: Spirometer for Diagnostics of Lung Ventilation Capacity.RE019.01.009.002 (13.01.2021)]. Ivanovo: Neurosoft, 2021 (in Russian).

23. [Methodical recommendations. Spirometry]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2023 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1

24. [Quick start guide «NS-Psychotest.NET»: software: RBS010.02.003.000 (19.11.2019)]. Ivanovo: «Neurosoft», 2019 (in Russian).

25. Loskutova T.D. [Reaction time as a psychophysiological method of assessing the functional state of the CNS. In: Zimkina A.M., Klimova-Cherkasova V.I., editors. Neurophysiological studies in the expertise of working capacity]. Leningrad: Meditsina, Leningradskoye otdeleniye; 1978:165–194 (in Russian).

26. Mantrova I.N. [Methodical guide on psychophysiological and psychological diagnostics: NSFT 010999.001 MU]. Ivanovo: «Neurosoft Ltd.», 2007 (in Russian).

27. Radchenko S.G. [Methodology of regression analysis]. Kiyev: «Korniychuk»; 2011 (in Russian). ISBN: 978-966-7599-72-0.

Информация об авторах:

Марина Алексеевна Попова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный педагогический университет»; <https://orcid.org/0000-00003-0193-7973>; e-mail: m_a_popova@mail.ru

Виктория Васильевна Чистова, старший преподаватель кафедры медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный педагогический университет»; <https://orcid.org/0000-00002-9788-1865>; e-mail: victoria_chistova@mail.ru

Author information:

Marina A. Popova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines and Life Safety, Surgut State Pedagogical University; <https://orcid.org/0000-00003-0193-7973>; e-mail: m_a_popova@mail.ru

Victoria V. Chistova, Senior Lecturer of the Department of Biomedical Disciplines and Life Safety, Surgut State Pedagogical University; <https://orcid.org/0000-00002-9788-1865>; e-mail: victoria_chistova@mail.ru

Анастасия Сергеевна Лакомкина, аспирант кафедры медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный педагогический университет»; <https://orcid.org/0000-00002-2805-2318>; e-mail: lakomkina-97@mail.ru

Anastasia S. Lakomkina, Postgraduate Student of the Department of Biomedical Disciplines and Life Safety, Surgut State Pedagogical University; <https://orcid.org/0000-00002-2805-2318>; e-mail: lakomkina-97@mail.ru

Александра Эдуардовна Щербакова, канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры медико-биологических дисциплин и безопасности жизнедеятельности, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный педагогический университет»; <https://orcid.org/0000-00002-0863-8127>; e-mail: a.e.shcherbakova@yandex.ru

Alexandra E. Shcherbakova, PhD (Biol.), Associate Professor of the Department of Biomedical Disciplines and Life Safety, Surgut State Pedagogical University; <https://orcid.org/0000-00003-0193-7973>; e-mail: a.e.shcherbakova@yandex.ru

*Поступила 12.09.2024
Принята к печати 29.09.2024*

*Received September 12, 2024
Accepted September 29, 2024*

УДК 612.216.2[615.356:577.161(571.65)]

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-83-91

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРИЕМА ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ МУЖЧИН – УРОЖЕНЦЕВ СЕВЕРО-ВОСТОКА (Г. МАГАДАН)

С.И.Вдовенко

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) играют активную роль в функционировании различных систем организма. При этом важно понимать их влияние на работу одной из важнейших физиологических систем – респираторную. **Цель.** Оценка показателей функции внешнего дыхания у мужчин – постоянных жителей Северо-Востока России, до и после приема пищевой добавки, содержащей омега-3 ПНЖК. **Материалы и методы.** В ходе комплексного научного мониторинга жителей-северян обследовано 45 мужчин в возрасте $40,0 \pm 0,8$ лет, разделенных на две группы. Первая – опытная, полтора месяца получавшая добавку в рацион питания в виде препарата в форме ретерифицированных триглицеридов (rTG), содержащего 1200 мг ПНЖК, из которых 660 мг эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и 440 мг докозагексаеновой кислоты (ДГК), и 2-я группа – контрольная, без воздействия на режим питания. Методом компьютерной спирографии (КМ AP 01 Диамант-С) изучались временные, скоростные и объемно-скоростные показатели функции внешнего дыхания. **Результаты.** До проведения эксперимента все показатели кроме пиковой объемной скорости были ниже нормативных величин, как в опытной, так и в контрольной группе. Наибольшее отклонение от должного уровня было зафиксировано в отношении показателей, характеризующих проходимость средних и мелких бронхов. По результатам эксперимента значимых изменений выявлено не было, однако для лиц, принимавших омега-3 ПНЖК, была установлена положительная тенденция к увеличению жизненной емкости легких, а также объема форсированного выдоха за первую секунду, являющегося первым индикатором возможных бронхообструктивных нарушений. Для мужчин из контрольной группы данная тенденция имела отрицательную направленность. **Заключение.** Проведенные исследования показали отсутствие значимых различий в работе бронхолегочной системы после 45-дневного приема препарата с омега-3. Возможно, что даже несмотря на относительно высокую концентрацию в 1200 мг ПНЖК требуется более длительный период дополнительного введения в рацион питания добавки для лиц, не имеющих установленных заболеваний легких.

Ключевые слова: функция внешнего дыхания, мужчины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS INTAKE ON THE LUNG FUNCTION OF MEN NATIVE TO THE NORTHEAST (MAGADAN)

S.I.Vdovenko

Scientific Research Center "Arktika", Far East Branch of the Russian Academy of Sciences Russian Federation, 24
Karl Marx Str., Magadan, 685000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) play an active role in the functioning of various body systems. It is important to understand their influence on one of the most important physiological systems—the respiratory system. **Aim.** To evaluate the lung function features in men who are permanent residents of the Northeast

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

Sergei I. Vdovenko, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, "Arctic" Research Center, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences, 24 Karl Marx Str., Magadan, 685000, Russian Federation. E-mail: vdovenko.sergei@yandex.ru

Для цитирования:

Вдовенко С.И. Оценка влияния приема омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию внешнего дыхания мужчин – уроженцев Северо-Востока (г. Магадан). 2025. Вып.95. С.83–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-83-91

For citation:

Vdovenko S.I. Assessment of the impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids intake on the lung function of men native to the Northeast (Magadan). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):83–91 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-83-91

of Russia before and after taking a dietary supplement containing omega-3 PUFAs. **Materials and methods.** As part of comprehensive scientific monitoring of northern residents, 45 men aged 40.0 ± 0.8 years were examined and divided into two groups. The first group—the experimental group—received a dietary supplement in the form of re-esterified triglycerides for one and a half months, containing 1,200 mg of PUFAs, including 660 mg of eicosapentaenoic acid (EPA) and 440 mg of docosahexaenoic acid (DHA). The second group—the control group—did not receive any dietary interventions. Time-based, flow, and flow-volume features of lung function were studied using computer spirometry (KM AR 01 Diamant-S). **Results.** Before the experiment, all parameters except peak expiratory flow rate were below normative values in both the experimental and control groups. The greatest deviation from the predicted levels was observed in indicators characterizing the patency of medium and small bronchi. According to the results of the experiment, no significant changes were identified. However, in individuals who took omega-3 PUFAs, a positive trend was observed towards an increase in vital capacity and forced expiratory volume in the first second (FEV₁), which is the primary indicator of possible obstructive airway disorders. For men in the control group, this trend was negative. **Conclusion.** The study showed no significant differences in lung function after a 45-day intake of an omega-3 supplement. It is possible that even with a relatively high concentration of 1,200 mg of PUFAs, a longer period of supplementation is required for individuals without established lung diseases.

Key words: lung function, men, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Обеспечение гомеостаза организма в непростых климатоэкологических условиях Северо-Востока России является жизненно необходимым с точки зрения формирования долгосрочных компенсаторно-приспособительных реакций. При этом респираторной системе отводится одна из первостепенных ролей, так как именно она в первую очередь испытывает всю полноту влияния неблагоприятных абиотических факторов. Ее функциональное состояние, как важнейшего звена кислородообеспеченности организма, является залогом обеспечения повышенных метаболических запросов организма в условиях холода.

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) заслуженно привлекают все большее внимание научной общественности по всему миру. Основными функциями ПНЖК человека являются участие в формировании фосфолипидов биологических мембран клеток организма, а также синтезе тканевых гормонов. Образующиеся из омега-3 ПНЖК эйкозаноиды оказывают вазодилатирующее, антиагрегантное и противовоспалительное действие [1]. Особенно сильное влияние дополнительного приема ПНЖК отмечается в отношении сердечнососудистой системы, прежде всего – значительный гипотензивный эффект, уменьшение сосудистого сопротивления и жесткости артерий [2, 3]. Однако отдельный интерес представляет оценка возможного влияния омега-3 ПНЖК на работу бронхолегочной системы, особенно в условиях неблагоприятных факторов внешней среды. В исследованиях других авторов отмечается противовоспалительное воздействие эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) на легкие, снижение гиперчувствительности дыхательных путей и улучшение состояния астматических проявлений [4–6]. Исследования на тему влияния омега-3 ПНЖК на бронхолегочную систему, как правило, проводятся либо на животных, либо с участием людей, условием включения которых в выборку является обязательное наличие каких-либо хронических заболеваний легких. Указывается, что омега-3 ПНЖК, в частности эйкозапентаеновая кислота, являются источником эйкозанои-

дов, проявляющих противовоспалительные эффекты в легких [7]. При этом, омега-3 ПНЖК положительно влияют на динамику заболеваний легких, снижая выработку бронхоконстрикторных лейкотриенов [8]. Однако исследований, проводившихся с участием здоровых людей значительно меньше, и часть из них носит чрезвычайно длительный характер [9]. Следует отметить, что влияние омега-3 ПНЖК на организм приобретает особую актуальность при сохранении уже ставшего традиционным типа питания современного человека, включающего в себя минимум свежей рыбы и морепродуктов.

В связи с этим целью данного исследования явилась оценка показателей функции внешнего дыхания у мужчин – постоянных жителей Северо-Востока России, до и после приема пищевой добавки, содержащей омега-3 ПНЖК.

Материалы и методы исследования

Для поставленной цели в рамках реализации программы научного мониторинга жителей-северян было проведено комплексное обследование представителей мужского пола – уроженцев Севера. В исследованиях приняли участие 45 мужчин-европеоидов (кавказоидной расы), уроженцев Северо-Востока в 1-2 поколениях, не имеющих острых и хронических заболеваний бронхолегочной системы (средний возраст $40,0 \pm 0,8$ лет), характеризующихся следующими антропометрическими показателями: рост $180,7 \pm 0,9$ см, масса тела $87,5 \pm 2,1$ кг, индекс массы тела $26,8 \pm 0,6$ кг/м². Из них были сформированы две группы: 1-я – опытная группа, n = 30 (участники этой группы получали воздействие на рацион питания в виде добавки с ПНЖК в форме реэтерифицированных триглицеридов (rTG) (страна-производитель Россия), которая принималась в виде кишечнорастворимых капсул дважды в день вне зависимости от приема пищи), и 2-я группа – контрольная, n = 15 (без воздействия на режим питания участников данной группы). Согласно протоколу научного эксперимента, одинаковые комплексные исследования (включающие в себя спирографические данные) были

проведены в 2 этапа: до и после воздействия на рацион питания, как в опытной, так и в контрольной группе. Обе группы обследуемых были сопоставимы по возрасту и всем вышеизложенным параметрам (опытная группа: возраст $40,7 \pm 0,8$ лет, длина тела $180,6 \pm 1,2$ см, масса тела $89,2 \pm 2,5$ кг; контрольная группа: возраст $37,5 \pm 1,5$ лет, длина тела $180,9 \pm 1,5$ см, масса тела $83,8 \pm 3,4$ кг, значимых различий выявлено не было).

Функция внешнего дыхания (ФВД) мужчин оценивалась методом спирометрии (тип датчика «объем-поток» с сенсором Лилли) на медицинском спирографе-пневмотахометре КМ АР 01 «Диамант-С» (Россия). Исследования проводились после обучения каждого испытуемого, в положении сидя с обязательной калибровкой и корректировкой по атмосферному давлению (температура воздуха выставлялась автоматически). Из нескольких измерений выбиралась лучшая попытка, соответствующая критериям выполнения тестирования спокойного и, особенно, форсированного выдоха (быстрое достижение пика скорости, стабильная линия потока, отсутствие кашля и утечки воздуха, плавное и равномерное уменьшение кривой к концу выдоха, максимальные значения ЖЕЛ, ФЖЕЛ в попытке [10]. Все базовые характеристики ФВД автоматически сравнивались с должными значениями, представляющими собой величины, рассчитанные для популяции жителей Центральной части России [11]. Анализировали показатели: жизненная и форсированная емкости легких (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, л); пиковая объемная скорость (ПОС, л/с); объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, л); мгновенные объемные скорости на участках 25%, 50%, 75% от форсированного выдоха (МОС_{25%}, МОС_{50%}, МОС_{75%}, л/с); средняя объемная скорость (СОС_{25-75%}, л/с), а также два индекса бронхообструкции – Тиффно и Генслера (ИТ, ИГ, %). Анализировались абсолютные (в л, л/сек) и от-

носительные (в %) полученные данные.

Исследование осуществлялось в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты были подвергнуты статистической обработке с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013. В случае сравнения связанных выборок статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых, а также зависимых выборок (в случае внутригруппового сравнения) с нормальным распределением. При сравнении несвязанных выборок статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок [12]. Результаты представлены в виде среднего значения и его ошибки ($M \pm m$). Критический уровень значимости различий равен $p < 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены показатели ФВД у обследуемых пациентов из опытной группы в сравнении с должными величинами. Видно, что 7 из 10 показателей имели значимые различия с должными величинами. В первую очередь это касалось объемных скоростных характеристик проходимости крупных (МОС_{25%}), средних (МОС_{50%}) и мелких (МОС_{75%}) бронхов, которые были значимо ниже нормы. То же самое наблюдалось в отношении объема форсированного выдоха за первую секунду. При этом показатель пиковой объемной скорости был выше нормативной величины, но данное различие не было значимо и во внимание приниматься не может.

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания у обследуемых пациентов из опытной группы в сравнении с должными величинами ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Опытная группа	Должные величины	Процентное соотношение	Уровень значимости различий (p)
ЖЕЛ (л)	$5,1 \pm 0,15$	$5,3 \pm 0,08$	$96 \pm 2,19$	$p = 0,09$
ФЖЕЛ (л)	$4,9 \pm 0,15$	$5,1 \pm 0,07$	$97 \pm 2,26$	$p = 0,24$
ОФВ ₁ (л)	$3,7 \pm 0,12$	$4,2 \pm 0,06$	$89 \pm 2,55$	$p < 0,001$
ПОС (л/с)	$9,8 \pm 0,28$	$9,5 \pm 0,1$	$104 \pm 2,80$	$p = 0,32$
МОС _{25%} (л/с)	$7,9 \pm 0,31$	$8,6 \pm 0,1$	$91 \pm 3,58$	$p < 0,05$
МОС _{50%} (л/с)	$4,6 \pm 0,28$	$5,9 \pm 0,07$	$79 \pm 4,95$	$p < 0,001$
МОС _{75%} (л/с)	$1,8 \pm 0,12$	$2,6 \pm 0,04$	$68 \pm 4,79$	$p < 0,001$
СОС _{25-75%} (л/с)	$4,7 \pm 0,22$	$5,7 \pm 0,07$	$83 \pm 3,94$	$p < 0,001$
ИТ, %	$75 \pm 1,82$	$80 \pm 0,5$	$80 \pm 1,16$	$p < 0,05$
ИГ, %	$76 \pm 1,87$	$85 \pm 0,5$	$89 \pm 1,19$	$p < 0,001$

В таблице 2 приведены те же показатели, но для мужчин из контрольной группы обследованных. У данных лиц большинство представленных значений не различалось с должными величинами, за исключением обоих индексов бронхообструкции, которые были

значимо ниже пороговых уровней, установленных как граница риска потенциального развития рестриктивных и обструктивных нарушений в работе бронхолегочной системы [13, 14].

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у обследуемых из контрольной группы в сравнении с должными величинами (M ± m)

Исследуемые показатели	Опытная группа	Должные величины	Процентное соотношение	Уровень значимости различий (p)
ЖЕЛ (л)	5,3 ± 0,24	5,4 ± 0,11	98 ± 2,81	p = 0,71
ФЖЕЛ (л)	5,2 ± 0,26	5,2 ± 0,11	99 ± 3,45	p = 1,00
ОФВ ₁ (л)	4 ± 0,23	4,3 ± 0,09	94 ± 3,74	p = 0,23
ПОС (л/с)	10,4 ± 0,65	9,6 ± 0,16	108 ± 6,06	p = 0,24
МОС _{25%} (л/с)	8,4 ± 0,87	8,8 ± 0,15	95 ± 9,03	p = 0,65
МОС _{50%} (л/с)	5,0 ± 0,56	6,0 ± 0,12	82 ± 8,34	p = 0,09
МОС _{75%} (л/с)	2,2 ± 0,28	2,7 ± 0,06	79 ± 9,02	p = 0,09
СОС _{25-75%} (л/с)	5,2 ± 0,56	5,8 ± 0,11	88 ± 8,52	p = 0,30
ИТ, %	76 ± 1,89	80 ± 0,5	95 ± 1,2	p < 0,05
ИГ, %	78 ± 2,17	85 ± 0,5	92 ± 1,34	p < 0,01

На рисунке представлены процентные отклонения показателей ФВД, где нулевая шкала соответствует об-

щероссийским нормативам функционирования бронхолегочной системы [11].

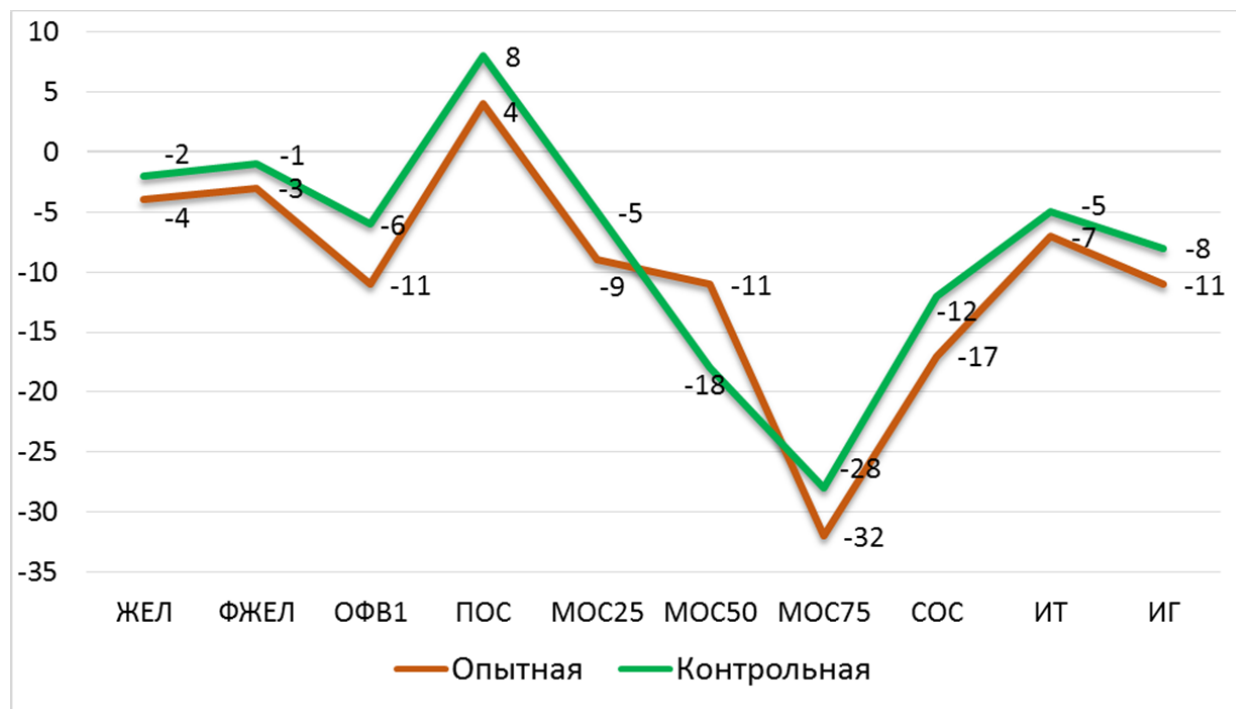


Рис. Отклонения объемных и объемно-скоростных характеристик работы легких относительно должных величин, в %.

Примечание: Нулевая шкала соответствует общероссийским должным величинам показателей бронхолегочной системы мужчин аналогичного возраста и длины тела.

При анализе полученных данных выявлено, что, несмотря на снижение показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ относительно должной величины, их уровень превышал нижнюю границу нормы, имеющую важное диагностическое значение в выявлении бронхолегочных нарушений [15]. Из рисунка видно, что динамика отклонений показателей ФВД у опытной и контрольной групп была практически идентичной, а максимальные различия укладывались в диапазон 2-7% ($p = 0,24$; $p < 0,05$). При этом единственным показателем, значения которого немного, но все же превышали должные величины в обеих группах, была пиковая объемная скорость (4-8%, $p < 0,05$; $p = 0,24$). Следует отметить, что ПОС в значительной степени зависит от развитости экспираторных мышц (осуществляющих активный выдох).

Наиболее значительные отклонения от нормы были зафиксированы для средних (МОС_{50%}) и мелких (МОС_{75%}) бронхов, достигая -28% ($p = 0,09$) и -32% ($p < 0,05$), что, фактически, означает сужение калибра бронхов респираторной части легких на треть. Поэтому следует акцентировать внимание именно на характеристиках показателя МОС_{75%}, в то время как иные участки трахеобронхиального дерева могут не демонстрировать подобных отклонений, что в нашем случае видно, как по показателям МОС_{25%} и МОС_{50%}, так и по средней объемной скорости СОС_{25-75%}.

В таблице 3 представлена динамика показателей ФВД до и после проведения эксперимента, а также межгрупповое сравнение в разные этапы исследования.

Таблица 3

Показатели функции внешнего дыхания у обследуемых пациентов из опытной и контрольной группы до и после проведения эксперимента (М ± m)

Исследуемые показатели	Опытная группа			Контрольная группа		
	Первый этап	Второй этап	Уровень значимости различий (p), %	Первый этап	Второй этап	Уровень значимости различий (p), %
ЖЕЛ (л)	5,1 ± 0,15	5,2 ± 0,16	p = 0,65	5,3 ± 0,24	5,2 ± 0,28	p = 0,79
ЖЕЛ (%), долж	96 ± 2,19	98 ± 2,24	p = 0,53	98 ± 2,81	97 ± 3,71	p = 0,83
ФЖЕЛ (л)	4,9 ± 0,15	4,7 ± 0,14	p = 0,34	5,2 ± 0,26	5,1 ± 0,28	p = 0,80
ФЖЕЛ (%), долж	97 ± 2,26	95 ± 4,09	p = 0,67	99 ± 3,45	99 ± 3,75	p = 1,00
ОФВ ₁ (л)	3,7 ± 0,12	3,7 ± 0,1	p = 1,00	4,0 ± 0,23	4,0 ± 0,28	p = 1,00
ОФВ ₁ (%), долж	89 ± 2,55	90 ± 1,98	p = 0,76	94 ± 3,74	93 ± 4,9	p = 0,87
ПОС (л/с)	9,8 ± 0,28	9,8 ± 0,27	p = 1,00	10,4 ± 0,65	10,0 ± 0,69	p = 0,68
ПОС (%), долж	104 ± 2,8	105 ± 3,05	p = 0,81	108 ± 6,06	104 ± 6,43	p = 0,65
МОС _{25%} (л/с)	7,9 ± 0,31	8,0 ± 0,33	p = 0,83	8,4 ± 0,87	8,4 ± 0,85	p = 1,00
МОС _{25%} (%), долж	91 ± 3,58	93 ± 4,00	p = 0,71	95 ± 9,03	94 ± 8,81	p = 0,94
МОС _{50%} (л/с)	4,6 ± 0,28	4,8 ± 0,3	p = 0,63	5,0 ± 0,56	5,05 ± 0,59	p = 0,95
МОС _{50%} (%), долж	79 ± 4,95	82 ± 5,23	p = 0,68	82 ± 8,34	83 ± 8,74	p = 0,94
МОС _{75%} (л/с)	1,8 ± 0,12	1,7 ± 0,13	p = 0,58	2,2 ± 0,28	2,1 ± 0,3	p = 0,91
МОС _{75%} (%), долж	68 ± 4,79	65 ± 5,36	p = 0,68	79 ± 9,02	77 ± 9,78	p = 0,88
СОС _{25-75%} (л/с)	4,7 ± 0,22	4,9 ± 0,24	p = 0,54	5,2 ± 0,56	5,2 ± 0,57	p = 1,00
СОС _{25-75%} (%), долж	83 ± 3,94	82 ± 4,43	p = 0,87	88 ± 8,52	88 ± 8,7	p = 1,00
ИТ, %	75 ± 1,82	73 ± 1,75	p = 0,44	76 ± 1,89	77 ± 2,54	p = 0,75
ИГ, %	76 ± 1,87	75 ± 1,88	p = 0,71	78 ± 2,17	78 ± 2,66	p = 1,00

Если рассматривать динамику до и после эксперимента, то следует констатировать отсутствие каких-либо значимых изменений. Однако для опытной группы (принимавшей омега-3 ПНЖК) был обнаружен

ряд тенденций по изменениям показателей объемных величин легких, а также проходимости бронхов различного диаметра. В этой связи необходимо обратить пристальное внимание на сурфактантную систему, ко-

торая выполняет множество различных функций, в том числе облегчает работу легких за счет снижения поверхностного натяжения в альвеолах при вдохе и предотвращения спадения альвеол на выдохе [16]. В других исследованиях было продемонстрировано, что добавление на протяжении 12 месяцев в рацион питания здоровых людей добавки с омега-3 ПНЖК привело к увеличению уровней циркулирующих глицерофосфолипидов, как представителей семейства глицерофосфолипидов, являющихся важнейшим компонентом сурфактанта [17, 18]. Также следует отметить, что большая часть ПНЖК в составе фосфолипидов используется для построения клеточных мембран, формируя основу липидного бислоя. Докозагексаеновая кислота при этом является приоритетной кислотой, выполняющей строительную функцию во всех мембранах, в том числе легочных альвеол, где происходит диффузия газов через аэрогематический барьер [19]. В наших исследованиях в группе лиц, принимавших омега-3 ПНЖК, наблюдалась положительная тенденция к увеличению жизненной емкости легких, а также объема форсированного выдоха за первую секунду, являющегося первым индикатором возможных бронхообструктивных нарушений. Из ЭПК синтезируются простагландины и тромбоксаны третьей серии, обладающие свойствами расширения бронхов [20–22]. В нашем исследовании у лиц из опытной группы наблюдалась некоторая тенденция к увеличению проходимости крупных и средних бронхов и приближении данных показателей к нормативным величинам. Несмотря на то, что все вышеуказанные изменения не были значимы, вполне вероятно, что более длительное применение омега-3 ПНЖК или их комбинация с витаминами различных групп окажут более заметное влияние на работу бронхолегочной системы и затронут уровень дистальных отделов дыхательных путей [23].

Заключение

Проведенные исследования показали отсутствие значимых различий в работе бронхолегочной системы после 45-дневного приема препарата с омега-3 ПНЖК. Тем не менее, установленные тенденции позволяют сделать вывод о некотором положительном влиянии дополнительного приема омега-3 ПНЖК в форме rTG. В частности, вектор изменения проходимости крупных и средних бронхов в группе лиц, принимавших добавку, направлен в сторону уменьшения разницы относительно должных величин. Сходная картина установлена для жизненной емкости легких, которая у мужчин данной группы практически приблизилась к 100-процентному уровню относительно должной величины, в то время как в контрольной группе произошло некоторое снижение данного показателя. Возможно, что даже несмотря на относительно высокую концентрацию в 1200 мг ПНЖК значимого эффекта в процессе данного исследования добиться не удалось и требуется более длительный прием препарата (вплоть до года и более) с дальнейшим детальным анализом полученных результатов. Можно также предположить, что значимое влияние даже за столь короткий временной период может быть установлено для лиц, имеющих отклонения в работе легких или имеющих установленные бронхолегочные заболевания.

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. Саргсян В.Д., Сафарян А.С. Значение омега жирных кислот для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Профилактическая медицина. 2021. Т.24, №7. С.90–95. <https://doi.org/10.17116/profmed20212407190>
2. Normen L., Shaw C.A., Fink C.S., Awad A.B. Combination of phytosterols and omega-3 fatty acids: a potential strategy to promote cardiovascular health // Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents. 2004. Vol.2, Iss.1. P.1–12. <https://doi.org/10.2174/1568016043477323>
3. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease // Circulation. 2002. Vol.106, Iss.21. P.2747–2757. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038493.65177.94>
4. Levy B.D., Serhan C.N. Resolution of acute inflammation in the lung // Ann. Rev. Physiol. 2014. Vol.76. P.467–492. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170408>
5. Christmann U., Hancock C.L., Poole C.M., Emery A.L., Poovey J.R., Hagg C., Mattson E.A., Scarborough J.J., Christopher J.S., Dixon A.T., Craney D.J., Wood P.L. Dynamics of DHA and EPA supplementation: incorporation into equine plasma, synovial fluid, and surfactant glycerophosphocholines // Metabolomics. 2021. Vol.17, Iss.5. Article number:41. <https://doi.org/10.1007/s11306-021-01792-5>
6. Mickleborough T.D., Ionescu A.A., Rundell K.W. Omega-3 fatty acids and airway hyperresponsiveness in asthma // J. Altern. Complement. Med. 2004. Vol.10, Iss.6. P.1067–1075. <https://doi.org/10.1089/acm.2004.10.1067>
7. Новгородцева Т.П., Ходосова К.К., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Юренко А.В., Переломова О.В., Клепацкая Т.Н. Состав жирных кислот и уровень их метаболитов при частично контролируемой бронхиальной астме на фоне комплексного лечения с применением миллиметровой терапии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания.

2018. Вып.69. С.36–42. https://doi.org/10.12737/article_5b975490da7d45.64596344
8. Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol.71, Iss.1. S.393–S.396. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.1.393s>
9. Patchen B.K., Balte P., Bartz T.M., Barr R.G., Fornage M., Graff M., Jacobs Jr. D.R., Kalhan R., Lemaitre R.N., O'Connor G., Psaty B., Seo J., Tsai M.Y., Wood A.C., Xu H., Zhang J., Gharib S.A., Manichaikul A., North K., Steffen L.M., Dupuis J., Oelsner E., Hancock D.B., Cassano P.A. Investigating associations of omega-3 fatty acids, lung function decline, and airway obstruction // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023. Vol.208, Iss.8. P.846–857. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0074OC>
10. 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/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
11. Клемент Р.Ф., Лаврушин А.А., Тер-Погосян П.А., Котегов Ю.М. Инструкция по применению формул и таблиц должных величин основных спирографических показателей. Л.: ВНИИ пульмонологии МЗ СССР, 1986. 79 с.
12. Боровиков В.П. *Statistica. Искусство анализа данных на компьютере.* СПб.: Питер, 2003. 688 с. ISBN: 5-272-00078-1.
13. Старшов А.М., Смирнов И.В. Спирография для профессионалов. Методика и техника исследования функций внешнего дыхания. М.: Познавательная книга-ПРЕСС, 2003. 80 с.
14. Pistelli F., Bottai M., Viegi G. Smooth reference equations for slow vital capacity and flow-volume curve indexes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol.161, Iss.3. P.899–905. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9906006>
15. Каменева М.Ю. Спирометрия: как оценить результаты // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.83. С.91–99. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-91-99>
16. Ишутина О.В. Сурфактантная система легких. Обзорная статья // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* 2021. Т.20, №4. С.7–17. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>
17. Walker C.G., West A.L., Browning L.M., Madden J., Gambell J.M., Jebb S.A., Calder P.C. The pattern of fatty acids displaced by EPA and DHA following 12 months supplementation varies between blood cell and plasma fractions // *Nutrients.* 2015. Vol.7, Iss.8. P.6281–6293. <https://doi.org/10.3390/nu7085285>
18. Ostermann A.I., West A.L., Schoenfeld K., Browning L.M., Walker C.G., Jebb S.A., Calder P.C., Schebb N.H. Plasma oxylipins respond in a linear dose-response manner with increased intake of EPA and DHA: results from a randomized controlled trial in healthy humans // *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. Vol.109, Iss.5. P.1251–1263. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz016>
19. Махутова О.Н., Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты в физиологии и метаболизме рыб и человека: значение, потребности, источники // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2020. Т.106, №5. С.601–621. <https://doi.org/10.31857/S0869813920050040>
20. Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development // *Am. J. Clin. Nutr.* 1991. Vol.54, Iss.5. P.438–463. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.3.438>
21. Schmitz G., Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids // *Prog. Lipid Res.* 2008. Vol.47, Iss.2. P.147–155. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2007.12.004>
22. Tapiero H., Nguyen G., Couvreur P., Tew K.D. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies // *Biomed. Pharmacother.* 2002. Vol.56, Iss.5. P.215–222. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(02\)00193-2](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(02)00193-2)
23. Razavi M., Jamilian M., Samimi M., Ebrahimi F.A., Taghizadeh M., Bekhradi R., Holleini E.S., Kashni H.H., Karamali M., Asemi Z. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acids co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes // *Nutr. Metab.* 2017. Vol.14, Iss.80. P.1–9. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0236-9>

REFERENCES

1. Sargsyan V.D., Safaryan A.S. [The importance of omega fatty acids for the prevention of cardiovascular disease]. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health* 2021; 24(7):90–95 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/profmed20212407190>
2. Normen L., Shaw C.A., Fink C.S., Awad A.B. Combination of phytosterols and omega-3 fatty acids: a potential strategy to promote cardiovascular health. *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents* 2004; 2(1):1–12 <https://doi.org/10.2174/1568016043477323>
3. Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106(21):2747–2757. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000038493.65177.94>
4. Levy B.D., Serhan C.N. Resolution of acute inflammation in the lung. *Ann. Rev. Physiol.* 2014; 76:467–492. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170408>

5. Christmann U., Hancock C.L., Poole C.M., Emery A.L., Poovey J.R., Hagg C., Mattson E.A., Scarborough J.J., Christopher J.S., Dixon A.T., Craney D.J., Wood P.L. Dynamics of DHA and EPA supplementation: incorporation into equine plasma, synovial fluid, and surfactant glycerophosphocholines. *Metabolomics* 2021; 17(5):41. <https://doi.org/10.1007/s11306-021-01792-5>
6. Mickleborough T.D., Ionescu A.A., Rundell K.W. Omega-3 fatty acids and airway hyperresponsiveness in asthma. *J. Altern. Complement. Med.* 2004; 10(6):1067–1075. <https://doi.org/10.1089/acm.2004.10.1067>
7. Novgorodtseva T., Khodosova K.K., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Perelomova O.V., Klepackaya T. N. [Composition of fatty acids and the level of their metabolites at partially controlled bronchial asthma against the background of integrated treatment with the use of millimeter therapy]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; 69:36–42 (in Russian). https://doi.org/https://doi.org/10.12737/article_5b975490da7d45.64596344
8. Schwartz J. Role of polyunsaturated fatty acids in lung disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71(1):393–396. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.1.393s>
9. Patchen B.K., Balte P., Bartz T.M., Barr R.G., Fornage M., Graff M., Jacobs Jr.D.R., Kalhan R., Lemaitre R.N., O'Connor G., Psaty B., Seo J., Tsai M.Y., Wood A.C., Xu H., Zhang J., Gharib S.A., Manichaikul A., North K., Steffen L.M., Dupuis J., Oelsner E., Hancock D.B., Cassano P.A. Investigating associations of omega-3 fatty acids, lung function decline, and airway obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 208(8):846–857 <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0074OC>
10. Kameneva M.Ju., Chernjak A.V., Ajsanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskij A.S., Beresten' N.F., Kalmanova E.N., Maljavin A.G., Perel'man Ju.M., Prihod'ko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Ju., 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/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
11. Klement R.F., Lavrushin A.A., Ter-Pogasyan P.A., Kotegov Yu.M. [Users instructions of main spirometry indexes predicted values formulas and tables]. Leningrad: VNI pul'monologii MZ SSSR; 1986 (in Russian).
12. Borovikov V.P. [Statistica. The art of data analysis on a computer]. St. Petersburg: Piter; 2003 (in Russian). ISBN: 5-272-00078-1.
13. Starshov A.M., Smirnov I.V. [Spirography for professionals. Methods and techniques for studying the functions of external respiration: a manual for doctors]. Moscow: Poznavatel'naya kniga PRESS; 2003 (in Russian).
14. Pistelli F., Bottai M., Viegi G. Smooth reference equations for slow vital capacity and flow-volume curve indexes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161(3):899–905. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9906006>
15. Kameneva M.Yu. [Spirometry: how to evaluate the results?]. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 83:91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-91-99>
16. Ishutina O.V. [The surfactant system of the lungs. A review]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vitebsk Medical Journal* 2021; 20(4):7–17 (in Russian). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>
17. Walker C.G., West A.L., Browning L.M., Madden J., Gambell J.M., Jebb S.A., Calder P.C. The pattern of fatty acids displaced by EPA and DHA following 12 months supplementation varies between blood cell and plasma fractions. *Nutrients* 2015; 7(8):6281–6293. <https://doi.org/10.3390/nu7085285>
18. Ostermann A.I., West A.L., Schoenfeld K., Browning L.M., Walker C.G., Jebb S.A., Calder P.C., Schebb N.H. Plasma oxylipins respond in a linear dose-response manner with increased intake of EPA and DHA: Results from a randomized controlled trial in healthy humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 109(5):1251–1263. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz016>
19. Makhutova O.N., Gladyshev M.I. [Essential PUFA in physiology and metabolism of fish and human: functions, needs, sources]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology* 2020; 106(5):601–621 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813920050040>
20. Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 54(3):438–463. <https://doi.org/10.1093/ajcn/54.3.438>
21. Schmitz G., Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 2008; 47(2):147–155. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2007.12.004>
22. Tapiero H., Nguyen G., Couvreur P., Tew K.D. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed. Pharmacother.* 2002; 56(5):215–222. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(02\)00193-2](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(02)00193-2)
23. Razavi M., Jamilian M., Samimi M., Ebrahimi F.A., Taghizadeh M., Bekhradi R., Holleini E.S., Kashni H.H., Karamali M., Asemi Z. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acids co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes. *Nutr. Metab.* 2017; 14(80):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0236-9>

Информация об авторах:

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

Author information:

Sergei I. Vdoenko, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory for Physiology of Extreme States, "Arctic" Research Center, Far Eastern Branch, Russian Academy of Sciences; e-mail: vdoenko.sergei@yandex.ru

*Поступила 12.07.2024
Принята к печати 30.09.2024*

*Received July 12, 2024
Accepted September 30, 2024*

УДК 616-006.441-036.21(571.61)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-92-102

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА НАСЕЛЕНИЯ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ (2014-2023)

В.П.Гордиенко¹, В.В.Войцеховский¹, Ю.В.Скабёлкина¹, Н.А.Товбик²

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

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

РЕЗЮМЕ. Цель. Оценка территориальных особенностей основных показателей заболеваемости и смертности от злокачественных лимфом населения Амурской области в период 2014-2023 гг. **Материалы и методы.** Использовались результаты официальной отчетности онкослужбы (форма 7 – «Сведения о злокачественных новообразованиях») и данные территориальных органов Федеральной службы государственной статистики по смертности, обработанные с помощью общепринятых стандартных программ онкологической статистики. **Результаты.** В Амурской области в 2023 г. было зарегистрировано на 17,7% больше новых случаев злокачественных лимфом, чем в 2022 г. Среднее значение статистического показателя заболеваемости в 2023 г. среди мужчин составило $2,09 \pm 0,26\text{‰}$, $p = 0,190$ (2020 г. – $1,48 \pm 0,25\text{‰}$) на 100000 населения при темпах роста с 2014 г. +108,4%. В женской популяции в том же году данный показатель снизился до $2,08 \pm 0,37\text{‰}$, $p = 0,918$ (2020 г. – $2,34 \pm 0,31\text{‰}$) с темпами убыли с 2014 г. – 54,3%. В структуре классических форм болезни Ходжкина преобладал вариант нодулярного склероза (70,3%) и смешанно-клеточной лимфомы (23,7%). В связи с ограниченными возможностями онкослужбы в 2020-2023 гг. в сложных условиях распространения COVID-19 на изучаемой территории активно выявленных больных не было зарегистрировано. Индекс накопления контингентов уменьшил цифровые значения в 2023 г. до 7,2 (2021 г. – 10,8). Возросло количество больных с I-II стадиями злокачественного процесса – 19,5% (2014 г. – 12,8%) и запущенных форм заболевания – 20,7% (2014 г. – 2,9%). Число морфологических исследований соответствовало общероссийскому показателю (100%). Среднее значение статистического показателя смертности у мужчин составило $0,55 \pm 0,07\text{‰}$, $p = 0,352$ (2020 г. – $0,51 \pm 0,09\text{‰}$) на 100000 населения, что превысило аналогичный показатель у женщин – $0,42 \pm 0,08\text{‰}$, $p = 0,317$ (2020 г. – $0,93 \pm 0,23\text{‰}$). Увеличилось число пациентов, состоящих на учете 5 и более лет – 68,5% (2014 г. – 56,4%) и возросло количество больных, умирающих в течение года после постановки диагноза – 29,0% (2014 г. – 27,1%). **Заключение.** Недостаточный уровень профилактических мероприятий не дал возможности в большем объеме проводить активное выявление злокачественных лимфом в 2014-2023 гг. и не позволил существенно изменить в лучшую сторону основные показатели медицинской помощи данной категории больных на исследуемой территории.

Ключевые слова: злокачественные лимфомы, лимфома Ходжкина, заболеваемость, смертность, Амурская область.

DYNAMICS OF INCIDENCE AND MORTALITY FROM HODGKIN'S LYMPHOMA IN THE POPULATION OF THE AMUR REGION (2014–2023)

V.P.Gordienko¹, V.V.Voytsekhovskiy¹, Y.V.Skabelkina¹, N.A.Tovbik²

Контактная информация

Виктор Петрович Гордиенко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: gen-45@rambler.ru

Correspondence should be addressed to

Viktor P. Gordienko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gen-45@rambler.ru

Для цитирования:

Гордиенко В.П., Войцеховский В.В., Скабёлкина Ю.В., Товбик Н.А. Динамика заболеваемости и смертности от лимфомы Ходжкина населения Амурской области (2014-2023) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.92–102. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-92-102

For citation:

Gordienko V.P., Voytsekhovskiy V.V., Skabelkina Y.V., Tovbik N.A. Dynamics of incidence and mortality from Hodgkin's lymphoma in the population of the Amur region (2014–2023). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):92–102 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-92-102

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

²Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To evaluate the territorial features of the main incidence and mortality indicators for malignant lymphomas in the population of the Amur Region from 2014 to 2023. **Materials and methods.** This study used data from the official oncology service reports (Form 7, "Information on Malignant Neoplasms") and mortality statistics from local branches of the Federal State Statistics Service, processed using standard oncology statistical software. **Results.** In the Amur Region in 2023, there were 17.7% more new cases of malignant lymphomas registered compared to 2022. The average statistical incidence rate in 2023 among men was 2.09 ± 0.26 per 100,000 population ($p = 0.190$) (vs. 1.48 ± 0.25 in 2020), representing a growth rate of +108.4% since 2014. In the female population during the same year, this indicator decreased to 2.08 ± 0.37 per 100,000 ($p = 0.918$) (vs. 2.34 ± 0.31 in 2020), with a decline rate of -54.3% since 2014. In the structure of classical Hodgkin's lymphoma forms, nodular sclerosis (70.3%) and mixed cellular lymphoma (23.7%) prevailed. Due to limited capacity of the oncology service in 2020–2023 under the challenging conditions of the COVID-19 spread in the studied area, no actively detected cases were registered. The patient accumulation index dropped to 7.2 in 2023 (vs. 10.8 in 2021). The proportion of patients with stage I–II malignancy increased to 19.5% (vs. 12.8% in 2014), as did the share of advanced disease (20.7% vs. 2.9% in 2014). The number of morphological examinations matched the national average (100%). The average mortality rate among men was 0.55 ± 0.07 per 100,000 population ($p = 0.352$) (vs. 0.51 ± 0.09 in 2020), exceeding that of women, which was 0.42 ± 0.08 ($p = 0.317$) (vs. 0.93 ± 0.23 in 2020). The number of patients followed for 5 years or more increased to 68.5% (vs. 56.4% in 2014), while the proportion of patients dying within the first year after diagnosis also rose to 29.0% (vs. 27.1% in 2014). **Conclusion.** The insufficient level of preventive measures did not allow for more extensive active detection of malignant lymphomas between 2014 and 2023 and did not substantially improve the main indicators of medical care for this patient category in the region under study.

Key words: malignant lymphomas, Hodgkin's lymphoma, incidence, mortality, Amur Region.

Напряженная ситуация в здравоохранении, характеризующаяся постоянным ростом заболеваемости населения злокачественными новообразованиями (ЗНО) и неудовлетворительными показателями смертности от них, остается в последние десятилетия важнейшей проблемой в системе демографических коллизий не только в Российской Федерации в целом, но и на отдельных ее территориях. В Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в 2023 г. зарегистрировано 35280 онкологических больных (мужчин – 16021, женщин – 19259), что свидетельствует об увеличении их числа на 9,8% относительно 2022 г. Высокий уровень заболеваемости населения ЗНО ($271,96\%_{0000}$) соответствовал одному из последних мест среди всех Федеральных округов России. Прирост количества заболевших в сравнении с 2022 г. составил 8,0%. Под диспансерным наблюдением в специализированных онкологических учреждениях находились 202821 пациент (2022 г. – 196230 чел.; 2014 г. – 112141 чел.) [1, 2]. Распространение COVID-19 в предыдущие годы уменьшило показатели заболеваемости ЗНО из-за низкой выявляемости, которая была связана с ограниченными возможностями онкоскрининга, с приостановкой мероприятий диспансеризации некоторых групп взрослого населения и увеличением нагрузки на онкологическую службу в целом [3, 4]. Аналогичные изменения коснулись всех проявлений ЗНО в стране, что не могло не найти своего отражения в особенностях заболеваемости и смертности от лимфопролиферативных состояний, лечение которых является одним из самых наукоемких направлений в современной онкологии [5–8]. Десятилетний период наблюдения (2014–2023 гг.) в ДФО характеризовался постоянным увеличением ко-

личества больных со злокачественными поражениями лимфатической и кроветворной тканей (2014 г. – 1002: мужчин – 508, женщин – 494; 2023 г. – 1388: мужчин – 697, женщин – 691). Учитывая факторы внешнего воздействия (метеогеофизические стрессы, постоянные изменения геохимической среды, как природного, так и техногенного характера, присущие только восточным территориям России) на организм человека, нельзя исключать их из причин, которые могут провоцировать развитие онкоэпидемиологических процессов с последующими проявлениями злокачественного роста в отдельных регионах Дальнего Востока с характерными для них особенностями окружающей среды [9–12]. Лимфомы остаются в числе малоисследованных нозологических форм ЗНО в Амурской области, что не позволяет разрабатывать эффективные мероприятия по совершенствованию профилактики, диагностики и лечения данной патологии.

Целью исследования явилась оценка основных показателей заболеваемости и смертности от лимфомы Ходжкина населения Амурской области в период 2014–2023 гг.

Материалы и методы исследования

Изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных со злокачественными лимфомами (2014–2023 гг.) в соответствии с Международной статистической классификацией болезней десятого пересмотра. Использовались данные официальной отчетности онкослужбы (форма 7 – «Сведения о злокачественных новообразованиях») и показатели смертности по данным территориальных органов Федеральной службы государственной статистики за

2014-2023 гг. [13]. Определялся показатель отношения смертности и заболеваемости (индекс достоверности учета – ИДУ), величина которого дает возможность получения более точной информации о состоянии медицинской помощи больным с ЗНО [14]. В качестве объекта для сопоставления данных использовались публикуемые в открытом доступе официальные справочные материалы Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, информация Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Амурской области [15], интерпретируемые авторами статьи, с учетом собственных предложений по совершенствованию онкологической помощи населению на территориях отдельно взятых регионов РФ [16]. Все полученные результаты были обработаны с помощью общепринятых стандартных программ онкологической статистики в системе EXCEL и STATISTICA-10 с использованием критерия Манна-Уитни [17]. Критический уровень значимости различий – $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В 2023 г. на территории Амурской области было выявлено 3954 новых случаев злокачественных новообразований, что на 8,9% больше, чем в предыдущем году (3631; мужчин – 1638, женщин – 1993) и на 31,3% превысило цифровые значения 2014 г. (3012; мужчин – 1372, женщин – 1640). Стандартизированный показатель (мировой стандарт) общей заболеваемости увеличился с 249,91 на 100000 населения в 2014 г. до 315,95‰ в 2023 г., что не противоречит общероссий-

ской тенденции (235,24 и 250,32‰, соответственно).

Структура основных локализаций ЗНО в 2023 г. была представлена следующим образом: на первом месте – рак кожи – 16,1% (2022 г. – 15,7%), на втором – рак молочной железы – 10,6% (2022 г. – 11,2%) и на третьем – рак трахеи, бронхов и легкого – 10,2% (2022 г. – 11,3%).

Среди общего количества больных с онкопатологией в Амурской области злокачественные лимфомы в отчетном году составили 1,8% (интенсивный («грубый») показатель лимфомы Ходжкина – 1,73‰, стандартизированный (мировой стандарт) – 1,61‰). Среднее значение статистического показателя заболеваемости по области в этой группе больных составило $2,05 \pm 0,27$ ‰, $p=0,270$ (мужчины – $2,09 \pm 0,26$ ‰, $p=0,190$, женщины – $2,08 \pm 0,37$ ‰, $p=0,918$).

Данные, представленные в таблице 1, показывают, что вклад злокачественных лимфом в структуру онкопатологии на изучаемой территории в исследуемом периоде времени существенно менялся. Темпы прироста/убыли числа заболевших отмечены последовательным уменьшением стандартизованных показателей среди общего количества больных (-11,5%) и среди женского населения региона (-54,3%). Темпы роста числа заболевших среди мужского населения увеличились на 108,4%. Наибольшие показатели классических проявлений лимфомы Ходжкина были в группе пациентов с нодулярным склерозом (70,3%) и смешанно-клеточным вариантом (23,7%) течения болезни (рис.). В 2023 г. злокачественные лимфомы стали причиной смерти у 1,9% больных относительно всех умерших от онкопатологии (2014 г. – 0,8%).

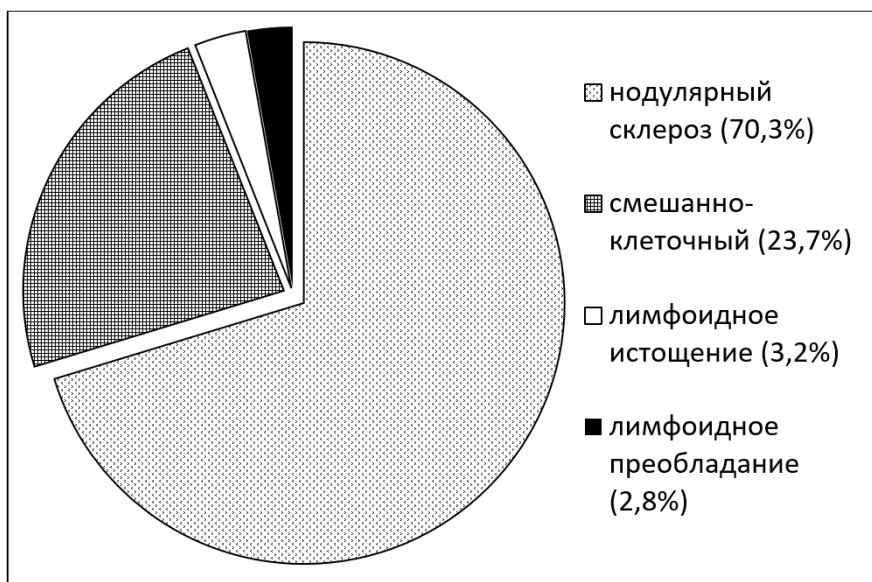


Рис. Структура заболеваемости населения Амурской области в 2023 г. классическими вариантами злокачественной лимфомы Ходжкина (С81).

Таблица 1

Заболеваемость и смертность от лимфомы Ходжкина (С81) на 100 тыс. населения (стандартизованные показатели)

Годы	Заболеваемость						Смертность					
	Амурская область			ДФО			Амурская область			ДФО		
	Всего	Муж	Жен.	Всего	Муж	Жен.	Всего	Муж	Жен.	Всего	Муж	Жен.
2014	1,82	1,07	2,65	1,89	2,01	1,81	0,34	0,18	0,45	0,53	0,77	0,33
2015	4,33	3,78	4,84	2,38	2,16	2,67	0,62	0,63	0,30	0,44	0,54	0,38
2016	1,85	2,33	1,48	1,62	1,64	1,64	0,45	0,92	0,13	0,36	0,67	0,22
2017	1,98	2,90	1,17	1,51	1,55	1,50	0,44	0,50	0,32	0,39	0,39	0,38
2018	2,32	2,34	1,87	1,58	1,36	1,87	0,35	0,38	0,38	0,39	0,50	0,31
2019	1,32	1,15	1,55	1,62	1,47	1,85	0,50	0,40	0,59	0,34	0,35	0,35
2020	1,82	1,48	2,34	1,69	1,68	1,75	0,65	0,51	0,93	0,28	0,39	0,21
2021	2,03	1,78	2,72	1,62	1,60	1,73	0,66	0,59	0,67	0,27	0,33	0,22
2022	1,38	1,88	0,92	1,37	1,44	1,33	0,46	0,78	0,20	0,30	0,43	0,21
2023	1,61	2,23	1,21	1,41	1,50	1,36	0,36	0,59	0,23	0,32	0,44	0,23
M ± m	2,05 ± 0,27	2,09 ± 0,26	2,08 ± 0,37	1,67 ± 0,09	1,64 ± 0,08	1,75 ± 0,12	0,48 ± 0,04	0,55 ± 0,07	0,42 ± 0,08	0,36 ± 0,03	0,48 ± 0,05	0,28 ± 0,02
S	0,86	0,82	1,16	0,29	0,26	0,38	0,12	0,21	0,25	0,08	0,14	0,07
p	0,270	0,190	0,918	-	-	-	0,035	0,352	0,317	-	-	-
95%ДИ	1,43 ÷ 2,66	1,51 ÷ 2,68	1,25 ÷ 2,90	1,46 ÷ 1,88	1,46 ÷ 1,82	1,48 ÷ 2,02	0,40 ÷ 0,57	0,40 ÷ 0,70	0,24 ÷ 0,60	0,30 ÷ 0,42	0,38 ÷ 0,58	0,23 ÷ 0,34
Δ, %	-11,5	+108,4	-54,3	-25,4	-25,4	-24,9	+5,9	+227,8	-48,9	-39,6	-42,9	-30,3

Примечание: Здесь и далее: M ± m – среднее значение по всем годам; S – среднеквадратичное отклонение (сигма); p – уровни статистической значимости различий между Амурской областью и ДФО в показателях заболеваемости и смертности; ДИ – минимально-максимальные колебания цифровых значений; Δ, % – прирост/убыль показателей за 10 лет наблюдения.

В процессе определения состояния больного при первичном обращении за медицинской помощью в основе правильной ориентации врача-онколога лежат знания уровней заболеваемости и смертности, так как тактика и стратегия ведения онкобольного, как правило, зависят от распространенности заболевания, то есть от стадии ЗНО. Отношение смертности и заболеваемости дает возможность оценить качество медицинской помощи онкологическим больным, цифровое значение которого определяется ИДУ, что, в свою очередь, при хорошем уровне оказания медицинской помощи населению, не должно превышать контрольного показателя (1,0), а всегда стремиться к идеальному цифровому значению (0). Из таблицы 2 видно, что индекс достоверности учета пациентов с лимфомой Ходжкина на протяжении последних десяти лет наблюдения имел тенденцию к снижению этого показателя в большинстве регионов РФ, кроме ДФО, где цифровые значения ИДУ в 2023 г. остались на прежнем уровне – 0,32 (2014 г. – 0,32).

Раннее выявление ЗНО – залог успешного лечения онкологического больного и увеличения продолжительности жизни с хорошим ее качеством. В основе этого лежат профилактические и диагностические мероприятия, которые, в свою очередь, определяются показателями активной работы первичного звена здравоохранения. К сожалению, диагностика на этапе первичного звена в Амурской области не позволила с 2020 г. активно выявить ни одного больного с лимфомой Ходжкина (табл. 3). Подобная картина наблюдалась в ДФО на территориях Камчатского края в период 2014-2018 гг. и Еврейской автономной области (2021-2023 гг.). Отсюда становится понятным незначительное число больных с I-II стадиями неопластического процесса (19,5%) и существенное повышение цифровых значений количества больных в IV стадии (20,7%), что вместе с высоким показателем в группе с неустановленной стадией онкопроцесса (39,1%) определяет значительный уровень однодневной летальности – 29,0% (ДФО – 19,8%; РФ – 18,7%) на исследуемой территории (табл. 4).

Таблица 2

Динамика индекса достоверности учёта (ИДУ) больных лимфомой Ходжкина (С81) в регионах РФ

Территория	Индекс достоверности учёта (ИДУ)																	
	2014			2016			2018			2020			2022			2023		
	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж	Всего	М	Ж
РФ	0,30	0,35	0,25	0,28	0,32	0,25	0,26	0,30	0,22	0,24	0,27	0,22	0,22	0,25	0,19	0,23	0,26	0,19
ЦФО	0,29	0,30	0,27	0,29	0,33	0,26	0,26	0,32	0,20	0,23	0,28	0,20	0,24	0,27	0,21	0,22	0,25	0,18
СЗФО	0,34	0,40	0,29	0,26	0,25	0,28	0,33	0,39	0,28	0,20	0,23	0,17	0,16	0,16	0,16	0,24	0,23	0,25
ЮФО	0,31	0,36	0,26	0,30	0,41	0,20	0,24	0,28	0,20	0,23	0,27	0,20	0,18	0,26	0,12	0,19	0,25	0,13
СКФО	0,29	0,26	0,33	0,44	0,40	0,50	0,20	0,21	0,20	0,28	0,29	0,27	0,22	0,28	0,14	0,30	0,39	0,22
ПФО	0,28	0,36	0,22	0,24	0,26	0,22	0,27	0,30	0,25	0,26	0,30	0,21	0,20	0,21	0,19	0,20	0,24	0,16
УФО	0,29	0,42	0,17	0,29	0,33	0,26	0,23	0,27	0,19	0,30	0,32	0,29	0,24	0,23	0,25	0,32	0,39	0,26
СФО	0,34	0,39	0,28	0,26	0,33	0,20	0,26	0,26	0,25	0,26	0,22	0,29	0,29	0,31	0,26	0,21	0,21	0,21
ДФО	0,32	0,41	0,23	0,28	0,37	0,20	0,29	0,39	0,24	0,22	0,28	0,16	0,28	0,35	0,21	0,32	0,37	0,27
Амур. обл.	0,22	0,20	0,23	0,31	0,50	0,13	0,27	0,22	0,33	0,50	0,50	0,50	0,45	0,50	0,33	0,38	0,33	0,50

Примечание: Индекс достоверности учета рассчитывался по абсолютным показателям. РФ – Российская Федерация; ЦФО – Центральный федеральный округ; СЗФО – Северо-Западный федеральный округ; ЮФО – Южный федеральный округ; СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ; ПФО – Приволжский федеральный округ; УФО – Уральский федеральный округ; СФО – Сибирский федеральный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ.

Таблица 3

Показатели активного выявления злокачественных лимфом (С81-86; 88, 90, 96) в Амурской области, %

Годы	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Амурская область	11,4	10,9	8,1	5,8	5,3	5,9	0,0	0,0	0,0	0,0
ДФО	5,0	7,2	11,3	8,1	9,4	10,5	7,7	8,9	8,5	5,6
РФ	7,9	7,6	8,4	9,6	10,0	10,4	8,0	8,3	9,2	10,4

Таблица 4

Динамика распределения злокачественных лимфом (С81-86; 88,90,96) по стадиям заболевания в Амурской области, %

Стадии	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
I-II стадии	12,8	40,7	19,2	0,0	44,0	12,2	18,8	14,7	28,1	19,5
III стадия	10,0	7,8	7,7	0,0	26,0	14,4	49,4	47,5	14,6	20,7
IV стадия	2,9	8,7	14,1	0,0	5,0	17,8	22,4	8,2	8,5	20,7
Стадия не установлена	74,3	42,7	59,0	100,0	25,0	55,6	9,4	29,5	48,8	39,1
Всего	100%	100%	100%	-	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Примечание: показатель запущенности в 2023 г. в ДФО – 18,2%, в РФ – 19,4%.

Стопроцентное подтверждение морфологического диагноза на протяжении всего периода исследования с указанием вариантов течения данной патологии и учетом мутаций отдельных генов явилось положительным исходным моментом в усилении качества оказываемых медицинских услуг больным со злокачественными лимфомами при идеальных возможностях выбора схем лекарственной терапии.

Комплексно оценить уровень и организацию медицинской помощи больным с лимфомой Ходжкина в

Амурской области позволяет показатель индекса накопления контингентов (ИНК). Значение ИНК в области выросло с 6,7 до 7,2 в 2023 г. (ДФО – 8,8). Увеличилось и количество больных, состоящих на учете на конец года (на 100 тыс. населения) – 84,1 против 57,2 в 2014 г. Разница в абсолютных числах составила 1,4 в исследуемом промежутке времени (табл. 5). Анализ возрастных особенностей зарегистрировал наибольшее количество наблюдений данной патологии в группе пациентов 35-50 лет.

Таблица 5

Индекс накопления контингентов больных злокачественными лимфомами (С81-86; 88,90,96)

Показатель		Амурская область										ДФО
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2023
ИНК		6,7	5,2	7,6	6,8	6,5	7,4	8,1	10,8	8,8	7,2	8,8
Количество случаев на конец года	абс.	466	529	563	584	608	632	647	627	604	639	6426
	на 100 тыс.	57,2	65,3	69,7	72,7	76,0	79,4	81,7	79,8	77,7	84,1	81,0

Улучшение качества медицинской помощи больным показало существенное увеличение удельного веса пациентов, состоящих на учете пять и более лет со злокачественными лимфомами в 2023 г. – 68,5%

(2014 г. – 56,4%). Абсолютное число остающихся живыми в течение 5 лет с момента установления диагноза в 2023 г. (438 чел.) в 1,7 раза превысило аналогичный показатель 2014 г. (263 чел.) (табл. 6).

Таблица 6

Удельный вес больных злокачественными лимфомами (С81-86;88,90,96), состоявших на учёте 5 и более лет

Показатель		Амурская область										ДФО
		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2023
Количество больных	%	56,4	54,4	51,7	55,5	54,4	55,2	60,3	65,1	69,2	68,5	65,2
	абс.	263	288	165	324	331	349	390	408	418	438	4190

Динамика смертности населения области от злокачественной лимфомы Ходжкина в данном периоде времени в сравнении с другими территориями ДФО представлена в таблице 7 и характеризовалась постоянным увеличением стандартизованных показателей (мировой стандарт) за последние десять лет (2023 г. – 0,36‰; 2014 г. – 0,34‰). Противоположная ситуация наблюдалась в целом по ДФО (2023 г. – 0,32‰; 2014 г. – 0,53‰). Среди всех регионов ДФО Амурская область входит в число лидеров по смертности от лимфомы Ходжкина (14,7%), уступая только Приморскому (29,4%) и Хабаровскому (23,5%) краям.

Одним из важнейших параметров, определяющих эффективность работы всех подразделений медицин-

ской службы на территориях и подтверждающих возможные ошибки в учете больных при их первичном обращении за медицинской помощью, является показатель летальности на первом году с момента установления диагноза ЗНО. До 2019 г. происходило снижение показателей одногодичной летальности в Амурской области (17,4%), которая в ковидный период стала расти, и в 2023 г. (29,0%) превысила цифровые значения не только в отдельных территориях ДФО, но и существенно превзошла показатели во всех регионах Российской Федерации (табл. 8). Практически каждый третий больной со злокачественной лимфомой уходил из жизни, не прожив и года после установления диагноза.

Таблица 7

Динамика смертности от лимфомы Ходжкина (стандартизованные показатели) на 100 тыс. населения в регионах ДФО (С81)

Годы	Приморский край	Хабаровский край	Амурская область	Камчатский край	Магаданская область	Сахалинская область	Забайкальский край	Чукотский АО	Респ. Бурятия	Респ. Саха (Якутия)	Еврейская Автономная область	ДФО
2014	0,58	0,66	0,34	0,00	0,91	0,53	0,69	0,00	0,71	0,73	0,50	0,53
2015	0,75	0,48	0,46	0,00	0,33	0,13	0,41	1,03	0,64	0,16	0,00	0,44
2016	0,29	0,31	0,45	0,38	1,62	0,19	0,77	2,27	0,48	0,43	0,00	0,36
2017	0,49	0,26	0,44	0,47	0,00	0,20	0,32	6,42	0,65	0,33	0,38	0,39
2018	0,54	0,32	0,35	0,00	0,92	0,35	0,62	0,00	0,16	0,33	0,55	0,39
2019	0,48	0,32	0,50	0,91	0,00	0,00	0,20	0,00	0,29	0,06	1,24	0,34
2020	0,38	0,24	0,65	0,21	0,00	0,00	0,26	1,04	0,31	0,00	0,46	0,28
2021	0,27	0,33	0,66	0,17	0,94	0,16	0,11	0,00	0,41	0,00	0,00	0,27
2022	0,37	0,38	0,46	0,00	1,31	0,10	0,14	0,00	0,28	0,22	0,00	0,30
2023	0,12	0,52	0,36	0,17	0,47	0,19	0,28	1,42	0,34	0,31	1,64	0,32
M ± m	0,43 ± 0,06	0,38 ± 0,04	0,47 ± 0,04	0,23 ± 0,09	0,65 ± 0,18	0,19 ± 0,05	0,38 ± 0,07	1,22 ± 0,63	0,43 ± 0,06	0,26 ± 0,07	0,48 ± 0,18	0,36 ± 0,03
S	0,18	0,13	0,11	0,29	0,58	0,16	0,24	1,99	0,19	0,22	0,56	0,08
p	0,388	0,890	0,042	0,084	0,370	0,014	0,628	1,000	0,581	0,147	0,783	-
95%ДИ	0,30 ÷ 0,56	0,29 ÷ 0,48	0,39 ÷ 0,55	0,02 ÷ 0,44	0,24 ÷ 1,06	0,07 ÷ 0,30	0,21 ÷ 0,55	0,01 ÷ 2,64	0,29 ÷ 0,56	0,10 ÷ 0,42	0,07 ÷ 0,88	0,30 ÷ 0,42
Δ, %	-79,3	-21,2	+5,9	-	-48,4	-64,2	-59,4	-	-52,1	-57,5	+228,0	-39,6

Примечание: p – уровни статистической значимости различий в показателях смертности от лимфомы Ходжкина между ДФО и регионами.

Фактически полученные результаты медицинской помощи больным со злокачественными лимфомами не всегда совпадают с планируемыми мероприятиями. Существует возможность оценить работу всех звеньев здравоохранения, участвующих в борьбе с этой патологией, с помощью одного из наиболее объективных показателей – отношения одногодичной летальности отчетного года к числу запущенных случаев (IV стадии) – в предыдущем отчетном году. Превышение условной контрольной цифры этого соотношения (1,0) происходило в последнее десятилетие на всей территории РФ, где только к 2022-2023 гг. оно снизилось до 0,91-0,97. Данный факт не является положительным моментом, так как цифровые значения выше 0,80 должны вызывать серьезную обеспокоенность руководства практическим здравоохранением. Особенно наглядно это продемонстрировано на территории Амурской области, где данное соотношение превышало все регистрируемые показатели в Российской Федерации, что отражает крайне низкое состояние

организации выявления и системы учета первичных случаев злокачественных лимфом. Данное утверждение характерно также для других федеральных округов России (табл. 9).

Проведенное исследование позволило зарегистрировать снижение заболеваемости лимфомой Ходжкина у женщин Амурской области, тогда как у мужчин среднестатистический показатель заболеваемости в 2023 г. был представлен $2,09 \pm 0,26\%_{0000}$ ($p = 0,190$) с приростом в 108,4%, что выше аналогичного показателя в женской популяции – $2,08 \pm 0,37\%_{0000}$ ($p = 0,918$). Среднее значение статистического показателя у лиц обоего пола в период 2014-2023 гг. составило $2,05 \pm 0,27\%_{0000}$, $p = 0,270$ (минимально-максимальные колебания цифровых значений у мужчин – от $1,51\%_{0000}$ до $2,68\%_{0000}$, у женщин – от $1,25\%_{0000}$ до $2,90\%_{0000}$).

Среднее значение статистического показателя смертности женщин от лимфомы Ходжкина составило $0,42 \pm 0,08\%_{0000}$, $p = 0,317$ с убылью в 48,9%, тогда как у мужчин ($0,55 \pm 0,07\%_{0000}$, $p = 0,352$) и у лиц обоего

пола ($0,48 \pm 0,04\%$, $p = 0,035$), а также произошел прирост цифровых значений с минимально-максималь-

ным разбросом в $0,40-0,70\%$ и $0,40-0,57\%$, соответственно.

Таблица 8
Летальность (%) на первом году с момента установления диагноза злокачественной лимфомы в регионах России (С81-86;88,90,96)

Годы	Центральный ФО	Северо- Западный ФО	Южный ФО	Северо- Кавказский ФО	Крымский ФО	Приволжский ФО	Уральский ФО	Сибирский ФО	ДФО	РФ	Амурская область
2014	17,6	17,7	21,3	22,5	24,3	23,5	21,6	21,5	21,1	20,5	27,1
2015	18,0	17,7	18,2	20,7	26,1	25,5	19,7	22,0	19,3	20,5	12,9
2016	17,8	19,9	22,2	21,2	36,3	25,9	24,2	23,8	17,5	21,4	18,8
2017	17,8	20,2	17,4	21,1	21,6	21,2	24,7	21,5	22,2	20,0	16,2
2018	17,8	19,8	18,7	19,4	21,8	22,3	24,6	24,3	21,9	20,7	17,4
2019	17,1	18,6	19,5	18,2	20,6	24,7	24,4	24,2	24,2	21,0	33,0
2020	16,8	20,7	20,9	18,5	20,3	24,3	23,9	23,0	23,1	21,0	25,9
2021	14,8	18,8	19,6	19,0	22,2	21,8	25,3	23,0	21,2	19,5	27,5
2022	14,9	15,8	15,8	20,4	14,9	17,9	20,6	20,6	20,6	17,4	32,8
2023	16,1	15,5	17,3	17,9	18,0	21,4	22,4	20,3	19,8	18,7	29,0
M ± m	16,87 ± 0,38	18,47 ± 0,57	19,09 ± 0,63	19,89 ± 0,48	22,61 ± 1,81	22,85 ± 0,77	23,14 ± 0,61	22,42 ± 0,46	21,09 ± 0,61	20,07 ± 0,39	24,06 ± 2,27
S	1,21	1,80	2,00	1,52	5,72	2,43	1,94	1,45	1,93	1,23	7,18
p	0,002	0,049	0,285	0,756	0,147	0,006	0,007	0,006	0,168	-	0,448
95%ДИ	16,00 ÷ 17,74	17,18 ÷ 19,76	17,66 ÷ 20,52	18,81 ÷ 20,97	18,52 ÷ 26,70	21,11 ÷ 24,59	21,76 ÷ 24,52	21,38 ÷ 23,46	19,71 ÷ 22,47	19,19 ÷ 20,95	18,93 ÷ 29,19
Δ, %	-8,5	-12,4	-18,8	-20,4	-25,9	-8,9	+3,7	-5,6	-6,2	-8,8	+7,0

Примечание: p – уровни статистической значимости различий в показателях между регионами и РФ.

Таблица 9
Отношение показателей одногодичной летальности отчетного года и запущенности (IV стадии) предыдущего отчетного года в Амурской области (С81-86; 88,90,96)

Годы	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Амурская область	2,22	4,45	2,16	1,15	-	6,50	1,45	1,23	4,00	3,41
ДФО	1,54	1,74	1,62	1,57	1,51	1,48	1,23	1,04	1,15	1,14
РФ	1,29	1,40	1,35	1,19	1,27	1,19	1,20	1,03	0,91	0,97

Заключение

Высокий удельный вес злокачественных лимфом, диагностированных в 2014-2023 гг. на поздних стадиях, не позволил существенно изменить в лучшую сторону основные показатели медицинской помощи данной категории больных на территории Амурской области.

Настоящее исследование показало, что в организации работы с больными злокачественными лимфомами наблюдается ряд негативных моментов, к которым, в первую очередь, следует отнести малую активность первичного звена здравоохранения в выявлении больных; высокий процент запущенных случаев заболевания; значительный уровень одногодичной летальности,

связанный, в большинстве случаев, с ошибками в учете больных при первичном обращении к специалисту. В то же время, необходимо отметить и ряд положительных моментов в оказании медицинской помощи данной категории пациентов: стопроцентное морфологическое подтверждение диагноза; постоянно повышающийся уровень числа больных, состоящих на учете 5 и более лет; рост удельного веса больных на конец отчетного года.

Отмеченные в процессе исследования особенности течения одного из многих нозологических проявлений онкологической патологии на конкретной территории могут стать основополагающими в разработке меро-

приятий, направленных на борьбу со злокачественными лимфомами.

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. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. ISBN 978-5-85502-298-8.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 262 с. ISBN 978-5-85502-297-1.
3. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. 250 с. ISBN 978-5-85502-219-3.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. 235 с.
5. Гордиенко В.П., Товбик Н.А., Руденко Д.С. Использование модификаций общепринятых схем лекарственного лечения у больных злокачественными лимфомами (прогноз и качество жизни) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.66. С.70–76. https://doi.org/10.12737/article_5a24aa0ba3f710.80842358
6. Медведовская Е.Г. Клинические и биологические факторы прогноза при лимфоме Ходжкина: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 28 с.
7. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н., Михайлова Н.Б., Мякова Н.В., Румянцев А.Г., Масчан А.А., Капланов Н.Д., Шмаков Р.Г., Фалалеева Н.А., Птушкин В.В., Османов Е.А., Поддубная И.В., Байков В.В., Ковригина А.М., Коновалов Д.М., Трофимова В.П., Сотников В.М., Ильин Н.В., Виноградова Ю.Н., Нечеснюк А.В., Пархоменко Р.А., Стефанов Д.Н., Невольских А.А., Иванов С.А., Хайлова Ж.В. Лимфома Ходжкина // Современная онкология. 2020. Т.22, № 2. С.6–33. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200132>
8. Рукавицын А.А. Лимфома Ходжкина: новые прогностические и дифференциально-диагностические возможности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2018. 23 с.
9. Агаджанян Н.А., Уйба В.В., Куликова М.П., Кочеткова А.В. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. М.: Медика, 2006. 208 с.
10. Куликов Ю.В., Каминский Н.В. Метеогеофизический стресс и пути его преодоления. Владивосток: Медицина ДВ, 2003. 199 с.
11. Higginson J., Muir C.S., Munoz N. Human cancer epidemiology and environmental causes. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. 577 p.
12. Полянская Е.В. Анализ демографических тенденций Дальневосточного региона (на примере Амурской области) // Проблемы развития территории. 2023. Т. 27, № 3. С. 99–112. <https://doi.org/10.15838/ptd.2023.3.125.7>
13. Российский статистический ежегодник: статистический сборник 2023. М.: Росстат, 2023. 701 с.
14. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных // Вопросы онкологии. 2019. Т.65, №4. С.510–515. EDN: BEYUYG.
15. Амурская область в цифрах: краткий статистический сборник. Благовещенск: Амурстат, 2023. 192с.
16. Гордиенко В.П. Заболеваемость и смертность населения от злокачественных новообразований в Дальневосточном федеральном округе (2013–2022) // Сибирский онкологический журнал. 2024. Т.23, №4. С.5–18. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-4-5-18>
17. Петрова Г.В., Грецова О.П., Каприн А.Д., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета медико-статистических показателей, применяемых в онкологии: методические рекомендации. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена

– филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014. 40 с.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2023 (incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2024 (in Russian). ISBN 978-5-85502-298-8.
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., editors. [The state of oncological care to the population of Russia in 2023]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2024 (in Russian). ISBN 978-5-85502-297-1.
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2014 (incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2015 (in Russian). ISBN 978-5-85502-219-3.
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., editors. [The state of oncological care to the population of Russia in 2014]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2014 (in Russian).
5. Gordienko V.P., Tovbik N.A., Rudenko D.S. [Application of modifications of prevailing drug treatment regimens in patients with malignant lymphomas (prognosis and quality of life)]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; 66:70-76 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5a24aa0ba3f710.80842358
6. Medvedovskaya E.G. [Clinical and biological prognostic factors in Hodgkin's lymphoma: abstract of PhD thesis]. Moscow; 2018 (in Russian).
7. Demina E.A., Tumyan G.S., Moiseyeva T.N., Mikhaylova N.B., Myakova N.V., Rummyantsev A.G., Maschan A.A., Kaplanov N.D., Shmakov R.G., Falaleyeva N.A., Ptushkin V.V., Osmanov E.A., Poddubnaya I.V., Baykov V.V., Kovrigina A.M., Konovalov D.M., Trofimova V.P., Sotnikov V.M., Il'in N.V., Vinogradova Yu.N., Nechesnyuk A.V., Parkhomenko R.A., Stefanov D.N., Nevol'skikh A.A., Ivanov S.A., Khaylova Zh.V. [Hodgkin's lymphoma]. *Sovremenaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020; 22(2):6–33 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.2.200132>
8. Rukavitsyn A.A. [Hodgkin's lymphoma: new prognostic and differential diagnostic possibilities: abstract of PhD thesis]. Moscow; 2018 (in Russian).
9. Agadzhanyan N.A., Uyba V.V., Kulikova M.P., Kochetkova A.V. [Actual problems of adaptation, ecological and restorative medicine]. Moscow: Medika; 2006 (in Russian).
10. Kulikov Yu.V., Kaminskiy N.V. [Meteogeophysical stress and ways to overcome it]. Vladivostok: Medithina DV; 2003 (in Russian).
11. Higginson J., Muir C.S., Munoz N. Human cancer epidemiology and environmental causes. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
12. Polyanskaya E.V. Analysis of demographic trends in the Far Eastern region (on the example of the Amur oblast). *Problemy razvitiya territorii* 2023; 27(3):99–112 (in Russian). <https://doi.org/10.15838/ptd.2023.3.125.7>
13. [Russian statistical yearbook 2023]. Moscow: Rosstat; 2023 (in Russian).
14. Merabishvili V.M. [The index accuracy – the most important criterion of an objective assessment of activity of oncological service for all localizations of malignant tumors, irrespective of level of lethality of patients]. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2019; 65(4):510–515 (in Russian).
15. [The Amur region in figures: short statistical book]. Blagoveshchensk: Amurstat; 2015 (in Russian).
16. Gordienko V.P. [Cancer incidence and mortality in the far eastern federal district (2013–2022)]. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal = Siberian Journal of Oncology* 2024; 23(4):5–18 (in Russian). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-4-5-18>
17. Petrova G.V., Gretsova O.P., Kaprin A.D., Starinskiy V.V. [Characteristics and methods of calculating medical and statistical indicators used in oncology: methodological recommendations]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2014 (in Russian).

Информация об авторах:

Виктор Петрович Гордиенко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0001-9289-8513>; e-mail: gen-45@rambler.ru

Author information:

Viktor P. Gordienko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0001-9289-8513>; e-mail: gen-45@rambler.ru

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-9617-2733>; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; <https://orcid.org/0000-0002-9617-2733>; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Юлия Викторовна Скабёлкина, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: doc.yvk@xmail.ru

Yulia V. Skabelkina, MD, Assistant of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with Oncology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: doc.yvk@xmail.ru

Наталья Александровна Товбик, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: kudrashka706@mail.ru

Natalia A. Tovbik, MD, Oncologist, Amur Regional Oncology Dispensary; e-mail: kudrashka706@mail.ru

*Поступила 02.11.2024
Принята к печати 16.12.2024*

*Received November 02, 2024
Accepted December 16, 2024*

УДК 618.3-06:578.825.12[616.831-005.4:616-053.31]616-1

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-103-108

СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция у женщин в период гестации является фактором риска внутриутробного поражения плода. Несмотря на известный кардиотропизм возбудителя, до настоящего времени не исследовались особенности сердечной деятельности при перинатальном поражении центральной нервной системы у детей раннего неонатального возраста, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВ инфекции в период беременности. **Цель:** оценить состояние сердечной деятельности при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации. **Материалы и методы.** Изучалось функциональное состояние сердца у 42 новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности (контрольная группа) и у 67 новорожденных с перинатальным поражением головного мозга от матерей, перенесших обострение хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности (основная группа), из них 36 – с церебральной ишемией I степени (первая подгруппа) и 31 – с церебральной ишемией II степени (вторая подгруппа). **Результаты.** Новорожденные первой подгруппы по сравнению с контрольной группой имели более низкие показатели оценки по шкале Апгар на 1 ($p < 0,001$) и 5 минутах ($p < 0,001$), а также массы тела ($p < 0,01$). На фоне отсутствия различий основных клинико-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы в единичных случаях встречалась синусовая аритмия и депрессия сегмента ST в V_2 и V_6 . У детей второй подгруппы в сопоставлении с контрольной и первой подгруппой снижались оценки по шкале Апгар на 1 ($p < 0,001$) и 5 минутах ($p < 0,001$), а также массы тела ($p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно). Во второй подгруппе в сравнении с первой подгруппой чаще встречалась бледность кожи ($\chi^2 = 3,99$; $p < 0,05$), цианоз носогубного треугольника ($\chi^2 = 3,96$; $p < 0,05$), систолический шум ($\chi^2 = 9,49$; $p < 0,01$), тахикардия ($\chi^2 = 4,37$; $p < 0,05$), неполная блокада правой ножки пучка Гиса ($\chi^2 = 3,90$; $p < 0,05$), умеренные обменные изменения в миокарде ($\chi^2 = 5,08$; $p < 0,05$) и повышение нагрузки на правое предсердие ($\chi^2 = 4,66$; $p < 0,05$). **Заключение.** При церебральной ишемии II степени у новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности по сравнению с церебральной ишемией I степени у детей раннего неонатального возраста с антенатальным анамнезом, отягощенным реактивацией хронической ЦМВ инфекции у их матерей на аналогичных сроках гестации чаще отмечаются признаки нарушения периферического кровообращения, гипоксии и кардиальной дисфункции, повышающие нагрузку на правое предсердие. Вышеуказанные изменения клинико-функциональных показателей отражают негативное влияние степени тяжести перинатального поражения головного мозга на проводящую систему и сократительную функцию миокарда у новорожденных от матерей с реактивацией ЦМВ инфекции во втором триместре гестации.

Ключевые слова: сердце, электрокардиография, церебральная ишемия, новорожденный, обострение цитомегаловирусной инфекции, беременность.

CARDIAC FUNCTION IN NEWBORNS WITH CEREBRAL ISCHEMIA BORN TO MOTHERS EXPERIENCING EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

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: dncfpd@dncfpd.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: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Гориков И.Н. Состояние сердечной деятельности при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.103–108. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-103-108

For citation:

Gorikov I.N. Cardiac function in newborns with cerebral ischemia born to mothers experiencing exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):103–108 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-103-108

IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

I.N.Gorikov

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

SUMMARY. Introduction. Cytomegalovirus (CMV) infection in pregnant women is deemed significant in affecting the cardiovascular system of their newborns. Despite the well-known cardiotropism of this pathogen, the characteristics of cardiac function in neonates with perinatal central nervous system (CNS) injury, whose mothers experienced reactivation of chronic CMV infection during pregnancy, have not been investigated to date. **Aim.** To assess the state of cardiac function in newborns with cerebral ischemia, born to mothers with exacerbation of chronic CMV infection in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** The functional state of the heart was studied in 42 newborns from mothers with an uncomplicated pregnancy (control group) and in 67 newborns with perinatal brain damage from mothers who had exacerbation of chronic CMV infection in the second trimester of pregnancy (main group). Of these 67 newborns, 36 had grade I cerebral ischemia (first subgroup) and 31 had grade II cerebral ischemia (second subgroup). **Results.** Compared to the control group, newborns in the first subgroup had lower Apgar scores at 1 minute ($p < 0.001$) and at 5 minutes ($p < 0.001$), as well as lower birth weight ($p < 0.01$). Although no significant differences were noted in the main clinical and functional parameters of the cardiovascular system, isolated cases of sinus arrhythmia and ST segment depression in leads V2 and V6 were observed. In the second subgroup, compared to both the control group and the first subgroup, Apgar scores at 1 minute ($p < 0.001$) and at 5 minutes ($p < 0.001$) were lower, as was birth weight ($p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively). In the second subgroup, when compared with the first, pallor ($\chi^2 = 3.99$; $p < 0.05$), circumoral cyanosis ($\chi^2 = 3.96$; $p < 0.05$), systolic murmur ($\chi^2 = 9.49$; $p < 0.01$), tachycardia ($\chi^2 = 4.37$; $p < 0.05$), incomplete right bundle branch block ($\chi^2 = 3.90$; $p < 0.05$), moderate metabolic changes in the myocardium ($\chi^2 = 5.08$; $p < 0.05$), and increased load on the right atrium ($\chi^2 = 4.66$; $p < 0.05$) were more frequent. **Conclusion.** In newborns with grade II cerebral ischemia born to mothers with exacerbation of chronic CMV infection in the second trimester of pregnancy, compared to newborns with grade I cerebral ischemia whose antenatal history was complicated by chronic CMV reactivation in the same gestational period, there is a more frequent occurrence of peripheral circulatory disorders, hypoxia, and cardiac dysfunction, increasing the load on the right atrium. These changes in clinical and functional features reflect the negative impact of the severity of perinatal brain injury on the conduction system and contractile function of the myocardium in newborns from mothers with CMV reactivation in the second trimester of pregnancy.

Key words: heart, electrocardiography, cerebral ischemia, newborn, cytomegalovirus infection exacerbation, pregnancy.

Кардиальной патологии отводится важная роль в структуре неонатальной и детской заболеваемости [1]. В этиопатогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы важное значение имеет цитомегаловирус (ЦМВ) [2, 3], оказывающий прямое цитопатогенное и опосредованное гипоксическое и эндотоксическое влияние на кардиомиоциты [4]. В период беременности, осложненной вирусной инфекцией, длительное внутриутробное воздействие неблагоприятных факторов способствует увеличению нагрузки не только на сократительную и проводящую функции сердца плода, но и на состояние его центральной нервной системы [5, 6]. Это предопределяет актуальность проведения исследования влияния реактивации хронической ЦМВ инфекции у женщин в период гестации на состояние сердечно-сосудистой системы при церебральной ишемии у их потомства.

Цель работы – оценить состояние сердечной деятельности при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

В перинатальном центре ГАУЗ АО «Амурской

областной клинической больницы» (г. Благовещенск) за период с 2015 по 2018 годы проводилось электрокардиографическое исследование у 42 новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности (контрольная группа) и у 67 новорожденных от матерей, перенесших обострение хронической ЦМВ инфекции с клиническими симптомами назофарингита во втором триместре гестации (основная группа), из них у 36 диагностировалась церебральная ишемия I степени (первая подгруппа) и у 31 – церебральная ишемия II степени (вторая подгруппа). От всех матерей было получено письменное согласие на проведение функционального исследования у их потомства.

В контрольную группу вошли новорожденные, матери которых имели доношенную одноплодную спонтанную беременность, неосложненную инфекционной экстрагенитальной и акушерской патологией. В основную группу были включены новорожденные от доношенной одноплодной спонтанной беременности, осложненной обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре, с церебральной ишемией головного мозга I и II степени, отсутствием 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 и другие инфекции, передаваемые половым путем во время беременности; отсутствие согласия у матерей на проведение исследований их новорожденных.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и ее последующими изменениями. Работа была одобрена локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», протокол № 88-с от 12.01.2015.

У обследованных новорожденных выявлялись основные клинико-функциональные маркеры дисфункции сердечно-сосудистой системы: 1) оценка состояния здоровья по шкале Апгар; 2) бледность кожных покровов; 3) цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, «мраморный рисунок» кожных покровов; 4) пастозность стоп; 5) размеры печени; 6) приглушенность сердечных тонов и систолический шум.

При электрокардиографическом исследовании новорожденных на 3 день жизни использовали электрокардиограф «Nihon Kohder Corporation – ECG-1150» (Япония). Обращалось внимание на следующие показатели: 1) частота сердечных сокращений; (нормо-, тахи-, брадикардия); 2) нарушение ритма сердца (синусовая аритмия, экстрасистолия); 3) нарушение функции проводимости (изменения атриовентрикулярной проводимости, блокада ножек и ветвей пучка Гиса); 4) повышение нагрузки на правый и левый желудочки; 5) нарушение трофики миокарда (нарушение обменных процессов, депрессия ST-сегмента); 6) электролитные нарушения в миокарде по типу гипокалиемии.

Верификация обострения хронической ЦМВ инфекции у беременных и их новорожденных проводилась посредством определения в периферической крови у женщин и в пуповинной крови у их потомства ДНК-инфекта с помощью набора реагентов ЦМВ-ГЕН для выявления ДНК ЦМВ человека в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции на аппарате ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», Москва). Выявлялись антитела класса М и G к ЦМВ, а также индекс avidности антител класса G к ЦМВ (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) посредством иммуноферментного анализа на планшетном фотометре «Stat-Fax-2100» (США). Все исследования выполнялись в соответствии с соответствующими инструкциями производителей наборов реагентов.

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. Оценка альтернативного распределения осуществлялась с помощью критерия Пирсона (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе в пуповинной крови не выявлялись молекулярно-генетические и иммуноферментные маркеры внутриутробного инфицирования ЦМВ. Вес новорожденных составлял $3490,4 \pm 30,16$ граммов, состояние их здоровья по шкале Апгар на 1 минуте оценивалось $8,7 \pm 0,13$ балла, а на 5 минуте – $9,2 \pm 0,12$ баллов. При осмотре у 14,3% новорожденных данной группы отмечалась бледность кожи, у 16,7% – пероральный цианоз, у 7,1% – акроцианоз, у 4,7% – одышка, у 7,1% – приглушенность тонов сердца, у 4,7% – систолический шум, у 2,3% – пастозность стоп и у 4,7% – увеличение размеров печени. Электрокардиографически у 7,1% детей на 3 день жизни диагностировалась тахикардия, у 4,7% – брадикардия, у 2,4% – замедление атриовентрикулярной проводимости, у 2,4% – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, у 9,5% – умеренные обменные нарушения в миокарде, у 4,7% – выраженные обменные нарушения в миокарде, у 2,4% – электролитные нарушения по типу гипокалиемии, у 4,7% – повышение нагрузки на правое предсердие и у 7,1% – повышение нагрузки на правый желудочек. Эти клинические и функциональные признаки указывали на слабо выраженную нагрузку на сердечно-сосудистую систему при переходе от плацентарного к легочному типу дыхания [7, 8].

При молекулярно-генетическом и иммуноферментном исследовании крови из вены пуповины у детей первой подгруппы основной группы не обнаруживались ДНК ЦМВ и антитела класса М к ЦМВ. Обследованные новорожденные первой подгруппы в сопоставлении с контролем имели более низкий вес ($3352,3 \pm 34,63$ граммов, $p < 0,01$) и показатели оценки по шкале Апгар на 1 минуте ($7,8 \pm 0,12$ баллов, $p < 0,001$) и на 5 минутах ($8,3 \pm 0,11$ баллов, $p < 0,001$). Клинически гипоксический синдром проявлялся у 19,4% детей раннего неонатального возраста бледностью кожных покровов ($\chi^2 = 0,09$; $p > 0,05$), у 25% – цианозом носогубного треугольника ($\chi^2 = 0,39$; $p > 0,05$), у 11,1% – акроцианозом ($\chi^2 = 0,04$; $p > 0,05$), у 5,5% – одышкой ($\chi^2 = 0,13$; $p > 0,05$), у 13,9% – приглушенностью сердечных тонов ($\chi^2 = 0,36$; $p > 0,05$), у 11,1% – систолическим шумом ($\chi^2 = 0,38$; $p > 0,05$), у 5,5% – пастозностью ($\chi^2 = 0,02$; $p > 0,05$) и у 5,5% – увеличением печени ($\chi^2 = 0,13$; $p > 0,05$). При функциональной оценке сердечной деятельности у 11,1% обследованных наблюдалась тахикардия ($\chi^2 = 0,04$; $p > 0,05$), у 8,3% – брадикардия ($\chi^2 = 0,03$; $p > 0,05$), у 5,5%

– неполная блокада правой ножки пучка Гиса ($\chi^2 = 0,02$; $p > 0,05$), у 19,4% – умеренные обменные нарушения в миокарде ($\chi^2 = 0,86$; $p > 0,05$), у 16,7% – выраженные обменные нарушения в миокарде ($\chi^2 = 1,83$; $p > 0,05$), у 5,5% – электролитные нарушения по типу гипокалиемии ($\chi^2 = 0,02$; $p > 0,05$), у 8,3% – повышение нагрузки на правое предсердие ($\chi^2 = 0,03$; $p > 0,05$) и у 11,1% – повышение нагрузки на правый желудочек ($\chi^2 = 0,05$; $p > 0,05$). В первой подгруппе в 2,8% отмечалась синусовая аритмия и в 2,8% – депрессия сегмента ST в отведениях V_2-V_6 . Вышеуказанные клинические и электрокардиографические параметры при церебральной ишемии I степени у потомства от матерей, перенесших обострение хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, указывали на более выраженную реакцию их сердечно-сосудистой системы на постнатальную нагрузку [8, 9].

Во второй подгруппе у новорожденных не верифицировались маркеры антенатальной вирусной агрессии. Средняя масса детей при рождении снижалась до $3102,8 \pm 76,52$ граммов по сравнению с контрольной ($p < 0,01$) и первой подгруппой ($p < 0,001$). Отмечались более низкие показатели состояния здоровья по шкале Апгар на 1 минуте ($6,7 \pm 0,23$ баллов) и на 5 минуте ($7,3 \pm 0,18$ баллов), в сопоставлении с таковыми в контрольной группе ($p < 0,001$) и первой подгруппой ($p < 0,001$). У новорожденных второй подгруппы по сравнению с контролем чаще встречались клинические маркеры гипоксемии: бледность кожи (45,2%, $\chi^2 = 7,07$; $p < 0,01$); пероральный цианоз (51,6%, $\chi^2 = 8,53$; $p < 0,01$); более глухие тоны сердца (32,3%, $\chi^2 = 6,07$; $p < 0,05$); систолический шум в сердце (35,2%, $\chi^2 = 9,49$; $p < 0,01$), а также функциональные расстройства в виде тахикардии (35,5%, $\chi^2 = 7,05$; $p < 0,01$), неполной блокады правой ножки пучка Гиса (25,8%, $\chi^2 = 7,02$; $p < 0,01$), умеренных (48,4%, $\chi^2 = 12,05$; $p < 0,001$), выраженных обменных нарушений в миокарде (25,8%, $\chi^2 = 5,02$; $p < 0,05$) и более высокой нагрузки на правое предсердие (32,2%, $\chi^2 = 7,91$; $p < 0,01$). У детей второй подгруппы в сравнении с первой подгруппой возрастала частота бледности кожных покровов ($\chi^2 = 3,99$; $p < 0,05$), цианоза носогубного треугольника ($\chi^2 = 3,96$; $p < 0,05$) и систолического шума ($\chi^2 = 4,37$; $p < 0,05$), тахикардии ($\chi^2 = 4,37$; $p < 0,05$), неполной блокады правой ножки пучка Гиса ($\chi^2 = 3,90$; $p < 0,05$), умеренных обменных нарушений в миокарде ($\chi^2 = 5,08$; $p < 0,05$) и нагрузки на правое предсердие ($\chi^2 = 4,66$; $p < 0,05$). Изменение клинических и функциональных показателей при церебральной ишемии II степени у новорожденных от

матерей с реактивацией хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности иллюстрировало более высокое напряжение функционального состояния миокарда в раннем неонатальном возрасте [10] и могло повышать риск формирования кардиальной патологии в их постнатальном онтогенезе [7–11].

Выводы

1. При оценке состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности редко диагностируются клинические признаки гипоксического синдрома, а также функциональные расстройства сердца. Это свидетельствует о кратковременном кардиогенном воздействием гипоксического фактора у женщин в период родового акта на проводящую систему сердца и сократительную активность миокарда у их потомства.

2. У детей с церебральной ишемией I степени и внутриутробным развитием, осложненным обострением хронической ЦМВ инфекции у их матерей во втором триместре гестации в сравнении с детьми аналогичного возраста контрольной группы отмечается более низкая оценка по шкале Апгар при рождении, а также единичные случаи синусовой аритмии и депрессии сегмента ST в отведениях V_2-V_6 . Вышеуказанные клинико-функциональные параметры отражают усиление воздействия гипоксического фактора на проводящую систему сердца у новорожденных.

3. Церебральная ишемия II степени по сравнению с церебральной ишемией I степени у новорожденных, матери которых перенесли реактивацию хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, характеризуется более выраженными клиническими признаками гипоксии, а также нарушениями электрической стабильности и сократительной активности миокарда. Это может приводить к усилению дисадаптации сердечно-сосудистой системы и повышению риска формирования кардиальной патологии в детском возрасте.

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. Razaz N., Norman M., Alfvén T., Cnattingius S. Low Apgar score and asphyxia complications at birth and risk of longer-term cardiovascular disease: a nationwide population-based study of term infants // Lancet Reg. Health Eur. 2022. Vol.24. Article number: 100532. <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2022.100532>
2. Крючко Д.С. Кардиальные проявления цитомегаловирусной инфекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2006. Т.51, №4. С.15–19. EDN: HZXPKT.

3. Логинова М.С., Брегель Л.В., Субботин В.М., Позякина С.С., Крупская Т.С. Поражение сердца у детей с цитомегаловирусной инфекцией // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т.110, №3. С.79–81. EDN: OY-RUTZ.
4. Литяева Л.А., Ковалева О.В. Влияние герпесвирусов на антенатальное программирование здоровья детей // Детские инфекции. 2019. Т.18, №3(68). С.37–41. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-37-41>
5. Tan C.M.J., Lewandowski A.J. The transitional heart: from early embryonic and fetal development to neonatal life // Fetal. Diagn. Ther. 2020. Vol.47, №5. P.373–386. <https://doi.org/10.1159/000501906>
6. Баташева Т.Л. Методы оценки анатомо-функционального состояния кардиореспираторной системы плода во внутриутробном периоде онтогенеза // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2017. №3. С.41–50. EDN: YTBLCF.
7. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Устьянцева Л.С. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы детей, родившихся от женщин с хронической артериальной гипертензией // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т.94, №2. С.8–12. EDN:TUFWZD.
8. Козлова Л.В., Иванов Д.О., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у младенцев, рожденных с разными типами внутриутробной задержки роста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т.62, №2. С.30–38. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-30-38>
9. Андреева А.А., Якушенко Н.С., Опарина Т.И. Механизмы нарушений функции сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и отдаленные последствия // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т.60, №3. С.32–36. EDN: OFSQHT.
10. Домарова Т.А., Яцык Г.В. Нарушение сердечного ритма у новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т.2, №1. С.29–33. EDN: PHOUKN.
11. Насирова У.Ф., Шарипова М.К., Кеворкова Ю.Г. Клинико-функциональная характеристика синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных с задержкой развития // Вопросы практической педиатрии. 2014. Т.9, №6. С.7–10. EDN: TGGQIT.

REFERENCES

1. Razaz N., Norman M., Alfvén T., Cnattingius S. Low Apgar score and asphyxia complications at birth and risk of longer-term cardiovascular disease: a nationwide population-based study of term infants. *Lancet Reg. Health Eur.* 2022; 24:100532. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100532>
2. Kryuchko D.S. [Cardiac manifestations of cytomegalovirus infection]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2006; 51(4):15–19 (in Russian).
3. Loginova M.S., Bregel' L.V., Subbotin V.M., Pozyakina S.S., Krupskaya T.S. [Heart injury in infants with cytomegalovirus infection]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2012. 110(3):79–81 (in Russian).
4. Lityayeva L.A., Kovaleva O.V. [The effect of herpes viruses on antenatal programming of children's health]. *Detskiye infektsii* 2019; 18(3-68):37–41 (in Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-37-41>
5. Tan C.M.J., Lewandowski A.J. The transitional heart: from early embryonic and fetal development to neonatal life. *Fetal. Diagn. Ther.* 2020; 47(5):373–386. <https://doi.org/10.1159/000501906>
6. Botasheva T.L. [Methods of evaluation of the anatomical and functional condition of cardiorespiratory system of fetus in prenatal period]. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii* 2017; 3:41–51 (in Russian).
7. Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gaziyeva I.A., Ust'yantseva L.S. [Evaluation of cardiovascular system in children who were born from women with chronic hypertension]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatriya. zhurnal im G.N. Speranskogo* 2015; 94(2):8–12 (in Russian).
8. Kozlova L.V., Ivanov D.O., Derevtsov V.V., Priyma N.F. [Features of the cardiovascular system in babies born with different types of intrauterine growth restriction]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2017; 62(2):30–38 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-2-30-38>
9. Andreyeva A.A., Yakushenko N.S., Oparina T.I. [Mechanisms of infringements of functions of cardiovascular systems at newborns with intrauterine growth retardation (IUGR) and the remote consequences]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of obstetrics and womans diseases* 2011; 60(3):32–36 (in Russian).
10. Domarova T.A., Yatsyk G.V. [Cardiac arrhythmias in newborn infants with perinatal lesions to the central nervous system]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* 2003; 2(1):29–33 (in Russian).
11. Nasirova U.F., Sharipova M.K., Kevorkova Yu.G. [Clinical and functional characteristics of cardiovascular maladaptation syndrome in newborns with arrested development]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2014; 9(6):7–10 (in Russian).

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: dcfpd@dcfpd.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 16.01.2025
Принята к печати 17.02.2025*

*Received January 16, 2025
Accepted February 17, 2025*

УДК 618.39[(611.16:611-018.74+577.175.8)616-092]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-109-115

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО
ФАКТОРА РОСТА И ПРОСТАГЛАНДИНА F2 α В РАЗВИТИИ 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. Введение. В последнее десятилетие активно изучают сосудистые факторы роста и простагландины в контексте регуляции ангиогенеза и их роли в патологии беременности. Анализ современной литературы показал отсутствие исследований, доказывающих вовлечение сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и простагландина (PG) F2 α в патогенез раннего невынашивания беременности, ассоциированного с цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекцией. **Цель:** изучить содержание VEGF-A и PG F2 α в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности при обострении хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель. **Материалы и методы.** В исследование типа случай-контроль были включены 65 беременных женщин. Основную группу составили 35 пациенток с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых женщин на том же сроке беременности. ЦМВ инфекцию диагностировали по наличию антител класса M и G методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также по ДНК ЦМВ, выявляемой методом ПЦР. Методом ИФА в сыворотке крови определяли содержание VEGF-A и PG F2 α . **Результаты.** При обострении ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель было установлено снижение концентрации VEGF-A до 10,35 \pm 0,05 нг/мл при одновременном повышении уровня PG F2 α до 1092 \pm 13,33 пг/мл в сравнении с показателями контрольной группы (16,56 \pm 0,04 нг/мл и 720 \pm 9,21 пг/мл, соответственно). Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение, которое для данного исследования имело вид: ПИ = -231,377 + 13,694 \times VEGF-A + 0,052 \times PG F2 α , где ПИ (прогностический индекс) – дискриминантная функция, граничное значение которой (-32,92). При ПИ равном или большем граничного значения было возможно прогнозировать угрозу невынашивания беременности на сроке 6-7 недель при обострении ЦМВ инфекции. ПИ меньше граничного значения указывало на отсутствие такой угрозы в данный период беременности. **Заключение.** Полученные результаты позволяют установить патогенетическую значимость нарушений содержания VEGF-A, PG F2 α в реализации невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель, что может служить основой для расширения диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии.

Ключевые слова: сосудистый эндотелиальный фактор роста, простагландин F2 α , невынашивание беременности, цитомегаловирусная инфекция.

**PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
AND PROSTAGLANDIN F2 α IN THE DEVELOPMENT OF PREGNANCY LOSS IN
CYTOMEGALOVIRUS INFECTION**

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko

Контактная информация

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, 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.), Professor of FEB RAS, 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. Патогенетическое значение сосудистого эндотелиального фактора роста и простагландина F2 α в развитии невынашивания беременности при цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.109–115. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-109-115

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Pathogenetic significance of vascular endothelial growth factor and prostaglandin F2 α in the development of pregnancy loss in cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):109–115 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-109-115

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

SUMMARY. Introduction. In the past decade, vascular growth factors and prostaglandins have been actively studied in the context of angiogenesis regulation and their role in pregnancy pathologies. A review of the current literature reveals a lack of data proving the involvement of vascular endothelial growth factor (VEGF) A and prostaglandin (PG) F2 α in the pathogenesis of early pregnancy loss associated with exacerbation of cytomegalovirus (CMV) infection. **Aim.** To investigate the levels of VEGF-A and PG F2 α in peripheral blood and determine their prognostic significance in pregnancy loss during exacerbation of chronic CMV infection at 6–7 weeks of gestation. **Materials and methods.** A case-control study was conducted, involving 65 pregnant women. The main group included 35 patients experiencing exacerbation of chronic CMV infection at 6–7 weeks of pregnancy. The control group consisted of 30 practically healthy women at 6–7 weeks of pregnancy. CMV infection was diagnosed by the presence of IgM and IgG antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the detection of CMV DNA by polymerase chain reaction (PCR). Serum VEGF-A and PG F2 α levels were measured using ELISA. **Results.** During exacerbation of CMV infection at 6–7 weeks of pregnancy, a decrease in VEGF-A concentration to 10.35 ± 0.05 ng/mL was observed, along with an increase in PG F2 α levels to 1092 ± 13.33 pg/mL, compared to the control group values (16.56 ± 0.04 ng/mL and 720 ± 9.21 pg/mL, respectively). To analyze the selected evaluation criteria, a discriminant function with a probability of differences of at least 95% was determined. A discriminant equation was derived for this study, which has the form: $PI = -231.377 + 13.694 \times VEGF-A + 0.052 \times PG F2\alpha$, where PI is the discriminant function with a threshold value of -32.92. When PI is equal to or greater than the threshold value, it is possible to predict the risk of pregnancy loss at 6–7 weeks of gestation during an exacerbation of cytomegalovirus infection. A PI less than the threshold value indicates the absence of such a risk during this period of pregnancy. **Conclusion.** The obtained results confirm the pathogenetic significance of VEGF-A and PG F2 α dysregulation in the development of pregnancy loss during CMV infection exacerbation at 6–7 weeks. These findings may serve as the basis for expanding diagnostic and therapeutic approaches in this pathology.

Key words: vascular endothelial growth factor; prostaglandin F2 α ; pregnancy loss; cytomegalovirus infection.

Важнейшей проблемой практического акушерства до настоящего времени является невынашивание беременности. Его причины чрезвычайно многообразны, однако ведущими остаются инфекционные факторы [1–3]. У 75–85% пациенток с данной патологией персистируют цитомегаловирусы (ЦМВ) и вирусы простого герпеса [4]. Они провоцируют развитие поражения эндотелия сосудов, препятствуют нормальному течению инвазии и формированию плаценты, оказывают прямое и опосредованное эмбриотоксическое воздействие [5].

Рост и развитие плода зависят от функции плаценты, и, главным образом, от плацентарного кровообращения, определяющегося содружественным взаимодействием факторов роста и их рецепторов [6–8]. К циркулирующим проангиогенным белкам, секретируемым плацентой, относят сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) A и, в меньшей степени, плацентарный фактор роста, которые во многом контролируют процесс ангиогенеза плаценты и функциональную активность трофобласта [9]. Миграция и внедрение последнего в материнские спиральные артерии приводит к созданию общей циркуляции с высоким потоком и низким сосудистым сопротивлением. Недостаточная инвазия трофобласта способствует снижению плацентарного кровообращения, а также продукции провоспалительных цитокинов [10, 11].

Обострение ЦМВ инфекции в период гестации ассоциировано с высокой активностью фосфолипазы A2 [12]. Под действием данного энзима из липидов клеточных мембран высвобождается арахидоновая кис-

лота, которая поэтапно превращается в простаглицлин, тромбосан A2, а в дальнейшем и в другие простаглицлины (PG) с участием фермента циклооксигеназы [12, 13]. PG, в свою очередь, воздействуют на гладкомышечные клетки матки, тем самым способствуя ее «созреванию», усиливая сократительную активность миометрия, вызывая спазм сосудов и очаговую ишемию тканей, приводя к прерыванию беременности [14]. Кроме того, PG могут способствовать синтезу ангиогенных факторов и/или напрямую регулировать функции эндотелиальных клеток [15]. PG F2 α стимулирует экспрессию гена VEGF-A и секрецию данного белка в клетках трофобласта за счет активации сигнальных путей, включающих митоген-активируемую протеинкиназу, фосфоинозитид-3-киназу [16], а также NO-синтазу [17]. Следовательно, нарушение продукции VEGF-A и PG F2 α , участвующих в процессе ангиогенеза и трофобластической инвазии, может рассматриваться как патогенетический предиктор, определяющий формирование осложнений беременности, включая её преждевременное прерывание. Цель исследования: изучить содержание VEGF-A и PG F2 α в периферической крови и определить их значение для прогноза невынашивания беременности при обострении хронической ЦМВ инфекции на сроке 6–7 недель.

Материалы и методы исследования

Обследование беременных женщин и набор материала проводились в женской консультации №2 и гинекологическом отделении ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». Формирование

групп исследования, измерение биохимических показателей, анализ медицинских карт пациенток проводили в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД.

В исследование типа случай-контроль были включены 65 беременных женщин. Основную группу составили 35 пациенток гинекологического отделения с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель. Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых женщин, наблюдавшихся по поводу беременности в женской консультации. Среднее значение срока гестации составило $6,28 \pm 0,70$ и $6,73 \pm 0,67$ недель соответственно для основной и контрольной групп. В возрастных показателях исследуемых групп отличий не выявлено – средний возраст пациенток основной группы составил: $26,24 \pm 7,82$ года, в контрольной группе – $26,86 \pm 7,20$ года. Исследование было одобрено локальным 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.

Критерии включения пациенток в основную группу: подтвержденное лабораторными данными обострение хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель беременности, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст женщин от 18 до 35 лет. Критерии включения беременных в контрольную группу: срок гестации 6-7 недель, наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании, возраст 18-35 лет. Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ инфекция, наличие острых воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации, акушерской патологии, а также других инфекций в стадии обострения, в том числе: герпес 1 и 2 типа, грипп, и т.д., возраст менее 18 и более 35 лет.

Клинический диагноз первичной ЦМВ инфекции устанавливали по наличию в периферической крови иммуноглобулина (Ig) М к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности <50%), ДНК ЦМВ в крови или моче; обострение ЦМВ инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности >65%), а также ДНК ЦМВ в крови или моче и в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки матки. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) устанавливали наличие антител IgM и IgG к ЦМВ, индекс авидности на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) с применением наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия); количественное определение концентрации VEGF-A и PG F2 α проводилось с помощью наборов ЗАО «БиоХим-Мак» (Москва) и фирмы «Cloud-Clone Corp.» (США), соответственно, согласно протоколам производителя. ДНК ЦМВ выявляли в режиме реального времени (Real-Time PCR) на ПЦР-анализаторе ДТ-96 с исполь-

зованием наборов «НПО ДНК-технология» (Россия) соблюдая инструкции производителя.

Для проведения статистического анализа использовался пакет программ IBM SPSS Statistics 18.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Проверка выборок на нормальность проводилась методами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описательные статистики численных показателей представлены как среднее значение (M) \pm 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 различий принимали $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Разработка формулы определения прогностического индекса проводилась методом дискриминантного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе содержания VEGF-A в группах наблюдения были выявлены существенные различия. Так, у беременных основной группы его концентрация составила $10,35 \pm 0,05$ нг/мл, что было ниже по сравнению с аналогичным показателем у женщин контрольной группы – $16,56 \pm 0,04$ нг/мл ($p < 0,001$). Динамика изменений уровня PG F2 α имела противоположную картину. Наблюдалось увеличение концентрации PG F2 α в сыворотке крови пациенток в основной группе до $1092,00 \pm 13,33$ пг/мл, тогда как в контрольной группе данный показатель составил $720,00 \pm 9,21$ пг/мл ($p < 0,001$). Согласно современным исследованиям нарушение продукции VEGF-A является одним из ключевых факторов формирования сосудистой дисфункции при невынашивании беременности [18]. Рядом авторов было установлено, что при нарушении экспрессии VEGF-A увеличивается сопротивление сосудов матки, угнетается плацентарный ангиогенез, снижается кровоснабжение эндометрия, что приводит к гибели эмбриона и ранней потери беременности [10, 11, 19]. Обнаруженные нами изменения изучаемых параметров при обострении хронической ЦМВ инфекции, по нашему мнению, могут способствовать нарушению процессов ангиогенеза, трофобластической инвазии и дифференцировки трофобласта, поддерживаемых ангиогенным фактором VEGF-A и PG F2 α , что влечет за собой нарушение формирования плаценты и маточно-плацентарной сосудистой сети. Учитывая полученные данные, можно полагать, что снижение концентрации VEGF-A и увеличение уровня PG F2 α у женщин при обострении ЦМВ инфекции в ранние периоды гестации может стать причиной невынашивания беременности.

Оценка достоверности выводов 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:

$$\text{ПИ} = -231,377 + 13,694 \times \text{VEGF-A} + 0,052 \times \text{PG F2}\alpha,$$

где ПИ – дискриминантная функция, граничное значение которой (-32,92).

По нашим расчетам при ПИ равном или большем граничного значения можно прогнозировать угрозу невынашивания беременности на сроке 6-7 недель при обострении ЦМВ инфекции. ПИ меньше граничного значения указывает на отсутствие такой угрозы в данный период беременности.

В дальнейшем была проведена проверка работоспособности формулы на независимой выборке женщин ($n = 38$) с обострением ЦМВ инфекции. Правильный прогноз определялся в 97% случаев, что подтверждало высокую эффективность представленной формулы. Далее приведены примеры конкретной реализации формулы прогнозирования невынашивания беременности.

Пример 1. Больная И., 23 л., на сроке гестации 7 недель госпитализирована в стационар гинекологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» с жалобами на тянущие боли внизу живота, слизисто-сукровичные выделения из половых путей. Иммуноферментным методом анализа выявлены антитела класса М к ЦМВ, индекс avidности составил 96%. По данным ультразвукового исследования в полости матки плодное яйцо с эмбрионом 6 недель 4 дня. Сердцебиение эмбриона регистрируется. Выявлен гипертонус матки. Внутренний зев сомкнут. Ниже плодного яйца гематома небольших размеров (отслойка ворсинчатого хориона). Диагноз: беременность 6-7 недель; угрожающий самопроизвольный выкидыш; реактивация хронической ЦМВ инфекции, стадия обострения. При лабораторном исследовании крови были получены следующие показатели: содержание VEGF-A в сыворотке крови – 10,37 нг/мл, концентрация PG F2 α – 1110,0 пг/мл. ПИ, рассчитанный по формуле, составил -31,657, что свидетельствовало о высоком риске прерывания беременности, в связи с чем, пациентка была отнесена в группу риска по развитию невынашивания беременности на сроке 6-7 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 беременность прервалась.

Пример 2. Пациентка Я., 29 л., находилась на приеме у перинатолога в женской консультации №2 ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница». В периферической крови были выявлены антитела класса М к ЦМВ, индекс avidности составил 90%. Диагноз: беременность 7 недель; хроническая ЦМВ инфекция, стадия обострения. По данным ультразвукового исследования в полости матки определялся эмбрион, соответствующий 7 недельной беременности. Сердцебиение эмбриона регистрировалось. Внутренний зев был сомкнут. При лабораторном исследовании крови были получены следующие показатели: содержание VEGF-A в сыворотке крови – 10,26 нг/мл, концентрация PG F2 α – 1060,0 пг/мл. ПИ, рассчитанный по формуле, составил -35,757, что позволило прогнозировать отсутствие риска угрозы невынашивания беременности. Беременность пациентки была успешно завершена.

Приведенные примеры наглядно показали точность прогнозирования невынашивания беременности при обострении ЦМВ инфекции в первом триместре с помощью разработанной нами формулы. Следовательно, для оценки риска развития невынашивания беременности у женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции на сроке 6-7 недель можно использовать разработанную формулу, включающую концентрацию VEGF-A и PG F2 α , что позволит своевременно выявлять группы риска и назначать необходимую сохраняющую терапию, направленную на пролонгирование беременности.

Заключение

Полученные результаты исследования позволяют установить патогенетическую значимость нарушений содержания VEGF-A, PG F2 α в реализации невынашивания беременности при обострении ЦМВИ на сроке 6-7 недель, что может служить основой для расширения диагностических и лечебных мероприятий при данной патологии беременных.

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. Былым Г.В., Носкова О.В., Литвинова Е.В., Коробова М.И., Чурилов А.А. Вопрос прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2022. Т.26, №3. С.237–241. EDN: TUOLJC.
2. Сушко Т.А., Еремеева Д.Р., Зайнулина М.С. Роль герпесвирусных инфекций в генезе репродуктивных потерь // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2019. №2. С.44–48. EDN: МХСJBD.

3. Джумагалиева А.С., Актаева Л.М., Исенова С.Ш., Эгле Б., Санатбаева А.А., Юань Д.Л., Абишева А.О. Со-временные данные о роли инфекционно-воспалительных процессов в этиологии преждевременных родов // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2018. №4. С.1–6. EDN: YWIQFN.
4. Осмоналиева С.Т. Самопроизвольные выкидыши: клиничко-морфологические аспекты (обзор литературы) // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. 2013. №2. С.104–108. EDN: PZJPHN.
5. Брагина Т.В., Петров Ю.А., Арндт И.Г., Евдокимова Е.П., Чернавский В.В. Клиничко-диагностические и пато-генетические аспекты неразвивающейся беременности // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2020. Т.22, №10. С.6–9. <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-6-9>
6. Демченко Н.С., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2012. Т.11, №103. С.26–29. EDN: PIWQNP.
7. Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta // *Reproduction*. 2009. Vol.138, Iss.6. P.895–902. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0092>
8. Gonzalez-Pacheco F.R., Deudero J.J., Castellanos M.C., Castilla M.A., Alvarez-Arroyo M.V., Yagüe S., Caramelo C. Mechanisms of endothelial response to oxidative aggression: protective role of autologous VEGF and induction of VEGFR2 by H₂O₂ // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006. Vol.291, Iss.3. H.1395–H.1401. <https://doi.org/10.1152/ajpheart>
9. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых на-рушений у беременных с синдромом задержки развития плода // Казанский медицинский журнал. 2015. Т.96, №2. С.220–223. <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-220>
10. Енькова Е.В., Хоперская О.В. Ценность определения концентраций кальцидиола и сосудисто-эндотелиаль-ного фактора роста для прогнозирования неразвивающейся беременности // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т.4, №4. С.69–78. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-8>
11. Kim M., Park H.J., Seol J.W., Jang J.Y., Cho Y.S., Kim K.R., Choi Y., Lydon J.P., Demayo F.J., Shibuya M., Ferrara N., Sung H.K., Nagy A., Alitalo K., Koh G.Y. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vas-cular remodeling during pregnancy // *EMBO Mol. Med.* 2013. Vol.5, Iss.9. P.1415–1430. <https://doi.org/10.1002/emmm.201302618>
12. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиенко Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окисли-тельного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфек-ции в первом триместре // *Acta Biomedica Scientifica*. 2019. Т.4, №2. С.16–22. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>
13. Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E., Hassan S.S. Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016. Vol.75, Iss.1. P.3–7. <https://doi.org/10.1111/aji.12443>
14. Николаева А.С., Танышева Г.А. Современные аспекты прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Обзор литературы // *Наука и здравоохранение*. 2019. Т.21, №5. С.23–36. EDN: AMFXLX.
15. Pozzi A, Zent R. Regulation of endothelial cell functions by basement membrane- and arachidonic acid-derived products // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2009. Vol.1, Iss.2. P.254–272. <https://doi.org/10.1002/wsbm.7>
16. Kaczynski P., Goryszewska E., Baryla M., Wacławik A. Prostaglandin F_{2α} stimulates angiogenesis at the embryo-maternal interface during early pregnancy in the pig // *Theriogenology*. 2020. Vol.15, Iss.142. P.169–176. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.09.046>
17. Wang Y., Wang J.N., Liu Z.J., Wei X., Xiao X., Wang D.W. Arachidonic acid epoxygenases and their metabolites promote angiogenesis // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2005. Vol.33, Iss.12. P.1122–1131.
18. Banerjee P., Ghosh S., Dutta M., Subramani E., Khalpada J., Roychoudhury S., Chakravarty B., Chaudhury K. Identification of key contributory factors responsible for vascular dysfunction in idiopathic recurrent spontaneous mis-carriage // *PLoS One*. 2013. Vol.8, Iss.11. Article number:e80940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080940>
19. Таболова В.К., Корнеева И.Е., Донников А.Е., Бурменская О.В., Маслова М.А., Смольникова В.Ю. Профиль локальной экспрессии генов ростовых факторов и цитокинов в эндометрии периода «имплантационного окна» при хроническом эндометрите // *Акушерство и гинекология*. 2014. №12. С.74–78. EDN: TESOUT.

REFERENCES

1. Bylym G.V., Noskova O.V., Litvinova YE.V., Korobova M.I., Churilov A.A. [Purpose of the work: to study the prin-ciples of pregravid training in women with recurrent miscarriage]. *Vestnik gigiyeny i epidemiologii = Vestnik of hygiene and epidemiology* 2022; 26(3):237–241 (in Russian).
2. Sushko T.A., Yeremeyeva D.R., Zaynulina M.S. [Role of herpesvirus infections in the genesis of reproductive losses]. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga = Obstetrics and gynaecology of St. Petersburg* 2019; 2:44–48 (in Russian).
3. Dzhumagaliyeva A.S., Aktaeva L.M., Icenova C.Sh., Egle B., Sanatbayeva A.A., Yuan D.L., Abisheva A.O. [Modern

data of the role of infectious and inflammatory processes in the etiology of preterm birth]. *Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta = Vestnik KazNMU*. 2018; 4:1–6 (in Russian).

4. Osmonaliyeva S.T. [Spontaneous abortion: clinicomorphological aspects]. *Vestnik Kyrgyzskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii imeni I.K. Akhunbayeva = Vestnik of KSMA named after I.K. Akhunbaev* 2013; 2:104–108 (in Russian).

5. Bragina T.V., Petrov Yu.A., Arndt I.G., Yevdokimova YE.P., Chernavskiy V.V. [Clinical-diagnostic and pathogenetic aspects of non-developing pregnancy]. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Pul's» = Medical & pharmaceutical journal «Pulse»* 2020; 22(10):6–9 (in Russian). <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-6-9>

6. Demchenko N.S., Bashmakova N.V., Tret'yakova T.B. [Pathogenesis of the pregnancy loss: role of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A)]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2012; 11(103):26–29 (in Russian).

7. Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction* 2009; 138(6):895–902. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0092>

8. Gonzalez-Pacheco F.R., Deudero J.J., Castellanos M.C., Castilla M.A., Alvarez-Arroyo M.V., Yagüe S., Caramelo C. Mechanisms of endothelial response to oxidative aggression: protective role of autologous VEGF and induction of VEGFR2 by H₂O₂. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291(3):1395–1401. <https://doi.org/10.1152/ajpheart>

9. Ul'yanina Ye.V., Fatkullin I.F. [Vascular endothelial growth factor role in predicting vascular disorders in pregnant with fetal growth restriction syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal* 2015; 96(2):220–223 (in Russian). <https://doi.org/10.17750/KMJ2015-220>

10. En'kova Ye.V., Khoperskaya O.V. [The value of determining concentrations of calcidiol and vascular endothelial growth factor to predict non-developing pregnancy]. *Nauchnyye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy = Research results in biomedicine* 2018; 4(4):69–78 (in Russian). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-8>

11. Kim M., Park H.J., Seol J.W., Jang J.Y., Cho Y.S., Kim K.R., Choi Y., Lydon J.P., Demayo F.J., Shibuya M., Ferrara N., Sung H.K., Nagy A., Alitalo K., Koh G.Y. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodeling during pregnancy. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5(9):1415–1430. <https://doi.org/10.1002/emmm.201302618>

12. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N., Gorikov N.N. [Effect of oxidative stress and fatty acids disbalance on the development of apoptosis in the placenta with cytomegalovirus infection in the first trimester] *Acta Biomedica Scientifica* 2019; 4(2):16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>

13. Gomez-Lopez N., Romero R., Plazyo O., Panaitescu B., Furcron A.E., Miller D., Roumayah T., Flom E., Hassan S.S. Intra-amniotic administration of HMGB1 induces spontaneous preterm labor and birth. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2016; 75(1):3–7. <https://doi.org/10.1111/aji.12443>

14. Nikolayeva A.S., Tanysheva G.A. [Modern aspects of prediction and prevention of preterm labor according to published data. literature review]. *Nauka i zdravookhraneniye = Science & Healthcare* 2019; 21(5):23–36 (in Russian).

15. Pozzi A, Zent R. Regulation of endothelial cell functions by basement membrane- and arachidonic acid-derived products. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2009; 1(2):254–272. <https://doi.org/10.1002/wsbm.7>

16. Kaczynski P., Goryszewska E., Baryla M., Waclawik A. Prostaglandin F₂α stimulates angiogenesis at the embryo-maternal interface during early pregnancy in the pig. *Theriogenology* 2020; 15(142):169–176. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.09.046>

17. Wang Y., Wang J.N., Liu Z.J., Wei X., Xiao X., Wang D.W. [Arachidonic acid epoxygenases and their metabolites promote angiogenesis]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005; 33(12):1122–1131 (in Chinese).

18. Banerjee P., Ghosh S., Dutta M., Subramani E., Khalpada J., Roychoudhury S., Chakravarty B., Chaudhury K. Identification of key contributory factors responsible for vascular dysfunction in idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *PLoS One* 2013; 8(11):e80940. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080940>

19. Tabolova V.K., Korneyeva I.E., Donnikov A.E., Burmenskaya O.V., Maslova M.A., Smol'nikova V.Yu. [The local endometrial expression profile of the growth factor and cytokine genes during the implantation window in chronic endometritis]. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2014; 12:74–78 (in Russian).

Информация об авторах:

Наталья Александровна Ишутина, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, 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

Author information:

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

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

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor 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

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

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 04.09.2024
Принята к печати 22.11.2024*

*Received September 04, 2024
Accepted November 22, 2024*

УДК 616.12-006.441:616-072.7

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-116-125

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ПЕРВИЧНОЙ ЛИМФОМЫ СЕРДЦА

А.А.Григоренко^{1,3}, Т.В.Сычёва², В.В.Войцеховский³, С.Н.Рощин¹, А.А.Мазуренко⁴, А.О.Герасименко⁴,
Н.Б.Голов⁴, М.С.Кузьмина⁴, В.В..Мусорин⁴, И.Н.Виноходова¹

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

⁴Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Введение. Первичная лимфома сердца – крайне редкое злокачественное новообразование. Ее диагностика часто бывает запоздалой, поскольку клинические проявления заболевания не специфичны и в большинстве случаев развиваются только в терминальной стадии. **Цель.** Демонстрация клинического случая первичной лимфомы сердца. **Материалы и методы.** Представлена краткая литературная справка, посвященная лимфомам сердца и клинический случай из личной практики авторов. **Результаты.** Заболевание длительно протекало под маской «ишемической болезни сердца». В связи с нарушением сердечного ритма, пациентка была направлена на ультразвуковое исследование сердца – где впервые была обнаружена опухоль правых отделов. При оперативном вмешательстве была подтверждена опухоль правого желудочка с прорастанием в правое предсердие, но в связи с объемом поражения случай был признан инкурабельным. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований была верифицирована диффузная В-крупноклеточная лимфома сердца. Данный диагноз был подтвержден после аутопсии. **Заключение.** Клиническими масками первичной лимфомы сердца в данной ситуации были «ишемическая болезнь сердца» и «нарушение сердечного ритма». Выполнение эхокардиографического исследования таким пациентам позволяет заподозрить опухоль сердца. Окончательный диагноз можно установить только после гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного или операционного материала.

Ключевые слова: первичная лимфома сердца, диагностика.

A CASE REPORT OF PRIMARY CARDIAC LYMPHOMA

A.A.Grigorenko^{1,3}, T.V.Sycheva², V.V.Voitsekhovskiy³, S.N.Roshchin¹, A.A.Mazurenko⁴, A.O.Gerasimenko⁴,
N.B.Golov⁴, M.S.Kuzmina⁴, V.V.Musorin⁴, I.N.Vinohodova¹

¹Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

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

³Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

⁴Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voitsekhovskiy, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Григоренко А.А., Сычева Т.В., Войцеховский В.В., Рощин С.Н., Мазуренко А.А., Герасименко А.О., Голов Н.Б., Кузьмина М.С., Мусорин В.В., Виноходова И.Н. Случай диагностики первичной лимфомы сердца // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.116–125. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-116-125

For citation:

Grigorenko A.A., Sycheva T.V., Voitsekhovskiy V.V., Roshchin S.N., Mazurenko A.A., Gerasimenko A.O., Golov N.B., Kuzmina M.S., Musorin V.V., Vinohodova I.N. A case report of primary cardiac lymphoma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):116–125 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-116-125

SUMMARY. Introduction. Primary cardiac lymphoma is an extremely rare malignant neoplasm. Diagnosis is often delayed because clinical manifestations are nonspecific and, in most cases, appear only at the terminal stage of the disease. **Aim.** To present a clinical case of primary cardiac lymphoma. **Materials and methods.** A concise literature review of cardiac lymphomas is provided, followed by a clinical case from the authors' practice. **Results.** The disease had a prolonged course, initially masquerading as ischemic heart disease. Due to arrhythmias, the patient underwent a cardiac ultrasound examination, which first revealed a tumor in the right heart chambers. During surgery, a tumor of the right ventricle infiltrating the right atrium was confirmed; however, given the extent of the lesion, the case was deemed incurable. Histological and immunohistochemical (IHC) analyses established the diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma of the heart, which was subsequently confirmed on autopsy. **Conclusion.** In this scenario, primary cardiac lymphoma mimicked ischemic heart disease and arrhythmias. Echocardiography in such patients allows for early suspicion of a cardiac tumor. A definitive diagnosis can only be made following histological and immunohistochemical examination of biopsy or surgical material.

Key words: primary cardiac lymphoma, diagnostics.

Лимфомы – это разнородная группа онкологических заболеваний лимфатической ткани, характеризующихся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных внутренних органов, в которых происходит бесконтрольное накопление «опухолевых» лимфоцитов. Лимфомы имеют много вариантов, которые отличаются по гистологической картине, клиническим проявлениям и подходам к их лечению [1]. Ряд лимфом характеризуется длительным, доброкачественным течением, иногда на протяжении различного времени даже не требующим проведения цитостатической терапии (индолентные лимфомы). Другие лимфомы характеризуются быстрым прогрессирующим, тяжелой симптоматикой и требуют немедленного начала программной терапии (злокачественные лимфомы). Многие лимфомы отличаются промежуточными характеристиками. Лимфомы составляют 3-5% всех видов злокачественных опухолей [2].

В большинстве случаев опухолевый процесс начинается в лимфатических узлах, селезенке и в дальнейшем может распространяться на любые органы, имеющие в своем составе лимфоидную ткань, чаще развивается классический вариант – нодальной лимфомы. Реже встречаются экстранодальные лимфомы, когда опухолевый процесс начинается вне лимфатических узлов, селезенки или костного мозга. Экстранодальные лимфомы в большинстве случаев относятся к злокачественным лимфомам. Диагноз лимфомы устанавливается на основании морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного и/или операционного материала, в ряде ситуаций необходимо проведение молекулярно-биологических и генетических исследований [1]. Диагностика экстранодальных лимфом часто весьма затруднительна из-за их локализации [3].

Образования и опухоли сердца представляют собой гетерогенную группу заболеваний и включают первичные опухоли (как доброкачественные, так и злокачественные), метастатическое поражение и многочисленные маскировочные изменения (например, тромбы). Среди всех заболеваний сердца первичные опухоли, происходящие из клеток сердца, составляют 0,2%; вторичные (метастатические) встречаются в 25-30 раз чаще [4, 5]. У больных с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями

поражение миокарда (первичное и метастатическое) диагностируется в 8,7-20% аутопсий [6]. У пациентов с лимфомами в поздних стадиях поражение миокарда диагностируется в 10-20% аутопсий; в основном при диффузных В-крупноклеточных лимфомах, реже при мелкоклеточных, лимфоме Беркитта и Т-клеточных лимфомах [7]. Первичная лимфома сердца (ПЛС) – это экстранодальная лимфома, поражающая только сердце и/или перикард [8], составляет 2-2,1% среди первичных опухолей сердца [9]. Прижизненная диагностика ПЛС очень сложная задача. Данная лимфома может развиваться как у взрослых, во всех возрастных группах, так и у детей; как у мужчин, так и у женщин [4]. Ряд авторов отмечает, что риск развития ПЛС гораздо выше у иммунокомпрометированных пациентов [10]. Клинические проявления ПЛС зависят от локализации и размера патологического процесса. Клиническими масками ПЛС могут быть «артериальная гипертензия», «ишемическая болезнь сердца», «гипертрофическая кардиомиопатия», «пороки сердца», «нарушения ритма и проводимости» [6]. Клинические проявления варьируют от случайного обнаружения при визуализирующих исследованиях, назначенных по другим причинам, до угрожающих жизни проявлений, таких как тампонада сердца, аритмия, обструкция и системная эмболизация [8]. Часто регистрируют одышку, кардиалгии, сердечную недостаточность, различные нарушения сердечного ритма, выпот в полости перикарда и в плевральной полости, кахексию [10, 11]. Заподозрить опухоль сердца позволяют эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) и компьютерная томография (КТ) с контрастированием, но окончательно дифференцировать ПЛС можно только после гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного или операционного материала [4, 10, 11].

В литературе описаны случаи диагностики и лечения первичной лимфомы сердца [9, 12–15]. Все авторы отмечают большие трудности в диагностике ПЛС, поскольку клинические проявления заболевания не специфичны и часто развиваются только в терминальной стадии. Прогноз в большинстве случаев неблагоприятный. Но описаны и случаи достижения ремиссии после проведения программной химиотерапии [6, 13, 15].

В связи с редкостью патологии приводим случай из личной практики авторов.

Клинический случай. Пациентка Л. 1954 г.р. В 2019 году впервые отметила одышку при умеренной физической нагрузке. Наблюдалась у кардиолога по месту жительства с диагнозом: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, функциональный класс II, хроническая сердечная недостаточность, постинфарктный кардиосклероз (без анамнеза, по данным электрокардиограммы). Гипертонической болезнью, нарушением ритма не страдала, нарушения мозгового кровообращения не было. Принимала: предуктал, розувастатин, кардиомагнил; два раза в год курсами – препараты калия, мексидол, цитофлавин. В амбулаторной карте была запись о том, что наблюдается и получает лечение не регулярно.

В ноябре 2023 года пациентку стали беспокоить перебои в работе сердца. По рекомендации кардиолога

принимала брвадин 5 мг х 2 раза в день. По направлению кардиолога обратилась в клинику ДНЦ ФПД для проведения трансторакальной эхокардиографии. ЭхоКГ от 6.11.2023: камеры сердца не расширены; незначительная гипертрофия миокарда левого желудочка (МЛЖ); сократительная способность миокарда сохранена, снижение систолического артериального давления до 80 мм рт. ст. Было диагностировано образование правых отделов сердца, предположительно опухолевидного характера. В правых камерах сердца определялась округлая гетерогенная структура $5 \times 6,4$ см (рис. 1), интимно спаянная со стенкой правого желудочка (ПЖ), с подвижным флотирующим основанием, создающим умеренный стеноз и недостаточность трикуспидального клапана (ТК). Стенка ПЖ размером 9-10 мм. Жидкость в перикарде. Фракция выброса (ФВ) – 45%.

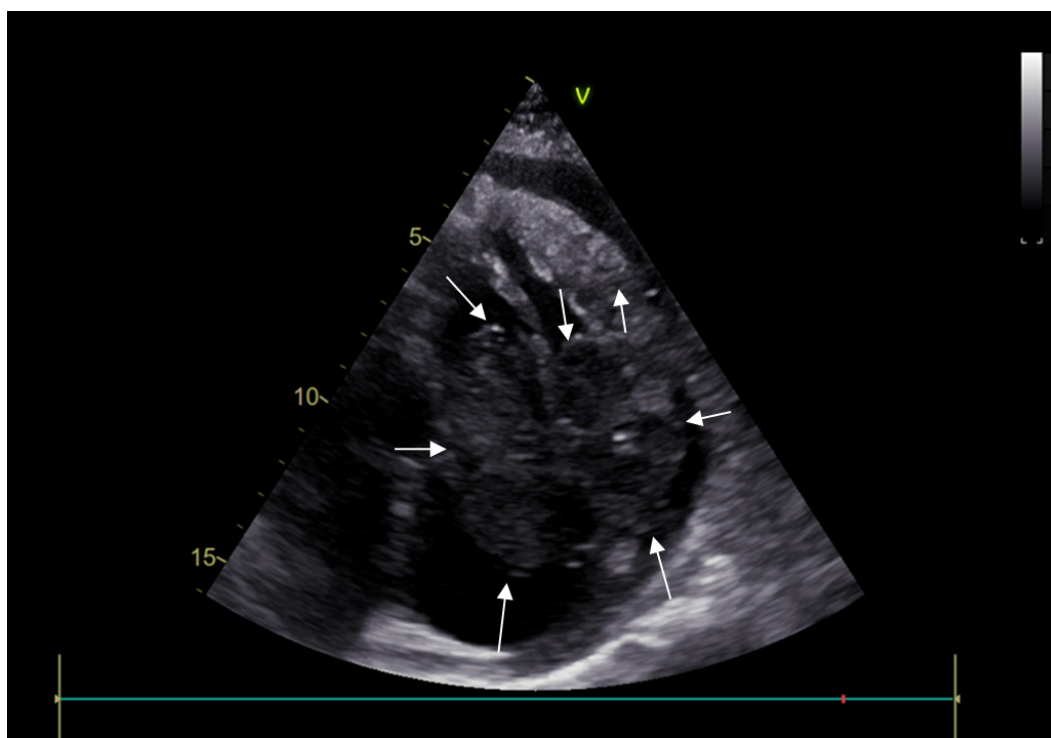


Рис. 1. ЭхоКГ пациентки Л. от 6.11.2023. Стрелками обозначена гетерогенная структура в правых камерах сердца.

Пациентка была направлена в Клинику кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. При проведении повторной ЭхоКГ в клинике были подтверждены данные предшествующего исследования. Была осмотрена специалистом кардиохирургом – рекомендовано направить документы на консультацию в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск) с целью решения вопроса о возможности госпитализации в эту клинику для диагностики и оперативного лечения.

19.04.2024 в связи с резким ухудшением самочувствия (присоединились одышка в покое, выраженная слабость) была доставлена родственниками в приемно-

диагностическое отделение ГАУЗ АО «АОКБ». При поступлении предъявляла жалобы на одышку в покое. Состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение вынужденное (лежа на каталке). Пациентка гиперстенического телосложения. Кожа и видимые слизистые бледной окраски. Акроцианоз. Видимые слизистые цианотичные, влажные. Периферические лимфатические узлы всех групп не увеличены. Щитовидная железа не увеличена. Дыхание через нос не затруднено. Грудная клетка правильной формы, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания, частота дыхания – 17 в одну минуту, дыхание глубокое, везикулярное во всех отделах, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца

глухие, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 100 в минуту, артериальное давление на обеих руках – 90 и 60 мм рт. ст. Язык влажный. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, безболезненный во всех отделах. Размеры печени и селезенки не увеличены. Мочеиспускание без патологии. Пастозность голеней. Деформация суставов стоп, онихомикоз.

Электрокардиограмма – частота сердечных сокращений 106 в минуту, резкое отклонение электрической оси сердца вправо, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, гипертрофия миокарда обоих желудочков, ишемия субэпикарда верхушечной, задне-диафрагмальной, переднебоковой, боковой областей левого желудочка. При повторной ЭхоКГ также в правом желудочке с переходом на правое предсердие было обнаружено неоднородное очаговое образование с неровными четкими контурами, размерами 80 x 54 мм из стенки правого желудочка с прорастанием в полость перикарда на 16 мм. Данное образование полностью закрывало просвет трикуспидального кольца. Определялась свободная жидкость в полости перикарда: за правыми камерами 37 мм, за левым до 15 мм.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 146 г/л, эритроциты – $5,19 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,5 \times 10^9$ /л, сегментоядерные – 78%, эозинофилы – 2%, моноциты – 5%, лимфоциты – 15%, тромбоциты – 205×10^9 /л, СОЭ – 35 мм/ч. Биохимический анализ крови: общий белок – 68 г/л, билирубин (общий, непрямой, прямой) 17,10 – 12,9 – 4,2 ммоль/л, аланин-аминотрансфераза – 125 Ед/л, аспартат-аминотрансфераза – 112 Ед/л, креатинин – 92 мкмоль/л, мочевины – 13 ммоль/л. Коагулограмма: Д-димер – 3384 нг/мл, активированное частичное тромбопластиновое время – 34 сек (норма – до 32), протромбиновое время – 20 сек (норма до 18), фибриноген – 1,6 г/л.

КТ органов грудной полости: двухсторонний малый гидроторакс, линейный пневмофиброз S2, S3 левого легкого, перикардит. КТ органов брюшной полости: жировая дегенерация печени, КТ признаки гемангиомы VII сегмента печени.

Была проведена коронарография – коронарные артерии без изменений.

Пациентка была госпитализирована в отделение сосудистой хирургии ГАУЗ АО «АОКБ» для предоперационной подготовки и хирургического удаления новообразования правых камер сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК). Выполнялась стернотомия. При ревизии сердца был диагностирован тотальный канцероматоз правого желудочка, сердце каменистое, ригидное, с множественными белесыми включениями по ходу эпикарда. Процесс затрагивал весь правый желудочек, верхушку сердца, корень и восходящий отдел аорты, крышу левого предсердия (рис. 2). Растяжимости и сократимости правых камер практически не отмечалось. Очагов отсева по перикарду не было выявлено. Была взята биопсия из адвентиции аорты в области ее корня и с поверхности правого желудочка. Интраоперационно случай был

признан инкурабельным.



Рис. 2. Вид опухоли при оперативном вмешательстве.

Гистологическое исследование в патологоанатомическом отделении ГАУЗ АО «АОКБ» показало, что морфологическая картина больше укладывается в лимфопрлиферативный процесс. Для точной верификации опухолевого процесса материал был отправлен в патологоанатомическое отделение ГАУЗ АО «АООД». Консультируемый биоптат был представлен фиброзно-жировой тканью с диффузной инфильтрацией (рис. 3) крупными атипичными лимфоидными клетками с умеренной цитоплазмой, полиморфными ядрами, содержащими крупные ядрышки (рис. 4). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали В-лимфоцитарный антиген CD20 (рис. 5), Vcl 6 (белок 6 В-клеточной лимфомы) (рис. 6); не экспрессировали мультицитокератины AE1/AE3 (рис. 7), маркеры CD5 (рис. 8), CD30 (рис. 9) и индекс пролиферации по Ki67=95% (рис. 10). Иммунофенотип опухоли соответствовал диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме.

На фоне дальнейшей проводимой терапии состояние больной оставалось крайне тяжелым, сохранялся акроцианоз. Пациентка была кислородозависима, с частотой дыхания 24 в минуту, с уровнем насыщения крови кислородом (SpO_2) 89-92% на фоне подачи увлажненного кислорода. В легких появились влажные хрипы. Присоединилась и прогрессировала полиорганная недостаточность.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 140 г/л, эритроциты – $5,02 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,28 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 134×10^9 /л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 80%, эозинофилы – 1%, моноциты – 3%, лимфоциты – 15%, СОЭ – 36 мм/ч.

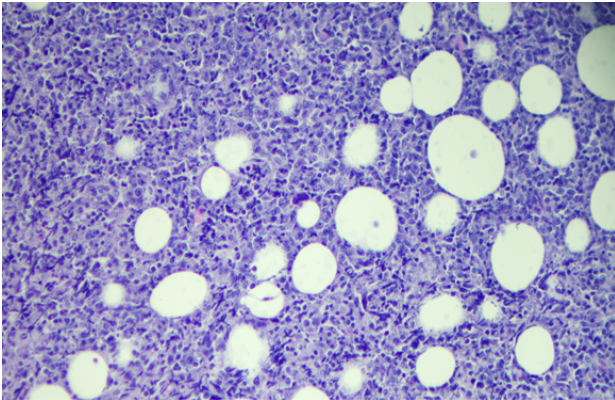


Рис. 3. Диффузный рост опухоли. Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

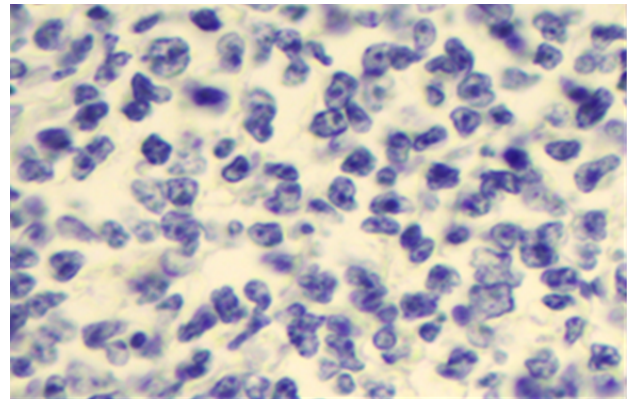


Рис. 4. Опухоль представлена крупными атипичными лимфоидными клетками. Окраска гематоксилин-эозин, ув. x1000.

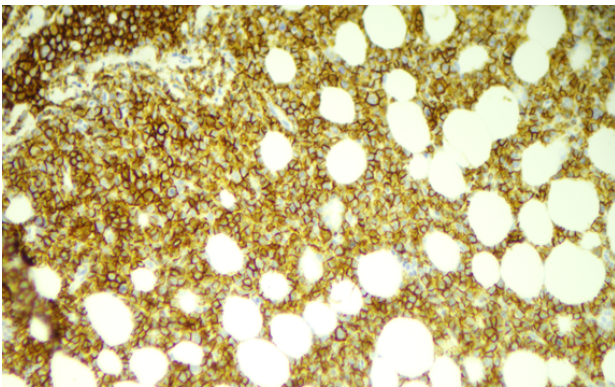


Рис. 5. Мембранная экспрессия опухолевыми клетками В-лимфоцитарного антигена CD20. Иммуногистохимическое окрашивание, ув. x100.

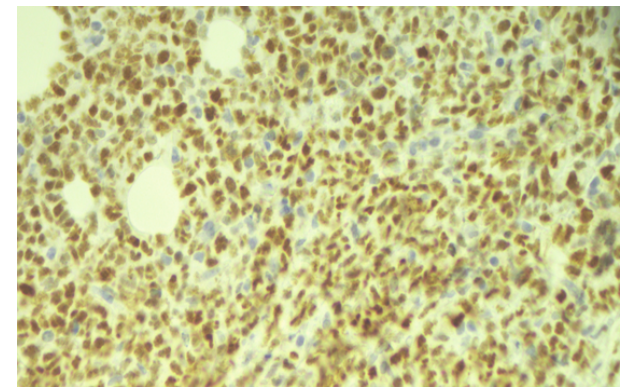


Рис. 6. Ядерная экспрессия опухолевыми клетками Bcl6. Иммуногистохимическое окрашивание, ув. x200.

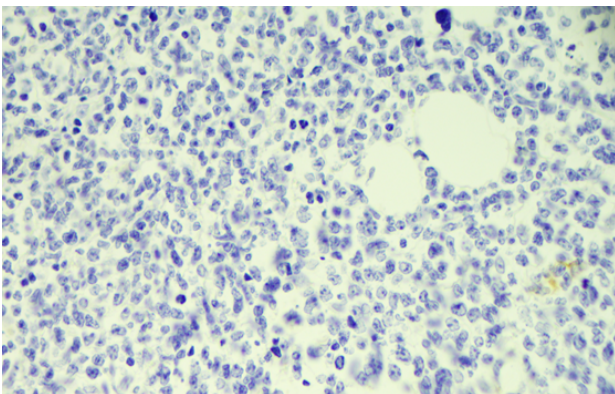


Рис. 7. Отсутствие экспрессии опухолевыми клетками мультицитокератина AE1/AE3. Иммуногистохимическое окрашивание, ув. x200.

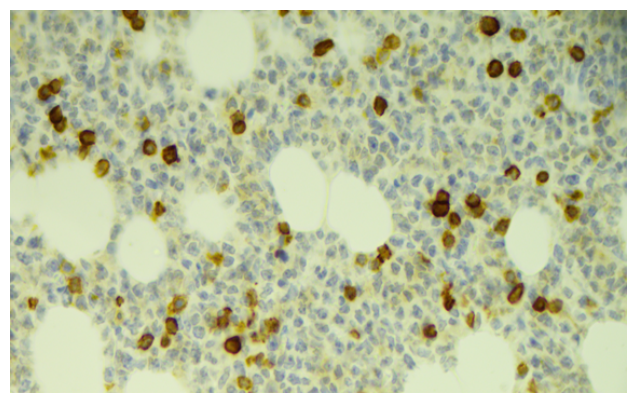


Рис. 8. Отсутствие экспрессии опухолевыми клетками CD5. Иммуногистохимическое окрашивание, ув. x400.

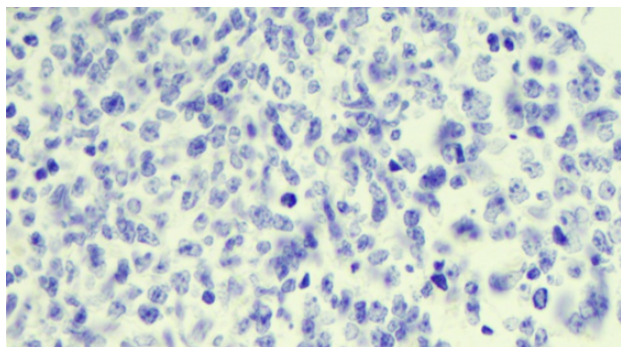


Рис. 9. Отсутствие экспрессии опухолевыми клетками CD30. Иммуногистохимическое окрашивание, ув. х200.

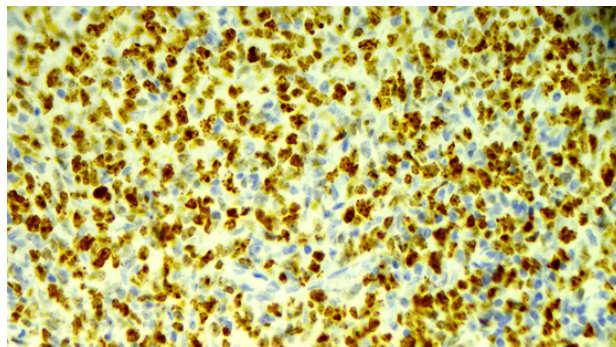


Рис. 10. Высокая экспрессия опухолевыми клетками маркера пролиферации Ki67 (95%). Иммуногистохимическое окрашивание, ув. х400.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 5,75 ммоль/л, общий белок – 56 г/л, билирубин (общий, не-прямой, прямой) – 33, 30, 3 ммоль/л, аланин-амино-трансфераза – 206 Ед/л, аспартат-аминотрансфераза – 273 Ед/л, креатинин – 380 мкмоль/л, мочевина – 32 ммоль/л.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, через пять суток после оперативного вмешательства наступила смерть пациентки. Заключительный диагноз: злокачественное новообразование сердца. Новообразование правых камер сердца с прорастанием в перикард. Хроническая сердечная недостаточность IIБ стадии со сниженной фракцией выброса (31%), функциональный класс IV. Гидроперикард. Двусторонний малый гидроторакс. Гемангиома печени.

При аутопсии было обнаружено: в передней и боковой стенках правого желудочка с распространением на трикуспидальное кольцо, верхушку сердца, стенки правого предсердия, корень аорты выявлен рост плотной опухолевой ткани, однородной, белесоватого цвета, с нечеткими границами (рис. 11). При этом толщина правого желудочка доходила до 2 см. Со стороны эпикарда – опухоль бугристая, со стороны эндокарда – с двумя флотирующими объемными образованиями в виде полипов на ножках, с гладкой поверхностью, мягкой консистенции, размерами 5 × 6,5 × 4 см и 4 × 3,5 × 3 см, на разрезе с участками красноватого, серого и желтоватого цветов с нечеткими границами. Устья венечных артерий зияли; венечные артерии спадались, их интима была с единичными липидными пятнами, сужений просветов сосудов не обнаружилось. Интима аорты на всем протяжении была с единичными плотными бляшками желтого цвета. Интима полых вен, вен шеи – бледно-серая, в их просветах определялась жидкая темная кровь. Легочной ствол был не расширен, с гладкой, светло-желтой интимой, с жидкой кровью в просвете.

Гистологическое исследование аутопсийного материала:

Сердце: на срезах с правых отделов сердца (предсердие, желудочек, трикуспидальный клапан) в миокарде, эпикарде и эндокарде наблюдался диффузный рост опухоли, состоящей из сплошных полей крупных атипичных лимфоидных клеток, типа центробластов с многодольчатыми и полиморфными ядрами (диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома). Рост опухоли – инвазивный, с выраженной фрагментацией мышечных волокон миокарда (рис. 12), с очаговыми некрозами. В эпикарде также отмечались выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, отек, очаговый склероз, поверхностный фибриноидный некроз. В сохранных кардиомиоцитах – выраженные гипертрофические и дистрофические изменения, очаговый кариорексис и кариолизис. На гистологических срезах с ушка правого предсердия на эндокарде регистрировались тромбы, состоящие из эритроцитов и фибрина. В срезах с левых отделов сердца наблюдались умеренные гипертрофические и выраженные дистрофические изменения кардиомиоцитов, межучасточный мелкоочаговый миофиброз. В перикарде отмечался диффузный рост вышеописанной лимфомы и выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с фибриноидным некрозом.

В легких выявлялось умеренное полнокровие сосудов, диапедезные кровоизлияния, диффузный альвеолярный отек, очаговые ателектазы, скопления сидерофагов.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с поражением правых отделов сердца: распространение на правый желудочек, верхушку, правое предсердие, трикуспидальный клапан, корень аорты. Осложнения основного заболевания: Вторичный фибринозный перикардит. Хроническая сердечная недостаточность: застойное общее венозное полнокровие. Тромбоз ушка правого предсердия, пристеночный тромбоз правого желудочка. Кардиогенный отек легких.

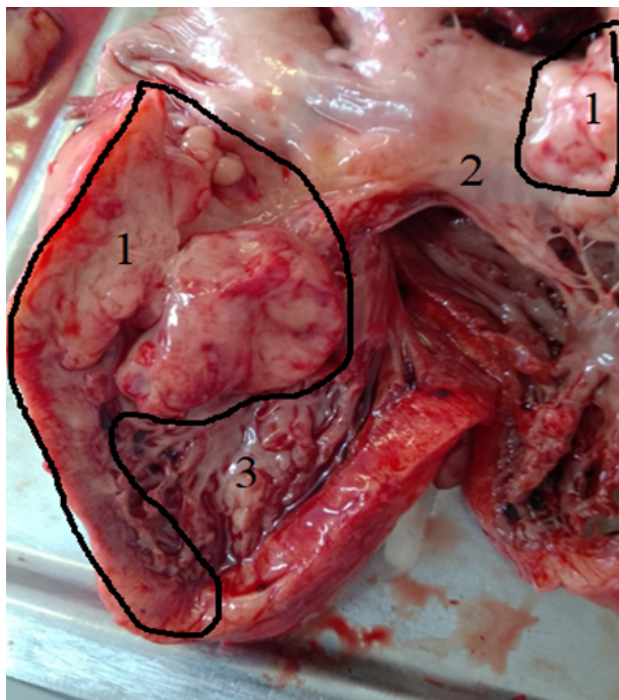


Рис. 11. Вид сердца, правые отделы вскрыты, вид опухоли на разрезе (граница опухоли обведена черной линией). 1 – опухоль; 2 – трикуспидальный клапан; 3 – правый желудочек.

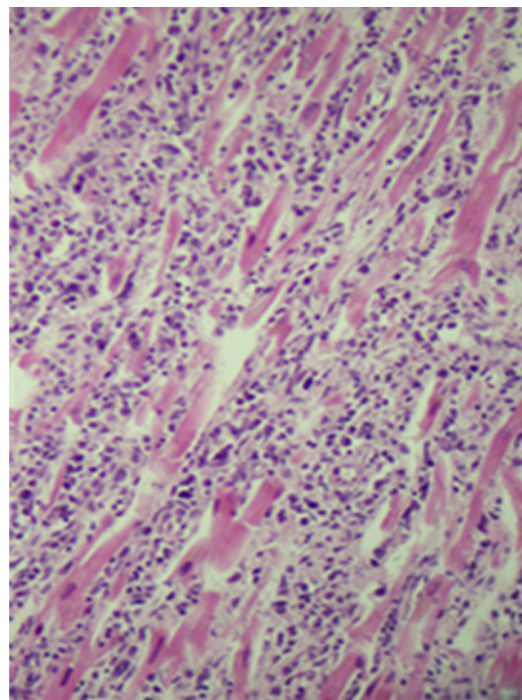


Рис. 12. Диффузная инфильтрация опухолевыми клетками миокарда с выраженной фрагментацией мышечных волокон. Окраска гематоксилин-эозин, ув. x200.

Заключение

В работе представлено редкое наблюдение экстра-нодальной лимфомы – диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы сердца. Особенности данного клинического случая являются: 1) заболевание длительно протекало под маской «ишемической болезни сердца»; 2) в связи с нарушением сердечного ритма, пациентка была направлена на ультразвуковое исследование сердца, где впервые была обнаружена опухоль правых отделов размерами 5 × 6,4 см; 3) при оперативном вмешательстве была подтверждена опухоль правого желудочка с прорастанием в правое предсердие, но в связи с объемом поражения случай признан инкурабельным; 4) по результатам гистологического и иммуногистохимического исследований была верифицирована диффузная В-крупноклеточная лимфома сердца. Данный диагноз подтвержден при аутопсии.

Клиническими масками первичной лимфомы сердца были «ишемическая болезнь сердца» и «нарушение сердечного ритма». Выполнение эхокардиографического исследования таким пациентам позволяет заподозрить опухоль сердца. Окончательный диагноз можно установить только после гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного или операционного материала.

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. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко. М.: 2018. 470 с.
2. Пачес А.И., Таболиновская Т.Д. Злокачественные лимфомы. Опухоли слюнных желез. М.: Практическая медицина, 2009. С.359–364. ISBN: 978-5-98811-083-5.
3. Григоренко А.А., Войцеховский В.В., Рошин С.Н. Случай диагностики диффузной В-крупноклеточной лимфомы с экстранодулярным поражением шейки матки // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.84–90. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-84-90>
4. Fernandes F., Soufen H.N., Ianni B.M., Arteaga E., Ramires F.J., Mady C. Primary neoplasms of the heart. Clinical and histological presentation of the 50 cases // Arq. Bras Cardiol. 2001. Vol.76, Iss.3. P.231–237.

<https://doi.org/10.1590/s0066-782x2001000300006>

5. Delmo Walter E.M., Javier M.F., Sander F., Hartmann B., Ekkernkamp A., Hetzer R. Primary cardiac tumors in infants and children: surgical strategy and long-term outcome // *Ann. Thorac. Surg.* 2016. Vol.102, Iss.6. P.2062–2069. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.04.057>

6. Гадаев И.Ю., Ершов В.И., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Буданова Д.А., Котова Е.С., Лишута А.С. Поражение сердца при лимфомах. Обзор литературы и описание случая клинического течения В-крупноклеточной лимфомы // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015. Т.11, №6. С.610–617. EDN: VJGIFZ.

7. Parato V.M., Muscente F., Scarano M. Primary cardiac lymphoma: a case report // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. 2017. Vol.18, Iss.11. P.11–13. <https://doi.org/10.1714/2628.27022>

8. Poterucha T.J., Kochav J., O'Connor D.S., Rosner G.F. Cardiac tumors: clinical presentation, diagnosis, and management // *Curr. Treat Options Oncol.* 2019. Vol.20, Iss.8. Article number:66. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0662-1>

9. Пеняева Е.В., Петросян А.Д., Ковригина А.М. Первичная лимфома сердца. Случай из практики // *Креативная кардиология*. 2018. Т.12, №1. С.70–75. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2018-12-1-70-75>

10. Petrich A., Cho S.I., Billett H. Primary cardiac lymphoma: an analysis of presentation, treatment, and outcome patterns // *Cancer*. 2011. Vol.117, Iss.3. P.581–589. <https://doi.org/10.1002/cncr.25444>

11. Carras S., Berger F., Chalabreysse L., Callet-Bauchut E., Cordier J.F., Salles G., Girard N. Primary cardiac lymphoma: diagnosis, treatment and outcome in a modern series // *Hematol. Oncol.* 2016. Vol.34, Iss.2. P.510–519. <https://doi.org/10.1002/hon.2301>

12. Wu H.M., Chen Y., Xiao Z.B., Zhang F., Wu M., Zhu X.L., Liu H., Yao S., Li Z., Liu Y.H. Clinical and pathological characteristics of cardiac tumors: analyses of 689 cases at a single medical center // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2019. Vol.48. № 4. P.293–297. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.04.006>

13. Сакаева Д.Д., Раевская Т.В., Валиахметова Ч.Х., Исакова А.И. Специфическое поражение миокарда при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме (клиническое наблюдение) // *Креативная хирургия и онкология*. 2018. Т.8, №4. С.316–323. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-4-316-323>

14. Маргаков М.А., Селиваненко В.Т., Вишнякова М.В., Вишнякова М.В., Пронина В.П. Удаление В-клеточной лимфомы правых камер сердца и протезирование трикуспидального клапана у ВИЧ-инфицированного пациента // *Альманах клинической медицины*. 2015. №38. С.133–135. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-38-133-135>

15. Chen W., Huang K., Guo W.W., Zhou F., Liao D.N. Cardiac infiltration of diffuse large B-cell lymphoma manifesting as sustained ventricular tachycardia: a case report // *J. Geriatr. Cardiol.* 2024. Vol.21, Iss.2. P.242–245. <https://doi.org/110.26599/1671-5411.2024.02.007>

REFERENCES

1. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Under the guidance of Professor I.V. Poddubnaya, Professor V.G. Savchenko]. Moscow; 2018 (in Russian).

2. Paches A.I., Tabolinovskaya T.D. [Malignant lymphomas. Salivary gland tumors]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009 (in Russian). ISBN: 978-5-98811-083-5.

3. Grigorenko A.A., Voitsekhovskiy V.V., Roshchin S.N. [A case of diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma with extranodular cervical lesions]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 80:84–90 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-80-84-90>

4. Fernandes F., Soufen H.N., Ianni B.M., Arteaga E., Ramires F.J., Mady C. Primary Neo-plasms of the heart. Clinical and histological presentation of the 50 cases. *Arq. Bras Cardiol.* 2001; 76(3):231–273. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2001000300006>

5. Delmo Walter E.M., Javier M.F., Sander F., Hartmann B., Ekkernkamp A., Hetzer R. Primary cardiac tumors in infants and children: surgical strategies and long-term outcome. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 102(6):2062–2069. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.04.057>

6. Gadayev I.Yu., Yershov V.I., Bochkarnikova O.V., Sokolova I.Ya., Budanova D.A., Kotova Ye.S., Lishuta A.S. [Cardiac involvement in lymphomas. Review of literature and case report of the clinical course of B-large-cell lymphoma]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015; 11(6):610–617 (in Russian).

7. Parato V.M., Muscente F., Scarano M. [Primary cardiac lymphoma: a case report]. *G. Ital. Cardiol. (Rome)* 2017; 18(1):11–13 (in Italian). <https://doi.org/10.1714/2628.27022>

8. Poterucha T.J., Kochav J., O'Connor D.S., Rosner G.F. Cardiac tumors: clinical presentation, diagnosis, and management. *Curr. Treat. Option. Oncol.* 2019; 20(8):66. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0662-1>

9. Penyaeva E.V., Petrosyan A.D., Kovrigina A.M. [Primary cardiac lymphoma. A case report]. *Kreativnaya kardiologiya = Creative Cardiology* 2018; 12(1):70–75 (in Russian). <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2018-12-1-70-75>

10. Petrich A., Cho S.I., Billett H. Primary cardiac lymphoma: an analysis of presentation, treatment, and outcome patterns. *Cancer* 2011; 117(3):581–5879. <https://doi.org/10.1002/cncr.25444>

11. Carras S., Berger F., Chalabreysse L., Callet-Bauchut E., Cordier J.F., Salles G., Girard N. Primary cardiac lymphoma: diagnosis, treatment and outcome in a modern series. *Hematol. Oncol.* 2016; 34(2):510–519. <https://doi.org/10.1002/hon.2301>

12. Wu H.M., Chen Y., Xiao Z.B., Zhang F., Wu M., Zhu X.L., Liu H., Yao S., Li Z., Liu Y.H. [Clinical and pathological characteristics of cardiac tumors: analyzes of 689 cases at a single medical center]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2019; 48(4):293–297 (in Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.04.006>

13. Sakaeva D.D., Raevskaya T.V., Valiakhmetova Ch.Kh., Iskhakova A.I. [Specific myocardial damage in diffuse large B-cell lymphoma. Clinical observation]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2018; 8(4):316–323 (in Russian). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2018-8-4-316-323>

14. Martakov M.A., Selivanenko V.T., Vishnyakova M.V., Vishnyakova M.V., Pronina V.P. [Removal of B-cell lymphoma of the right heart chambers and tricuspid valve replacement in an HIV-infected patient]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine* 2015; 38:133–135 (in Russian). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-38-133-135>

15. Chen W., Huang K., Guo W.W., Zhou F., Liao D.N. Cardiac infiltration of diffuse large B-cell lymphoma manifesting as sustained ventricular tachycardia: a case report. *J. Geriatr. Cardiol.* 2024; 21(2):242–245. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2024.02.007>

Информация об авторах:

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. патологоанатомическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; профессор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gvg069@mail.ru

Татьяна Васильевна Сычёва, врач ультразвуковой диагностики, аспирант, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: sycheva007@mail.ru

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voiceh-67@mail.ru

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

Артём Александрович Мазуренко, канд. мед. наук, зав. отделением сосудистой хирургии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Антон Олегович Герасименко, врач отделения сосудистой хирургии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Никита Борисович Голов, врач отделения сосудистой хирургии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Author information:

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department Pathological Anatomy, Amur Regional Oncological Dispensary; Professor of Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine Course, Amur State Medical Academy; e-mail: gvg069@mail.ru

Tatyana V. Sycheva, Ultrasonographer, Postgraduate Student, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: sycheva007@mail.ru

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

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

Artem A. Mazurenko, MD, PhD (Med.), Head of Department of Vascular Surgery, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Anton O. Gerasimenko, MD, Physician, Department of Vascular Surgery, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Nikita B. Golov, MD, Physician, Department of Vascular Surgery, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Мария Сергеевна Кузьмина, врач отделения сосудистой хирургии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Mariya S. Kuz'mina, MD, Physician, Department of Vascular Surgery, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Владимир Владимирович Мусорин, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Vladimir V. Musorin, MD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: AOKB@amurzdav.ru

Ирина Николаевна Виноходова, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: iranikvin@bk.ru

Irina N. Vinokhodova, MD, PhD (Med.), Ultrasonographer, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: iranikvin@bk.ru

*Поступила 24.12.2024
Принята к печати 07.02.2025*

*Received December 24, 2024
Accepted February 07, 2025*

УДК 616.248«COVID-19»:616-06

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-126-134

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

И.В.Демко^{1,2}, К.И.Чинякова^{1,2}, А.Ю.Крапошина^{1,2}, Е.А.Собко^{1,2}, Е.А.Быханова¹, О.С.Круглова¹,
Е.С.Минеева²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

РЕЗЮМЕ. Введение. К одним из самых распространенных осложнений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) относятся нарушения в дыхательной системе, в частности, бронхообструктивный синдром. **Цель.** Показать важность настороженности в плане дебюта респираторных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы у пациентов в постковидном периоде. **Результаты.** В статье рассмотрен клинический случай впервые выявленной бронхиальной астмы тяжелого течения у пациента 35 лет после перенесенной COVID-19. Особенностью статуса пациента была сохраняющаяся на протяжении длительного времени эозинофилия. Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам исключалась отрицательным результатом скринингового теста Phadiatop ImmunoCAP. Несмотря на назначение фиксированной тройной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида, длительно действующего β_2 -агониста, длительно действующего антихолинергического средства у пациента сохранялось неконтролируемое течение заболевания с бронхиальной обструкцией. Была назначена генно-инженерная биологическая таргетная терапия. Лечение сопровождалось выраженным клиническим улучшением течения бронхиальной астмы. **Заключение.** Данным клиническим случаем мы хотели продемонстрировать одно из проявлений постковидного синдрома – дебют бронхиальной астмы. Своевременная постановка диагноза позволяет как можно быстрее подобрать правильное лечение, улучшить качество жизни пациента и вернуть его к привычному ритму жизни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, COVID-19, постковидный синдром, бронхообструктивный синдром, клинический случай.

ASTHMA AS A MANIFESTATION OF POST-COVID SYNDROME

I.V.Demko^{1,2}, K.I.Chinyakova^{1,2}, A.Yu.Kraposhina^{1,2}, E.A.Sobko^{1,2}, E.A.Bykhanova¹, O.S.Kruglova¹,
E.S.Mineeva²

¹Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, 3 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. One of the most common complications of the novel coronavirus infection (COVID-19) involves respiratory system disorders, particularly bronchial obstruction. **Aim.** To highlight the importance of vigilance regarding the onset of respiratory diseases, including asthma, in the post-COVID period. **Results.** This article describes a clinical case of newly diagnosed severe asthma in a 35-year-old patient following COVID-19. A notable feature of the patient's condition was prolonged eosinophilia. Sensitization to inhalant allergens was ruled out by a negative Phadiatop ImmunoCAP screening test. Despite receiving a fixed triple combination of an inhaled corticosteroid, a long-acting β_2 -agonist, and a long-acting anticholinergic agent, the patient's disease remained uncontrolled with persistent airway ob-

Контактная информация

Ксения Игоревна Чинякова, аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: ksyusha-shadrina@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ksenia I. Chinyakova, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: ksyusha-shadrina@mail.ru

Для цитирования:

Демко И.В., Чинякова К.И., Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Быханова Е.А., Круглова О.С., Минеева Е.С. Бронхиальная астма как проявление постковидного синдрома. 2025. Вып.95. С.126–134. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-126-134

For citation:

Demko I.V., Chinyakova K.I., Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Bykhanova E.A., Kruglova O.S., Mineeva E.S. Asthma as a manifestation of post-COVID syndrome. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):126–134 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-126-134

struction. A genetically engineered biological therapy was subsequently prescribed, resulting in a marked clinical improvement. **Conclusion.** This clinical case illustrates a manifestation of post-COVID syndrome—new-onset asthma. Timely diagnosis enables the prompt selection of appropriate therapy, improving the patient’s quality of life and facilitating a return to normal daily activities.

Key words: asthma, COVID-19, post-COVID syndrome, bronchial obstruction, clinical case.

В декабре 2019 года в городе Ухань были зарегистрированы случаи новой коронавирусной инфекции. Заболевание со скоростью света распространилось по всему Китаю, а затем и по всему миру. В 2020 году Всемирная организация здравоохранения объявила о глобальной пандемии, продлившейся 1150 дней [1].

Пандемия коронавируса закончилась, однако не прошла бесследно. В настоящий момент по данным Nan Q. и соавторов у части населения сохраняются такие симптомы как утомляемость (28%), одышка (18%), артриты (26%), депрессия (23%), тревога (22%), потеря памяти (19%), трудности с концентрацией внимания (18%) и бессонница (12%) [2]. Важно отметить, что после перенесенной коронавирусной инфекции так же появлялись респираторные нарушения, в частности бронхообструктивный синдром (БОС). По данным исследования российских ученых Лещенко И.В. и соавторов у 13% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, впервые была диагностирована бронхиальная астма (БА), а у 4,4% больных – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [3]. Решение проблемы постковидного синдрома одна из актуальных проблем, требующая дальнейших исследований.

Еще в 1998 году по результатам исследования американских ученых Atmar R. и соавторов [4] было установлено, что респираторные вирусные инфекции вызывают БОС, могут выступать в роли предиктора развития БА, а также являться триггером для обострений. Наиболее частыми виновниками БОС являются респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), риновирус, вирусы гриппа А и В, парагрипп, коронавирусы [3, 4]. К примеру, согласно данным Н.М. Ненашевой, детям, перенесшим инфекцию, вызванную РС-вирусом, осложненную тяжелым бронхитом, в 3-4 раза чаще выставлялся диагноз БА, по сравнению с группой детей, не болевших РС-вирусом [5]. Sigurs N. и соавторы предположили, что при тяжелой форме РС-вируса происходит усиление Th2-иммунного ответа, опосредованное гиперэкспрессией интерлейкина (IL) 4 [6]. Также Kusel M. и соавторы провели анализ пациентов, перенесших РС-вирус и риновирус. РС-вирус вызывал БОС в 29,2% случаев, а риновирус – в 13,4% [7].

Эксперты Европейского респираторного общества определили наиболее значимые факторы, способствующие развитию вирус-индуцированной БА. К ним относятся генетические особенности, детерминирующие восприимчивость организма к тяжелым вирусным инфекциям, нарушения врожденного и адаптивного иммунного ответа на вирусную инфекцию. В частности, наблюдается дефицит продукции эпителиальными

клетками противовирусных интерферонов (IFN) 1-го типа – IFN- α и IFN- β . Лейкоциты пациентов больных БА продуцируют в 2,5 раза меньше IFN- β , а также у них имеет место дефицит IFN 3-го типа – IFN- λ [8, 9].

Американские ученые L.M. Martorano и M.H. Grayson в своем исследовании с использованием мышинной модели установили, каким образом респираторная вирусная инфекция, вызванная вирусом Сендай, способствует развитию аллергической сенсибилизации и БА. Вирус Сендай (вирус парагриппа мышей, SeV) инфицирует реснитчатый эпителий дыхательных путей, что приводит к накоплению нейтрофилов, экспрессирующих CD49d, в зависимости от цистеинил-лейкотриенового рецептора 1 (CysLTR1). Нейтрофилы взаимодействуют с дендритными клетками легких через CD11b клетки и неизвестный лиганд, контролируя экспрессию высокоаффинного рецептора к иммуноглобулину (Ig) E – Fc ϵ RI – дендритными клетками. Одновременно с этим начинает вырабатываться анти-SeV IgE. Связывание Fc ϵ RI на дендритных клетках приводит к выработке рекомбинантного эпителиального хемокина – CCL28, который привлекает лимфоциты, вырабатывающие IL-13 в дыхательные пути. IL-13 способствует развитию метаплазии слизистых клеток и гиперреактивности дыхательных путей [10].

Влияние риновирусной инфекции и РС-вируса как причины возникновения астмы изучается в течение многих лет в отличие от COVID-19, который остается новой и не до конца изученной проблемой. Голландские ученые провели сравнение патогенеза COVID-19, коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) на примере модели нечеловекообразных приматов. Как и другие респираторные вирусы сезонные человеческие коронавирусы HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 также могут вызывать простуду и вызывать обострения астмы. SARS-CoV-2 инфицирует пневмоциты I и II типа в реснитчатых эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей и повреждает альвеолярные клетки, а MERS-CoV инфицирует преимущественно пневмоциты II типа и вызывает меньшее повреждение легких. Исследователи предложили гипотезу, объясняющую механизм, с помощью которого респираторные вирусы вызывают обострения астмы: у пациентов с астмой наблюдается ослабленная реакция IFN-I и IFN-III типов на респираторные инфекции, и возникающий в результате Th2-ответ способствует обострению астмы. Таким образом, можно ожидать, что и COVID-19 будет вызывать обострение БА [11]. Кроме этого, высокие уровни провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-1 β , хемокиновые лиганды (CXCL1, CXCL2,

CXCL8, CXCL17, CCL2, CCL3, CCL4), и их рецепторы CCR1, CXCR2, IL-5RA и IL-1R2, обнаруженные в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с COVID-19 предполагают, что SARS-CoV-2 должен часто вызывать обострения астмы [12].

Взаимосвязь между коронавирусной инфекцией и дебютом БА у взрослых в настоящий момент тщательно не исследовалась, в литературе по этому поводу существуют разногласия. Однако, по данным исследования Лещенко И.В. и Эсауловой Н.А. было выявлено, что течение постковидного синдрома нередко сопровождалось развитием БОС, факторами риска которого являлись высокий уровень эозинофилов в периферической крови, атопия, перенесенная среднетяжелая и тяжелая коронавирусная инфекция [13].

Представляем клинический случай впервые выявленной БА у пациента после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Клинический случай. Пациент К., 35 лет. Поступил в отделение аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (КГБУЗ ККБ) (г. Красноярск) с жалобами на выраженную одышку в покое, частый сухой кашель, приступы удушья.

Анамнез жизни. Со стороны органов дыхания жалоб ранее не отмечал. Аллергологический анамнез не отягощен. БА у себя и у родственников отрицает. Курил в течение 10 лет, индекс курящего человека = 7. Работает водителем.

Анамнез заболевания. 21 октября 2021 г. пациент вызвал бригаду скорой медицинской помощи (СМП) в связи с жалобами на повышение температуры тела до 37,7°C, сухой кашель. При объективном осмотре врачом СМП: сатурация 96%, аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. Для исключения внебольничной пневмонии был доставлен в базовый инфекционный госпиталь КГБУЗ ККБ. При поступлении проводилось лабораторное исследование. В развернутом анализе крови: лейкоцитоз (18,69 x 10⁹/л), нейтрофилез (82,9%), лимфопения (10,8%), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 22,5 мг/л. Мазок на COVID-19 – отрицательный. Была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК). В периферических и субплевральных отделах всех долей легких определялись фокусы и участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония с высокой

вероятностью вирусной этиологии. Пациент был госпитализирован в отделение пульмонологии базового инфекционного госпиталя КГБУЗ ККБ с диагнозом: подозрение на новую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, среднетяжелое течение.

В качестве противовирусной терапии пациент получал умифеновир 800 мг в сутки, интерферон альфа-2b 15000 ЕД в сутки. Для предотвращения развития «цитокинового шторма» назначались системный глюкокортикостероид (сГКС) – дексаметазон 20 мг в сутки, в качестве антибактериальной терапии – цефтриаксон 2 г в сутки, для профилактики тромбоэмболических осложнений – низкомолекулярный гепарин (НМГ) дальтепарин натрия в профилактической дозировке.

На фоне лечения лихорадочный и бронхитический синдромы были купированы. Пациент одышку отрицал. 30 октября 2021 г. он был выписан в удовлетворительном состоянии. Рекомендовался прием ривароксабана 10 мг в сутки в течение месяца.

В ноябре 2021 г. вновь произошло ухудшение состояния. Пациент отметил появление фебрильной лихорадки, сухой кашель, одышку при обычной физической нагрузке и 26 ноября 2021 г. повторно был госпитализирован в отделение пульмонологии базового инфекционного госпиталя КГБУЗ ККБ. В развернутом анализе крови: лейкоцитоз (11,58 x 10⁹/л), нейтрофилы – 58,9%, эозинофилия (табл. 1), СРБ – 49 мг/л. Анализ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19 показал положительный результат. При проведении МСКТ ОГК по всем полям, преимущественно в передних и прикорневых отделах, отмечались единичные участки однородной слабо интенсивной инфильтрации по типу «матового стекла». Объем поражения – КТ-1. Было назначено лечение: противовирусный препарат фавипиравир в нагрузочной дозировке 1800 мг 2 раза в первые сутки, затем 800 мг 2 раза в сутки со второго дня приема (с учетом массы тела пациента – 80 кг), сГКС (дексаметазон 20 мг в сутки), антибиотик цефоперазон в сочетании с сульбактамом (1+1 г) 3 раза в сутки, НМГ (дальтепарин натрия) в лечебной дозировке. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика (купированы проявления интоксикационного, бронхитического, лихорадочного синдромов, уменьшение объема поражения легочной ткани по данным МСКТ, нормализовался уровень СРБ), и 10 декабря 2021 г. пациент был выписан на амбулаторный этап до лечения в удовлетворительном состоянии.

Таблица 1
Эозинофилия в развернутом анализе крови пациента за период с ноября 2021 г. по октябрь 2022 г.

Дата анализа	26.11.21	23.01.22	23.02.22	14.03.22	30.07.22	08.08.22	25.10.22
Абсолютное количество эозинофилов, 10 ⁹ /л	0,98	1,16	1,18	1,16	1,66	0,93	0,37
Относительное количество эозинофилов, %	8,5	7,2	13,9	6,2	14,7	5,1	7,1

Однако, в январе 2022 г. температура тела пациента повысилась до 38,2°C, возобновились одышка и кашель. 23 января 2022 г. больной был снова госпитализирован в инфекционное отделение. При дообследовании в развернутом анализе крови: лейкоцитоз ($16,16 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез (70,0%), лимфопения (13,8%), эозинофилия (табл. 1), повышение СРБ до 18,3 мг/л. ПЦР-тест на COVID-19 – отрицательный. По данным МСКТ ОГК в обоих легких по всем легочным полям, преимущественно в верхних отделах, определялись зоны и участки неравномерного уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и по типу консолидации без четких контуров.

С учетом предыдущих госпитализаций в качестве антибактериальной терапии был назначен антибиотик левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, сГКС (дексаметазон) 20 мг в сутки, противовирусная терапия – умифеновир 800 мг в сутки, НМГ (дальтепарин натрия) в профилактической дозировке. На фоне проводимой терапии произошло некоторое улучшение состояния больного, однако, сохранялись явления бронхитического синдрома (малопродуктивный кашель с мокротой светлого цвета, одышка при умеренной физической нагрузке). Пациент был выписан на амбулаторный этап долечивания под наблюдение терапевта.

После выписки в течение двух недель пациент впервые отметил клинику БОС: появились хрипы и свисты в груди, частый сухой кашель, одышка в покое. В связи с этим была вызвана бригада СМП. При осмотре выявлена десатурация до 86%, аускультативно выслушивались диффузные сухие хрипы по всем полям легких. 23 февраля 2022 г. больной был госпитализирован в отделение аллергологии КГБУЗ ККБ. При дообследовании были обнаружены нарушения

вентиляционной функции легких по обструктивному типу (показатели до пробы: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) 69%, форсированная жизненная ёмкость лёгких выдоха (ФЖЕЛ) 88%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 64%. Проба с сальбутамолом 400 мкг положительная, прирост ОФВ₁ 21%, 610 мл).

В периферической крови больного была зарегистрирована эозинофилия (табл.1). По данным МСКТ ОГК ранее выявляемые участки уплотнения легочной ткани регрессировали. При проведении бодиплетизмографии данных за нарушение механических свойств лёгких не было найдено, выявлено умеренное повышение бронхиального сопротивления вдоха и выдоха. Назначено лечение: сГКС (преднизолон 60 мг 2 раза в сутки), муколитическая (ацетилцистеин 600 мг 1 раз в сутки) и бронхолитическая терапия (ипратропия бромид+фенотерол 0,25 мг/мл+0,5 мг/мл ингаляции 4 раза в сутки). После проведенного лечения наблюдался положительный эффект: исчезла одышка в покое и при нагрузке, уменьшился кашель, повысилась толерантность к физическим нагрузкам. Учитывая эозинофилию в периферической крови для исключения паразитарной инвазии было проведено соответствующее обследование. Диагностических данных за эозинофильный гранулематоз с полиангиитом не обнаруживалось. По результатам МСКТ ОГК была исключена эозинофильная пневмония.

При проведении трахеобронхоскопии был выявлен двусторонний диффузный бронхит со слабо выраженной слизистой гиперсекрецией (рис. 1). При цитологическом исследовании промывных вод бронхов эозинофилы не обнаруживались. При бактериологическом исследовании был выделен *Streptococcus haemolyticus* в титре 104.

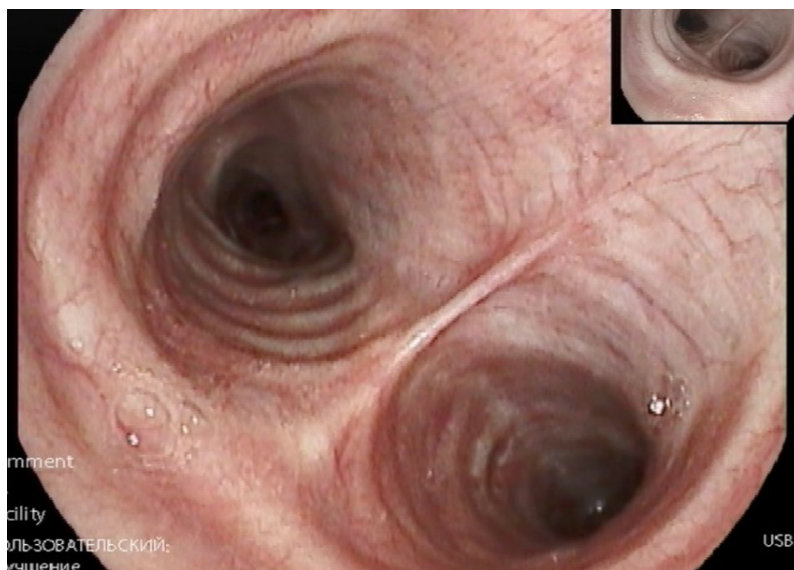


Рис. 1. Пациент К. Трахеобронхоскопия. Двусторонний диффузный бронхит со слабо выраженной слизистой гиперсекрецией.

Причина ухудшения состояния была найдена – дебют БА. Выставлен клинический диагноз: Бронхиальная астма неаллергическая, впервые установленная, тяжелое обострение.

В качестве базисной терапии была назначена комбинация будесонид/формотерол 160 мкг/4,5 мкг по 2 вдоха 2 раза в день с возможным использованием ситуационно по 1 вдоху дополнительно до 6 раз в сутки. Для диагностики аллергических заболеваний, связанных с сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам, было проведено комплексное исследование – Phadiator ImmunoCAP. Получен отрицательный результат.

После выписки пациент отмечал приступы удушья (дневные до 4 раз, ночные до 3 раз), чувство заложен-

ности в грудной клетке, сухой приступообразный кашель. В связи с недостаточным контролем заболевания, 14 марта 2022 г. был госпитализирован в отделение аллергологии КГБУЗ ККБ для проведения коррекции лечения. В гемограмме отмечались эозинофилия (табл. 1) и повышенный уровень общего IgE (105,0 МЕ/мл). При проведении спирографии (СПГ) регистрировались умеренные вентиляционные нарушения функции легких по обструктивному типу (показатели до пробы: ОФВ₁ 65%, ФЖЕЛ 81%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 66%). Бронхопровокационная проба с сальбутамолом в разовой дозе 400 мкг была положительная (прирост ОФВ₁ составил 37% и 1010 мл к исходному значению) (рис. 2).

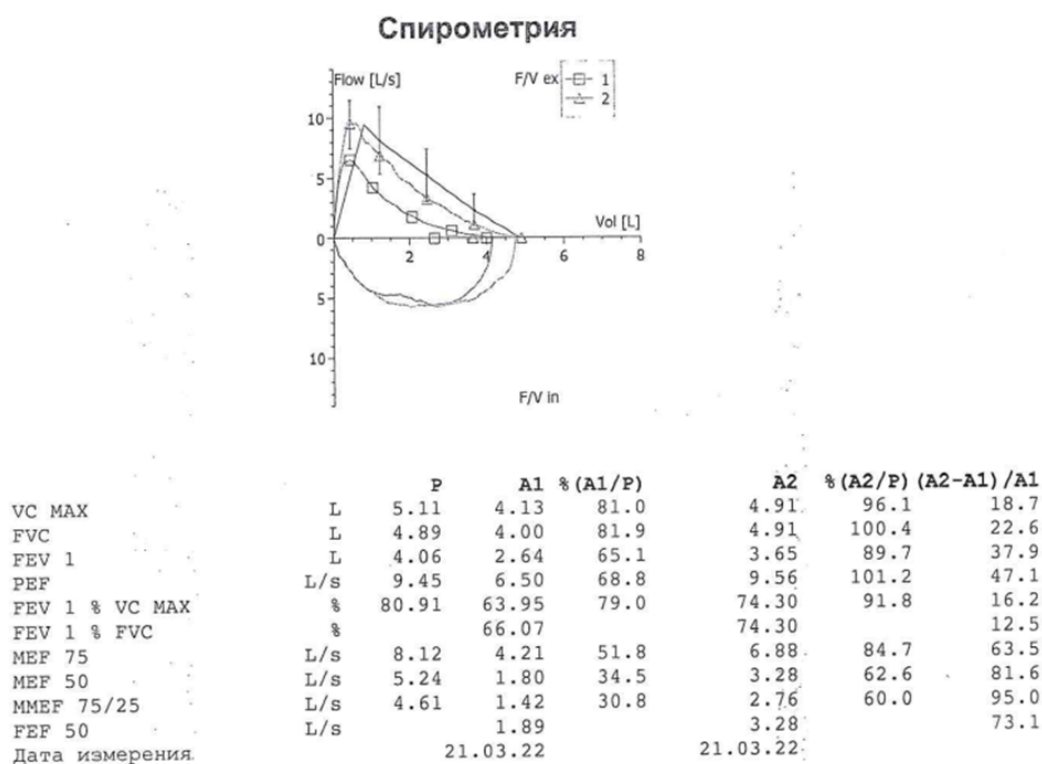


Рис. 2. Пациент К. Спирограмма в марте 2022 г. Умеренные вентиляционные нарушения функции легких по обструктивному типу.

На амбулаторное лечение пациенту была рекомендована тройная комбинированная терапия вилантеролом/флутиказона фураотом (22/184 мкг 1 вдох 1 раз в день) в сочетании с тиотропия бромидом (2,5 мкг по 2 вдоха утром). Однако, эффект от неё оказался неудовлетворительным. Сохранялись дневные и ночные приступы удушья, слабо купирующиеся приемом короткодействующих β₂-агонистов (КДБА), сухой кашель, одышка при обычной физической нагрузке. В июле 2022 года в связи с ухудшением состояния, нарастанием явлений БОС пациент временно прекратил прием базисного лечения и начал ингаляционную терапию через небулайзер (ингаляционный глюкокортикостероид, КДБА, короткодействующий

антихолинергик). Эффекта от проводимой терапии не было, состояние прогрессивно ухудшалось: появилась выраженная одышка в покое. Пациент был снова госпитализирован в отделение аллергологии КГБУЗ ККБ с диагнозом: бронхиальная астма неаллергическая, тяжелое течение, тяжелое обострение. В периферической крови сохранялась эозинофилия (табл. 1), повышенный уровень общего IgE (105,0 МЕ/мл). Была выполнена СПГ с пробой с сальбутамолом 400 мкг (рис. 3). Выявлены умеренные нарушения проходимости дыхательных путей по обструктивному типу (показатели до пробы: ОФВ₁ 69,3%, ФЖЕЛ 88,7%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 64,89%), проба положительная, прирост ОФВ₁ на 12,1% (330 мл).

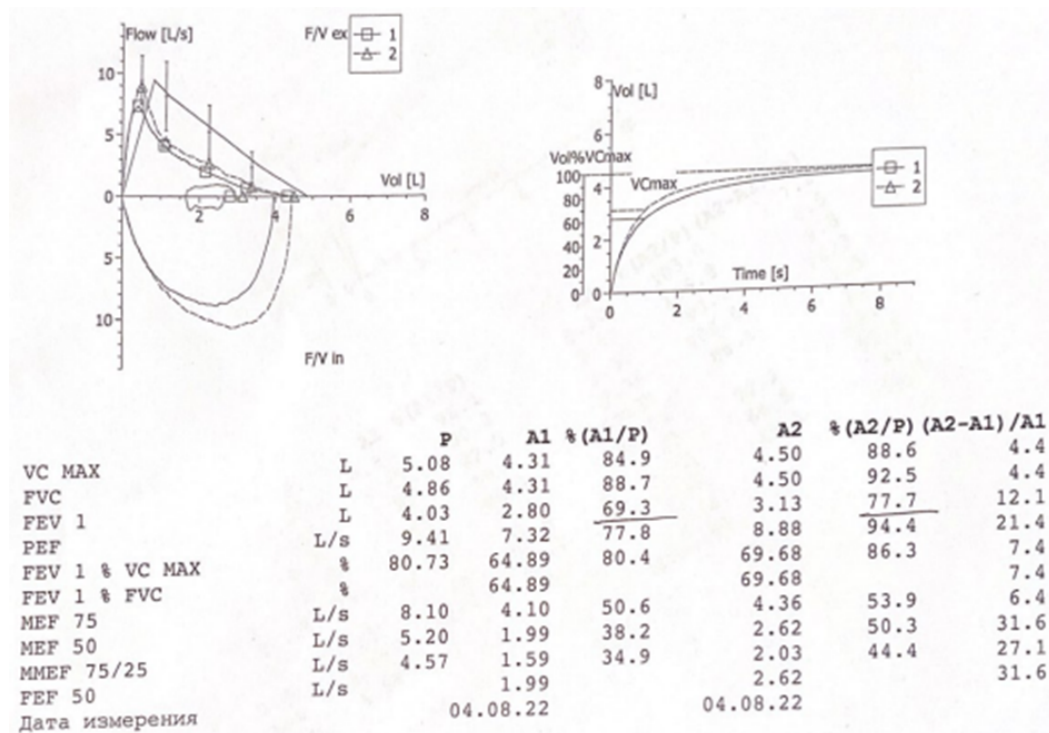


Рис. 3. Пациент К. Спирограмма в августе 2022 г. Умеренные нарушения проходимости дыхательных путей по обструктивному типу.

Учитывая неэффективность терапии, высокий уровень эозинофилов и IgE, коллегиально было принято решение назначить генно-инженерную биологическую таргетную терапию. Препаратом выбора стал бенрализумаб (30 мг подкожно 1 раз в 4 недели первые 3 инъекции, далее 1 раз в течение 8 недель).

Лечение препаратом бенрализумаб сопровождалось выраженным клиническим улучшением течения БА. За весь период наблюдения с октября 2022 г. по ноябрь 2023 г. обострения астмы не отмечалось, практически полностью исчезла потребность в КДБА (не чаще одного раза в неделю). Уровень эозинофилии крови значительно снизился (0%). По СПГ в динамике показатели функции внешнего дыхания были в норме. До пробы с сальбутамолом 400 мкг ОФВ₁ 98%, ФЖЕЛ 111%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 73%, после пробы – ОФВ₁ 99%, ФЖЕЛ 110%, ОФВ₁/ФЖЕЛ 75%. Пациент не отмечал ограничений в нагрузке и продолжал работать. Его качество жизни значительно улучшилось.

Заключение

В описанном нами клиническом наблюдении полученные данные не исключают взаимосвязь между новой коронавирусной инфекцией и развитием БА у взрослых. Обобщая информацию по исходному статусу нашего пациента, следует отметить такие особенности как:

- Перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19 среднетяжелого течения.
- Эозинофилия в развернутом анализе крови на про-

тяжении длительного времени.

- Отрицательный результат скринингового теста Phadiatop ImmunoCAP, что исключает сенсibilизацию к ингаляционным аллергенам.

- Неконтролируемое течение заболевания с бронхиальной обструкцией, несмотря на назначение фиксированной тройной комбинации ингаляционного глюкокортикостероида, длительно действующего β₂-агониста, длительно действующего антихолинергического средства.

Данный клинический случай, на наш взгляд, будет интересен врачам общей практики, терапевтам, пульмонологам, аллергологам, так как пациенты с клиникой БОС чаще всего обращаются к этим специалистам. Мы хотели показать важность настороженности в плане дебюта БА у пациентов в постковидном периоде. Своевременная постановка диагноза позволит как можно быстрее назначить адекватную терапию и улучшить качество жизни пациента.

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. Bloom C.I. COVID-19 pandemic and asthma: what did we learn? // *Respirology*. 2023. Vol.28, №7. P.603–614. <https://doi.org/10.1111/resp.14515>
2. Han Q., Zheng B., Daines L., Sheikh A. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms // *Pathogens*. 2022. Vol.11, №2. Article number:269. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>
3. 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>
4. Atmar R.L., Guy E., Guntupalli K.K., Zimmerman J.L., Bandi V.D., Baxter B.D., Greenberg S.B. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults // *Arch. Intern. Med.* 1998. Vol.158, Iss.22. P.2453–2459. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.22.2453>
5. Ненасхева Н.М. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: возможности профилактики и лечения // *Consilium Medicum*. 2016. Т.18, №3. С.70–79. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.3.70-79
6. Sigurs N., Gustafsson P.M., Bjarnason R., Lundberg F., Schmidt S., Sigurbergsson F., Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol.171, Iss.2. P.137–141. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-730oc>
7. Kusel M.M., de Klerk N.H., Keadze T., Vohma V., Holt P.G., Johnston S.L., Sly P.D. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma // *Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol.119, Iss.5. P.1105–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.669>
8. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P., Brusselle G., Watelet J.B., Xatzipsalti M., Foteinos G., van Drunen C.M., Fokkens W.J., D'Ambrosio C., Bonini S., Bossios A., Lötvall J., van Cauwenberge P., Holgate S.T., Canonica G.W., Szczeklik A., Rohde G., Kimpen J., Pitkäranta A., Mäkelä M., Chanez P., Ring J., Johnston S.L. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document // *Allergy*. 2007. Vol.62, Iss.5. P.457–470. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01341.x>
9. Busse W.W., Lemanske Jr.R.F., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations // *Lancet*. 2010. Vol.376, №9743. P.826–834. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61380-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61380-3)
10. Martorano L.M., Grayson M.H. Respiratory viral infections and atopic development: from possible mechanisms to advances in treatment // *Eur. J. Immunol.* 2018. Vol.48, №3. P.407–414. <https://doi.org/10.1002/eji.201747052>
11. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M.M., Oude Munnink B.B., de Meulder D., van Amerongen G., van den Brand J., Okba N.M.A., Schipper D., van Run P., Leijten L., Sikkema R., Verschoor E., Verstrepen B., Bogers W., Langermans J., Drosten C., Fentener van Vlissingen M., Fouchier R., de Swart R., Koopmans M., Haagmans B.L. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model // *Science*. 2020. Vol.368, №6494. P.1012–1015. <https://doi.org/10.1126/science.abb7314>
12. Hosoki K., Chakraborty A., Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol.146, №2. P.285–299. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.033>
13. Лещенко И.В., Эсаулова Н.А. Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование // *Пульмонология*. 2022. Т.32, №4. С.539–547. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547>

REFERENCES

1. Bloom C.I. COVID-19 pandemic and asthma: what did we learn? *Respirology* 2023; 28(7):603–614. <https://doi.org/10.1111/resp.14515>
2. Han Q., Zheng B., Daines L., Sheikh A. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies on post-COVID symptoms. *Pathogens* 2022; 11(2):269. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>
3. Leshchenko I.V., Esaulova N.A., Glushkova T.V., Skornyakov 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>
4. Atmar R.L., Guy E., Guntupalli K.K., Zimmerman J.L., Bandi V.D., Baxter B.D., Greenberg S.B. Respiratory tract viral infections in inner-city asthmatic adults. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158(22):2453–2459. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.22.2453>
5. Nenasheva N.M. [Virus-induced asthma: possible prevention and treatment]. *Consilium Medicum* 2016; 18(3):70–79 (in Russian). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.3.70-79
6. Sigurs N., Gustafsson P.M., Bjarnason R., Lundberg F., Schmidt S., Sigurbergsson F., Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2005; 171(2): 137–141. <https://doi.org/10.1164/rccm.200406-730oc>
7. Kusel M.M., de Klerk N.H., Keadze T., Vohma V., Holt P.G., Johnston S.L., Sly P.D. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *Allergy Clin. Immunol.* 2007;

119(5):1105–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.12.669>

8. Papadopoulos N.G., Xepapadaki P., Mallia P., Brusselle G., Watelet J.B., Xatzipsalti M., Foteinos G., van Drunen C.M., Fokkens W.J., D'Ambrosio C., Bonini S., Bossios A., Lötvall J., van Cauwenberge P., Holgate S.T., Canonica G.W., Szczeklik A., Rohde G., Kimpen J., Pitkäranta A., Mäkelä M., Chanez P., Ring J., Johnston S.L. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007; 62(5):457–470. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01341.x>

9. Busse W.W., Lemanske Jr.R.F., Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet* 2010; 376(9743):826–834. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)61380-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61380-3)

10. Martorano L.M., Grayson M.H. Respiratory viral infections and atopic development: from possible mechanisms to advances in treatment. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48(3):407–414. <https://doi.org/10.1002/eji.201747052>

11. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., Bestebroer T., Lamers M.M., Oude Munnink B.B., de Meulder D., van Amerongen G., van den Brand J., Okba N.M.A., Schipper D., van Run P., Leijten L., Sikkema R., Verschoor E., Verstrepen B., Bogers W., Langermans J., Drosten C., Fentener van Vlissingen M., Fouchier R., de Swart R., Koopmans M., Haagmans B.L. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science* 2020; 368(6494):1012–1015. <https://doi.org/10.1126/science.abb7314>

12. Hosoki K., Chakraborty A., Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(2):285–299. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.033>

13. Leshchenko I.V., Esaulova N.A. [Post-covid bronchoobstructive syndrome in practice of general practitioner and pulmonologist: largescale study]. *Pul'monologiya = Russian Pulmonology* 2022; 32(4):539–547 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547>

Информация об авторах:

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: demko64@mail.ru

Ксения Игоревна Чинякова, аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: ksyusha-shadrina@mail.ru

Ангелина Юрьевна Крапосина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Елена Альбертовна Собко, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: sobko29@mail.ru

Author information:

Irina V. Demko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: demko64@mail.ru

Ksenia I. Chinyakova, MD, Postgraduate Student, Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist, Diagnostic and Treatment Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: ksyusha-shadrina@mail.ru

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

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

Елена Александровна Быханова, ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: bykhanovaelena@yandex.ru

Elena A. Bykhanova, MD, Resident of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: bykhanovaelena@yandex.ru

Ольга Сергеевна Круглова, ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: kruglovaos95@gmail.com

Olga S. Kruglova, MD, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Course, Krasnoyarsk State Medical University; e-mail: kruglovaos95@gmail.com

Елена Сергеевна Минеева, врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: yelena.mineeva94@gmail.com

Elena S. Mineeva, MD, Pulmonologist, Diagnostic and Treatment Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: yelena.mineeva94@gmail.com

*Поступила 13.12.2024
Принята к печати 17.02.2025*

*Received December 13, 2024
Accepted February 17, 2025*

УДК 616.248+[616.98:578.834.1]

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-135-148

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.С.Круглова¹, Е.А.Собко^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, А.Ю.Крапошина^{1,2}, Ю.А.Храмова¹, С.А.Гейль¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

²Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

РЕЗЮМЕ. Проведен анализ и систематизация научной литературы, посвященной проблеме сочетания бронхиальной астмы (БА) и COVID-19 с использованием электронных баз данных PubMed/MEDLINE и eLIBRARY.RU. Показана противоречивость данных о связи между БА и COVID-19. Обсужден механизм развития воспаления и его особенности при новой коронавирусной инфекции. Подчеркнута важная роль натуральных и Т-натуральных киллеров в патогенезе заболевания. Сделан вывод о значимости типа воспаления при БА для риска заражения SARS-CoV-2. Представлена информация о двойственности сведений относительно применения ингаляционных глюкокортикостероидов при лечении БА у пациентов, болеющих COVID-19. В статье авторы приходят к заключению о том, что результаты имеющихся на сегодняшний день исследований не позволяют сделать однозначного вывода о большей предрасположенности к инфекции SARS-CoV-2 и о более тяжелом течении COVID-19 у больных бронхиальной астмой и, наоборот, о негативном влиянии COVID-19 на течение и контроль бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, коронавирусная инфекция, COVID-19, NK-клетки, воспаление.

ASTHMA AND COVID-19 (REVIEW)

O.S.Kruglova¹, E.A.Sobko^{1,2}, I.V.Demko^{1,2}, A.Yu.Kraposhina^{1,2}, Yu.A.Khramova¹, S.A.Geyl¹

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

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

SUMMARY. An analysis and systematization of scientific literature on the combination of asthma and COVID-19 was conducted using the scientific databases PubMed/MEDLINE and eLIBRARY.RU. The data on the relationship between asthma and COVID-19 are shown to be contradictory. The mechanism of inflammation development and its characteristics in the new coronavirus infection are discussed. The significant role of natural killer (NK) cells and T-natural killer (T-NK) cells in the pathogenesis of the disease is emphasized. The importance of the type of inflammation in asthma in the risk of SARS-CoV-2 infection is concluded. Information on the dual nature of the data regarding the use of inhaled corticosteroids in the treatment of asthma in patients with COVID-19 is presented. The authors conclude that the results of current research do not allow a definitive conclusion to be drawn about a higher predisposition to SARS-CoV-2 infection or more severe COVID-19 in asthma patients, nor about the negative impact of COVID-19 on the course and control of asthma.

Key words: asthma, coronavirus infection, COVID-19, NK cells, inflammation.

Контактная информация

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: angelinamaria@inbox.ru

Correspondence should be addressed to

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: angelinamaria@inbox.ru

Для цитирования:

Круглова О.С., Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Храмова Ю.А., Гейль С.А. Бронхиальная астма и COVID-19 (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.135–148. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-135-148

For citation:

Kruglova O.S., Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Khramova Yu.A., Geyl S.A. Asthma and COVID-19 (review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):135–148 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-135-148

Современная реальность вынуждает нас рассматривать все аспекты нашей жизни через призму прошедшей пандемии COVID-19. Результаты многочисленных исследований, проведенных за последнее время, демонстрируют, что люди с сопутствующими заболеваниями подвергались гораздо большему риску смерти от COVID-19. Ряд научных работ подтверждают возможное влияние заболеваний органов дыхания на неблагоприятные исходы у пациентов с COVID-19, однако вопрос о влиянии бронхиальной астмы (БА) на течение и исход инфекционной патологии остается спорным [1]. В начале пандемии астма рассматривалась как фактор высокого риска заражения и тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции, однако по мере её развития БА не проявила себя как дополнительный фактор неблагоприятных исходов COVID-19 [2–4]. Появляется все больше информации, свидетельствующей о важности учета различных фенотипов астмы, сопутствующих заболеваний и используемых лекарственных препаратов при оценке риска возникновения инфекции SARS-CoV-2 и тяжести течения болезни [5, 6]. Существуют исследования, демонстрирующие протективное влияние ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в защите от инфекции SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19 за счет снижения в ткани легкого экспрессии ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE2) и трансмембранных сериновых протеаз (TMPRSS2, TMPRSS4), фурина (FURIN), необходимых для связывания SARS-CoV-2 [7, 8]. Таким образом, результаты имеющихся на сегодняшний день 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 и, наоборот, о негативном влиянии COVID-19 на течение и контроль БА.

Распространенность бронхиальной астмы и COVID-19

Как уже упоминалось выше, имеющаяся информация противоречива, в некоторых статьях указано, что COVID-19 не представляет серьезной угрозы для больных астмой, в то время как другие работы показали, что пациенты с БА могут подвергаться повышенному риску заражения коронавирусной инфекцией [9]. Jin-jin Zhang и соавт. не наблюдали ни одного больного с БА среди 140 госпитализированных пациентов с COVID-19 в китайской провинции Ухань [2]. Многоцентровое исследование, в котором приняло участие 476 пациентов с клиническими проявлениями COVID-19, также не выявило пациентов с астмой [10]. В другой работе говорится об отсутствии пациентов с БА среди 1590 человек, госпитализированных с SARS-CoV-2 в КНР [11]. Однако в 2020 г. было продемонстрировано, что среди пациентов с COVID-19

распространенность астмы составила 1,5% [12]. В работах, проведенных в США и Великобритании, астма была признана значительным фактором риска заболеваемости и смертности от COVID-19. По данным одного обсервационного исследования более 9% из 5700 госпитализированных пациентов с COVID-19 страдали астмой [13]. Еще более высокие показатели были получены британскими учёными, согласно которым распространенность БА среди 16749 госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 14% [14]. В одном из самых крупных мета-анализов [15], опубликованных в 2022 г., была поставлена задача выяснить, подвержены ли люди с БА более высокому риску заражения от COVID-19. Для её решения проведен комплексный поиск в электронных базах данных, включая Кокрейновский центральный регистр контролируемых исследований (CENTRAL), Кокрейновскую базу данных систематических обзоров, PubMed, MEDLINE и базу данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по COVID-19 за период с 1 декабря 2019 г. по 11 июля 2021 г. Было выявлено, что уровень общей распространенности БА среди больных COVID-19 составил 8,08%, а коэффициент риска заражения COVID-19 у страдающих астмой был равен 0,83 (95% ДИ: 0,73-0,95, $p = 0,01$) по сравнению с группой пациентов без астмы.

Связь COVID-19 с фенотипом и тяжестью бронхиальной астмы

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), COVID-19 может быть опасен для людей с БА средней и тяжелой степени тяжести заболевания [16]. Группа специалистов проанализировала медицинскую документацию 492768 респондентов в Британском биобанке и обнаружила, что у 65677 человек встречалась астма, а у 641 пациентов из них – тяжелая форма COVID-19. Они также обнаружили увеличение вероятности тяжелой формы COVID-19 у лиц с астмой и хронической обструктивной болезнью легких [17], а также взаимосвязь между астмой и возможностью развития COVID-19. Последнее в значительной степени обусловлено неаллергическим фенотипом БА. Был сделан вывод, что неаллергическая астма может повысить риск заражения SARS-CoV-2 на 48% [17]. Наличие же аллергической БА существенно не увеличивало шансы тяжелого течения заболевания [18]. Однако тяжёлая БА может значительно умножить риск внутрибольничной смерти от COVID-19 [14]. Таким образом, фенотипы астмы и сопутствующие заболевания являются важными факторами при оценке вероятности заражения SARS-CoV-2 и тяжести его течения. Результаты показывают, что воспаление с высоким уровнем Т-хелперов 2 типа (Th2) может снизить шанс заражения SARS-CoV-2 и тяжесть течения у пациентов с астмой [19].

Механизм развития воспаления при коронавирусной инфекции

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетку

Любой возбудитель вирусной инфекции может быть триггером в развитии БА, в том числе SARS-CoV-2 [20]. В настоящее время известно, что данный вирус проникает в клетки дыхательных путей человека в пять этапов: прикрепление, проникновение, биосинтез, созревание и высвобождение [21]. SARS-CoV-2 проникает в клетку-хозяина с помощью рецепторов ACE2, которые экспрессируются в клетках легких, почек, сердца, подвздошной кишки, тонкой кишки и мочевого пузыря, используя белок Spike [22, 23]. Важными участниками, влияющими на внедрение вируса в клетку, являются вышеупомянутые TMPRSS2, TMPRSS4 и FURIN – ферменты, способные активировать гликопротеин-S «шипа» вируса SARS-CoV-2 путем протеолитического расщепления, что позволяет вирусу связаться с поверхностным рецептором ACE2 и попасть внутрь клетки-мишени [24]. Высвобождение РНК вируса в цитоплазму хозяина вызывает иммунный ответ, запускающий Toll-подобные рецепторы (TLR), такие как TLR-3 и TLR-4 [20]. TLR-3 стимулирует интерферон (IFN) 1 типа посредством каскада сигнальных путей, который, в свою очередь, управляет экспрессией интерферон-стимулируемых генов [25]. Одновременно TLR-4 активирует провоспалительные цитокины и привлекает иммунные клетки к месту инфекции [26]. Этот процесс имеет решающее значение для элиминации вируса, но иногда может привести к чрезмерной активации воспаления, известной как «цитокиновый шторм» [21]. Кроме того, в 2020 г. Ke Wang и соавт. предположили еще один путь проникновения вируса в клетки через трансмембранный гликопротеин CD147 [27].

Механизм развития «цитокинового шторма»

Данные, полученные от тяжелых пациентов с COVID-19, позволяют предположить, что механизм «цитокинового шторма» обусловлен исключительно высокими уровнями интерлейкина (IL)-1 β , IL-1 α , IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, основного фактора роста фибробластов (FGF), гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), IFN- γ , интерферон- γ -индуцируемых белков (IP-10), моноцитарных хемоаттрактантных белков (MCP)-1), макрофагальных воспалительных белков (MIP)-1 α , MIP-1 β , фактора роста тромбоцитов (PDGF), фактора некроза опухоли (TNF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [28]. У пациентов в критическом состоянии также наблюдался дефицит истинных натуральных киллеров (NK), Т-клеток памяти, Т-регуляторных клеток, а также тромбоцитопения и лимфоцитопения [29]. Кроме того, выявленная при аутопсии атрофия лимфатических узлов и селезенки свидетельствует о наруше-

нии иммунного ответа [30]. Двумя вероятными причинами такого обширного повреждения иммунной системы могут быть прямая вирусная атака и/или цитокиновый шторм. Прямое вирусное воздействие на иммунные клетки является возможным, поскольку в дендритных клетках и альвеолярных макрофагах обнаружены рецепторы ACE2 [31].

Цитокиновый шторм может усиливать дисфункцию дыхательной системы посредством влияния провоспалительных цитокинов на рефлекторные механизмы регуляции вентиляционной функции легких, ослабляя тем самым компенсаторные возможности системы внешнего дыхания [32]. По мере усугубления воспаления повышенная секреция слизи, отек и образование слизистых пробок, гиперплазия гладких мышц дыхательных путей и в конечном итоге их ремоделирование делают человека менее восприимчивым к терапии. Эти патофизиологические изменения приводят к рецидиву БА [33].

Роль натуральных киллеров в элиминации вирусов

NK-клетки представляют две основные подгруппы, которые распределяются в зависимости от относительного уровня поверхностной экспрессии кластеров дифференцировки CD56 и CD16 [34]. CD56^{bright}CD16–NK, обладающие низкой цитотоксичностью, определяются, в основном, во вторичных лимфоидных тканях и продуцируют IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IL-10 и IL-13 [35]. Считается, что CD56^{bright}CD16–NK являются предшественниками CD56^{dim}CD16+NK-клеток, экспрессирующих CD16 в высоком титре [36]. Функция NK-клеток зависит от баланса активирующих и ингибирующих рецепторов [37]. Первые способствуют распознаванию и уничтожению инфицированных вирусом клеток. Ингибирующие рецепторы подавляют активность, и, в таком случае, NK-клетки не вызывают апоптоз неинфицированных, неповрежденных и генетически идентичных клеток с нормальной экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса [38].

Существует ряд механизмов, благодаря которым NK-клетки могут определять и быстро элиминировать вирусы. Во-первых, некоторые вирусы блокируют синтез белка в клетках-хозяевах, в том числе молекул МНС I класса. Если уровень последних снижен, то детерминанты вирусных белков, экспрессируемых на поздних стадиях инфекционного процесса, не смогут быть распознаны Т-цитотоксическими клетками. Во-вторых, некоторые вирусы могут выборочно предотвращать экспорт молекул МНС I класса на клеточную поверхность, что также позволяет инфицированной клетке избежать распознавания Т-цитотоксическими клетками. Тем не менее, в первом и во втором случаях инфицированные клетки могут быть уничтожены NK-клетками [39-41].

Исследование Chuan Qin и соавт., опубликованное

в 2020 г. продемонстрировало, что количество NK-клеток уменьшалось у пациентов с COVID-19 и имело еще более выраженное снижение при тяжелом течении заболевания [42].

Роль натуральных киллерных Т-клеток в борьбе с инфекцией

Натуральные киллерные Т-клетки (NKT-клетки) – группа Т-лимфоцитов, которые имеют общие поверхностные маркеры и NK-клеток (CD16, CD56) и Т-клеточных дифференцировочных антигенов (CD3, CD4, CD8) [43]. Подобно гранулоцитам и натуральным киллерам, NKT-клетки первыми реагируют на проникновение в организм чужеродных веществ. Также, как и Т-лимфоциты, NKT-клетки участвуют в распознавании собственных и чужеродных антигенов [44]. Так, NKT-клетки, продуцируя IFN- γ , повышают цитотоксическую активность NK-клеток, что индуцирует апоптоз инфицированных вирусом клеток-мишеней [45]. Они обладают возможностью вырабатывать IL-4 и IL-13 [46].

Роль NK- и NKT-клеток в патогенезе бронхиальной астмы

NKT-клетки при астме представляют собой новую парадигму, в которой CD4+ инвариантные натуральные Т-клетки-киллеры совместно с обычными CD4+ Т-клетками продуцируют IL-4 и IL-13, стимулируя развитие воспаления [47]. Функции NK-клеток в патогенезе астмы, изучались на животных моделях. Предполагается, что в модели аллергической астмы NK-клетки играют провоспалительную роль [48]. Было показано, что интегральный трансмембранный белок 2 типа, принадлежащий к семейству лектиноподобных рецепторов С-типа NKG2, участвует в путях, приводящих к увеличению количества эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже, выработке сывороточного IgE и привлечению клеток Th2 в легкие [48]. Также было отражено, что NK-клетки активируют эпителий дыхательных путей посредством гранзима В, что приводит к выработке IL-25, который впоследствии участвует в рекрутировании и активации врожденных лимфоидных клеток 1-го и 2-го типов, а также Th2 [48].

Особенности воспаления при бронхиальной астме и COVID-19

На данный момент недостаточно данных, предполагающих возможную связь между астмой и продукцией ACE2. Однако есть информация о роли снижения экспрессии ACE2 у пациентов с БА, больных COVID-19. Согласно ей, продукция ACE2 регулируется IFN и цитокинами, синтезируемыми Th2, особенно при аллергической астме [49]. Это может частично объяснить причину, по которой БА не связана с серьезными осложнениями и исходами, такими как дыхательная недостаточность и смерть. Кроме того, рецепторы ACE2 могут быть подавлены из-за воздействия аллергенов у пациентов с астмой [6]. Исследования показывают, что

IFN типа 1 и 2 регулируют экспрессию ACE2 в клетках, но из-за их дефицита при астме возможно частичное ограничение вирусной инвазии в клетки-мишени. Также вероятно, что вещества, продуцируемые Th2 при БА, могут противодействовать патогенезу инфекционного заболевания и накоплению провоспалительных цитокинов. Так, например, IL-13 отвечает за подавление ACE2 у пациентов с SARS-CoV-2 [50]. Эти фрагментарные данные свидетельствуют о вероятной защитной роли иммунных реакций 2-го типа у пациентов с БА против COVID-19.

В настоящее время известно, что БА в основном опосредована иммунным ответом 2-го типа, в формировании которого участвуют врожденные лимфоидные клетки, NK-клетки, базофилы, эозинофилы, тучные клетки и Th-2 лимфоциты [51, 52].

Эозинофилы играют центральную роль, как при БА, так и в противовирусной защите хозяина [53]. Carlo Lombardi и соавт. [9] отмечают, что у госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 наблюдается эозинопения. Daniel Jackson и соавт. при изучении уровня эозинофилов периферической крови у группы пациентов, получавших лечение в реанимации, показали, что в 78% случаев снижение уровня эозинофилов являлось плохим прогностическим признаком у пациентов с БА и тяжелым течением COVID-19 [54]. Предполагается, что эозинопения является результатом быстрого разрушения иммунных клеток, вызванного прямым действием SARS-CoV-2 или цитокиновым штормом. Вероятно, количество эозинофилов в периферической крови можно рассматривать как возможный биомаркер для оценки прогноза неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 [55]. Увеличение количества эозинофилов связано с лучшим прогнозом во время заболевания COVID-19, включая меньшую частоту осложнений и смертности. Специалисты предполагают, что эозинофилы в некоторой степени обладают способностью ослаблять репликацию вируса и защищать от развития неконтролируемой воспалительной реакции, лежащей в основе тяжелого течения COVID-19 [43].

Коронавирусы, включая SARS-CoV-2, могут ингибировать передачу сигналов IFN (важный путь активации врожденной иммунной системы хозяина) [55]. Несколько исследований на пациентах с тяжелой атопией продемонстрировали дефектную продукцию интерферонов лимфоидными дендритными и эпителиальными клетками, что, по мнению авторов, может коррелировать с отсроченной и недостаточной противовирусной активностью и приводит к фатальным исходам у пациентов с БА [57].

Применение глюкокортикостероидов при лечении бронхиальной астмы у пациентов, болеющих COVID-19

Существуют противоречивые данные относительно

применения ИГКС при лечении БА у пациентов, болеющих COVID-19. Некоторые исследования показали, что использование ИГКС отдельно или в комбинации с бронхолитиками может оказать некоторое положительное влияние на течение вирусной инфекции [58]. В тоже время имеются работы, свидетельствующие о повышенном риске развития пневмонии, изменения легочного микробиома и даже задержки клиренса вируса в нижних дыхательных путях вследствие применения ИГКС [59].

Основываясь на предыдущем опыте борьбы с гриппом, SARS и эпидемией Ближневосточного респираторного синдрома (MERS), ВОЗ и CDC рекомендовали прекратить использование пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) для лечения пациентов с COVID-19 [50]. Существуют серьезные опасения, что их применение может продлить репликацию вируса, затруднить его элиминацию, увеличить риски подключения пациента к аппарату искусственной вентиляции лёгких, вызвать вторичные инфекции и повысить уровень смертности [60]. E.J. Williamson и соавт. подчеркнули, что пациенты, в течение года принимавшие системные ГКС, имели больший риск смерти от коронавирусной инфекции [14].

Однако, как уже говорилось ранее, есть другие работы, которые говорят о положительном влиянии ГКС при коронавирусной инфекции. Было высказано предположение, что ИГКС могут обеспечить некоторую степень защиты от инфекции SARS-CoV-2 и развития тяжелого заболевания за счет снижения экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в легких [6]. В ряде рандомизированных исследований отмечается, что при коронавирусной инфекции крайне важно продолжить лечение БА ИГКС [61–63], так как базисная терапия может снизить риск заражения SARS-CoV-2 благодаря противовоспалительному эффекту [64]. A. Starshinova и соавт. сообщают, что применение таргетной терапии в дополнение к стандартной у пациентов с БА не приводило к более частому возникновению и тяжелому течению COVID-19 [65]. Лечение ИГКС снижало уровень ACE2 в индуцированной мокроте больных астмой [66]. В одном из исследований, показано, что ингаляционное применение будесонида у пациентов с COVID-19 сокращает время выздоровления и приводит к менее тяжелым последствиям [67]. Таким образом, делается вывод, что правильное применение ИГКС может принести пользу пациентам с COVID-19 [68].

Течение бронхиальной астмы после COVID-19

После выздоровления от COVID-19 пациенты с БА испытывают широкий спектр симптомов, которые входят в понятие «длительный», «постковидный синдромом» и чаще всего сохраняются в течение 6-12 месяцев после заражения SARS-CoV-2 [69–71]. Одним из ключевых пораженных органов являются легкие, после COVID-19 в два раза чаще возникают признаки дыхательной недостаточности [72]. Пациенты с БА наиболее подвержены возможности развития постковидного синдрома [71]. Keir Philip и соавт. сообщают о том, что COVID-19 может также повлиять на контроль астмы после выздоровления первоначального заболевания: опрос 471 пациента, перенесших COVID-19, показал увеличение частоты использования ингаляторов и ухудшение контроля астмы по сравнению с 4000 пациентами, страдавшими БА, но не имевшими в анамнезе COVID-19 [72]. Вполне вероятно, что у людей с астмой часто появляются респираторные симптомы, но, подвергаются ли они повышенному риску других постковидных последствий все еще неясно, возможно это связано с фенотипом астмы, лечением и тяжестью COVID-19.

Заключение

На наш взгляд, на сегодняшний момент можно сказать, что астма не является фактором более тяжелого течения коронавирусной инфекции. Вариабельный ответ пациентов с астмой на инфекцию SARS-CoV-2 связан с множеством факторов, включая фенотип астмы, схему лечения кортикостероидами, а также иммунные механизмы, в которых одну из ключевых ролей играют НК-клетки. Мы считаем, что необходимо понимание точного значения НК-клеток в регуляции иммунного ответа, поскольку оно может привести к успешным вмешательствам на различных стадиях заболевания.

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. Свист П.Г., Торчинский Н.В., Брико Н.И., Авдеев С.Н. Распространенность бронхиальной астмы и ХОБЛ в коморбидности с COVID-19 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024. Т.23, №1. С.66–76. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-66-76>
2. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q., Akdis C.A., Gao Y-D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // Allergy. 2020. Vol.75, Iss.7. P.1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
3. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu

- J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol.395, Iss.10229. P.1054–1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
4. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Y. Xiong, Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol.323, Iss.11. P.1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
5. Gaspar-Marques J., van Zeller M., Carreiro-Martins P., Chaves Loureiro C. Severe asthma in the era of COVID-19: a narrative review // *Pulmonology*. 2022. Vol.28, Iss.1. P.34–43. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.04.001>
6. Adir Y., Saliba W., Beurnier A., Humbert M. Asthma and COVID-19: an update // *Eur. Respir. Rev.* 2021. Vol.30, Iss.162. Article number:210152. <https://doi.org/10.1183/16000617.0152-2021>
7. Lipworth B., Chan R., Kuo C.R. Use of inhaled corticosteroids in asthma and coronavirus disease 2019: Keep calm and carry on // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol.125, Iss.5. P.503–504. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.06.026>
8. Ramakrishnan S., Nicolau D.V., Langford B., Mahdi M., Jeffers H., Mwasuku C., Krassowska K., Fox R., Binnian I., Glover V., Bright S., Butler C., Cane J.L., Halner A., Matthews P.C., Donnelly L.E., Simpson J.L., Baker J.R., Fadai N.T., Peterson S., Bengtsson T., Barnes P.J., Russell R.E.K., Bafadhel M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomized controlled trial // *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol.9, Iss.7. P.763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)
9. Lombardi C., Gani F., Berti A., Comberiat P., Peroni D., Cottini M. Asthma and COVID-19: a dangerous liaison? // *Asthma Res. Pract.* 2021. Vol.7, Iss.1. Article number:9. <https://doi.org/10.1186/s40733-021-00075-z>
10. Feng Y., Ling Y., Bai T., Xie Y., Huang J., Li J., Xiong W., Yang D., Chen R., Lu F., Lu Y., Liu X., Chen Y., Li X., Li Y., Summah H.D., Lin H., Yan J., Zhou M., Lu H., Qu J. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol.201, Iss.11. P.1380–1388. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>
11. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Ou C.Q., Li L., Chen P.Y., Sang L., Wang W., Li J.F., Li C.C., Ou L.M., Cheng B., Xiong S., Ni Z.Y., Xiang J., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C.L., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Cheng L.L., Ye F., Li S.Y., Zheng J.P., Zhang N.F., Zhong N.S., He J.X. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol.55, Iss.5. Article number:2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
12. 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.9–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
13. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area // *JAMA*. 2020. Vol.323, Iss.20. P.2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
14. Williamson E.J., Walke A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // *Nature*. 2020. Vol.584. P.430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
15. Sunjaya A.P., Allida S.M., Di Tanna G.L., Jenkins C.R. Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2022. Vol.59, Iss.3. Article number:2101209. <https://doi.org/10.1183/13993003.01209-2021>
16. Liu S., Zhi Y., Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020. Vol.59, Iss.1. P.78–88. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08797-3>
17. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B., Fujiogi M., Camargo Jr. C.A., Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19 // *JACI*. 2020. Vol.146, №2. P.327–329.e.4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.001>
18. Murphy T.R., Busse W., Holweg C.T.J., Rajput Y., Raimundo K., Meyer C.S., Seetasith A., Gupta S., Iqbal A., Kaner R.J. Patients with allergic asthma have lower risk of severe COVID-19 outcomes than patients with nonallergic asthma // *BMC Pulmonary Medicine*. 2022. Vol.22, Iss.1. Article number:418. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02230-5>
19. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S., Kim S.Y., Yo D.K., Lee S.W. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study // *JACI*. 2020. Vol.146, №4. P.790–798. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>

20. Urbani F., Cometa M., Martelli C., Santoli F., Rana R., Ursitti A., Bonato M., Baraldo S., Contoli M., Papi A. Update on virus-induced asthma exacerbations // *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2023. Vol.19, Iss.10. P.1259–1272. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2239504>
21. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development // *Sechenov Medical Journal.* 2020. Vol.11, Iss.2. P.50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>
22. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // *Front. Med.* 2020. Vol.14, Iss.2. P.185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
23. Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y., Zhu H., Zhao W., Han Y., Qin C. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight // *Viruses.* 2019. Vol.11, Iss.1. Article number:59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
24. Шульмейстер Г.А., Чебуркин Ю.В., Чекменева Ю.Д., Едемская Е.В., Бондаренко А.Б., Постнов В.Н., Королев Д.В. Прототипы «ловушек» вируса SARS-CoV-2 на основе энтеросорбентов // *Трансляционная медицина.* 2024. Т.11, №1. С.28–44. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-1-28-44>
25. Chen Y., Lin J., Zhao Y., Ma X., YiH. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses // *J. Zhejiang Univ. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.8. P.609–632. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000808>
26. Aboudounya M.M., Holt M.R., Heads R.J. SARS-CoV-2 Spike S1 glycoprotein is a TLR4 agonist, upregulates ACE2 expression and induces pro-inflammatory M1 macrophage polarization // *BioRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.455921>
27. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.-Q., Du P., Wei D., Zhang Y., Sun X.-X., Gong L., Yang X., He L., Zhang L., Yang Z., Geng J.-J., Chen R., Zhang H., Wang B., Zhu Y.-M., Nan G., Jiang J.-L., Li L., Wu J., Lin P., Huang W., Xie L., Zheng Z.-H., Zhang K., Miao J.-L., Cui H.-Y., Huang M., Zhang J., Fu L., Yang X.-M., Zhao Z., Sun S., Gu H., Wang Z., Wang C.-F., Lu Y., Liu Y.-Y., Wang Q.-Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.-N. 11CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020. Vol.5, Iss.1. Article number:283. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x>
28. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol.395, Iss.10223. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
29. Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Макаренко С.В. Клеточный иммунитет у больных COVID-19: молекулярная биология, патофизиология и клиническое значение // *Клиническая практика.* 2022. Т.13, №2. С.66–87. <https://doi.org/10.17816/clinpract106239>
30. Kaneko N., Kuo H.H., Boucau J., Farmer J.R., Allard-Chamard H., Mahajan V.S., Piechocka-Trocha A., Lefteri K., Osborn M., Bals J., Bartsch Y.C., Bonheur N., Caradonna T.M., Chevalier J., Chowdhury F., Diefenbach T.J., Einkauf K., Fallon J., Feldman J., Finn K.K., Garcia-Broncano P., Hartana C.A., Hauser B.M., Jiang C., Kaplonek P., Karpell M., Koscher E.C., Lian X., Liu H., Liu J., Ly N.L., Michell A.R., Rassadkina Y., Seiger K., Sessa L., Shin S., Singh N., Sun W., Sun X., Ticheli H.J., Waring M.T., Zhu A.L., Alter G., Li J.Z., Lingwood D., Schmidt A.G., Lichterfeld M., Walker B.D., Yu X.G., Padera R.F.Jr, Pillai S. Massachusetts consortium on pathogen readiness specimen working group. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19 // *Cell.* 2020. Vol.183, Iss.1. P.143–157. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025>
31. Danilov S.M., Sadovnikova E., Scharenborg N., Parovichnikova E.N. Savchenko V.G., Adema G.J. Angiotensin-converting enzyme (CD143) is abundantly expressed by dendritic cells and discriminates human monocyte-derived dendritic cells from acute myeloid leukemia-derived dendritic cells // *Experimental Hematology.* 2003. Vol.31, Iss.12. P.1301–1309. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2003.08.018>
32. Данилова Г.А., Александров В.Г., Александрова Н.П. Влияние внутривенного введения провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на хеморецепторный контроль дыхания // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023. Т.67, №1. С.63–70. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.01.63-70>
33. 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>
34. Schwane V., Huynh-Tran V.H., Vollmers S., Yakup V.M., Sauter J., Schmidt A.H., Peine S., Altfeld M., Richert L., Körner C. Distinct signatures in the receptor repertoire discriminate CD56bright and CD56dim natural killer cells // *Front. Immunol.* 2020. Vol.11. Article number:568927. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.568927>
35. Walzer T., Dalod M., Robbins S. H., Zitvogel L., Vivier E. Natural-killer cells and dendritic cells: “L'union fait la force” // *Blood.* 2005. Vol.106, Iss.7. P.2252–2258. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1154>
36. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines // *Front. Immunol.* 2018. Iss.9. Article number:586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>

37. Fasbender F., Widera A., Hengstler J.G., Watzl C. Natural killer cells and liver fibrosis // *Front. Immunol.* 2016. Vol.7. Article number:19. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00019>
38. Orr M.T., Lanier L.L. Natural killer cell education and tolerance // *Cell.* 2010. Vol.142, Iss.6. P.847–856. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.08.031>
39. Cassidy S.A., Cheent K.S., Khakoo S.I. Effects of peptide on NK cell-mediated MHC I recognition // *Front. Immunol.* 2014. Vol.5. Article number:133. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00133>
40. Yewdell J.W., Bennink J.R. Mechanisms of viral Interference with MHC class I antigen processing and presentation // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 1999. Vol.15. P.579–606. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.15.1.579>
41. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции NK-клеток человека // *Иммунология.* 2012. Т.33, №4. С.220–224. EDN: PULLPH.
42. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang Sh., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol.71, Iss.15. P.762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
43. Michel T., Poli A., Cuapio A., Briquemont B., Iserentant G., Ollert M., Zimmer J. Human CD56bright NK cells: an update // *J. Immunol.* 2016. Vol.196, Iss.7. P.2923–2931. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502570>
44. Kumar A., Suryadevara N., Hill T.M., Bezbradica J.S., Kaer L.V., Joyce S. Natural Killer T Cells: an ecological evolutionary developmental biology perspective // *Front. Immunol.* 2017. Vol.8. Article number:1858. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01858>
45. Liu M., Liang S., Zhang C. NK cells in autoimmune diseases: protective or pathogenic? // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:624687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624687>
46. Ghasemzadeh M., Ghasemzadeh A., Hosseini E. Exhausted NK cells and cytokine storms in COVID-19: whether NK cell therapy could be a therapeutic choice // *Hum. Immunol.* 2022. Vol.83, Iss.1. P.86–98. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.09.004>
47. O'Brien T.F., Bao K., Dell'Aringa M., Ang W.X.G., Abraham S., Reinhardt R.L. Cytokine expression by invariant natural killer T cells is tightly regulated throughout development and settings of type-2 inflammation // *Mucosal Immunol.* 2016. Vol.9, Iss.3. P.597–609. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.78>
48. Lepretre F., Gras D., Chanez P., Duez C. Natural killer cells in the lung: potential role in asthma and virus-induced exacerbation? // *Eur. Respir. Rev.* 2023. Vol.32, Iss.169. Article number:230036. <https://doi.org/10.1183/16000617.0036-2023>
49. Gupta S., Hayek S.S., Wang W., Chan L., Mathews K.S., Melamed M.L., Brenner S.K., Leonberg-Yoo A., Schenck E.J., Radbel J., Reiser J., Bansal A., Srivastava A., Zhou Y., Sutherland A., Green A., Shehata A.M., Goyal N., Vijayan A., Velez J.C.Q., Shaefi S., Parikh C.R., Arunthamakun J., Athavale A.M., Friedman A.N., Short S.A.P., Kibbelaar Z.A., Omar S.A., Admon A.J., Donnelly J.P., Gershengorn H.B., Hernán M.A., Semler M.W., Leaf D.E.; STOP-COVID investigators. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US // *JAMA.* 2020. Vol.180, №11. P.1436–1447. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
50. Tabassum T., Rahman A., Araf Y., Ullah A., Hosen M.J. Management of asthma patients during the COVID-19 pandemic: pathophysiological considerations to address the challenges // *Beni-Suef Univ. J. Basic. Appl. Sci.* 2022. Vol.11, Iss.1. Article number:20. <https://doi.org/10.1186/s43088-022-00204-4>
51. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q., Roque J., Martínez-Colón G.J., McKechnie J.L., Ivison G.T., Ranganath T., Vergara R., Hollis T., Simpson L.J., Grant P., Subramanian A., Rogers A.J., Blish C.A. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19 // *Nat. Med.* 2020. Vol.26, Iss.7. P.1070–1076. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>
52. Zhuang C., Zhong Y., Zhao Y. Effect of deacetylation degree on properties of chitosan films using electrostatic spraying technique // *Food Control.* 2018. Vol.97. P.2–31. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.10.014>
53. Lee S., Son K., Han C., Jung J., Park S. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19) // *Sci. Rep.* 2020. Vol.10, Iss.1. Article number:21805. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77791-8>
54. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A., Visness C.M., Durham S.R., Larson D., Esnault S., Ober C. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol.146, Iss.1. P.203–206. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
55. Cauchois R., Pietri L., Dalmas J.-B., Koubi M., Capron T., Cassir N., Potere N., Polidoro I., Jean R., Jarrot P.-A., Andre B., Veit V., Carvelli J., Pauly V., Chanez P., Papazian L., Kaplanski G. Eosinopenia as predictor of poor outcome in hospitalized COVID-19 adult patients from waves 1 and 2 of 2020 Pandemic // *Microorganisms.* 2022. Vol.10, Iss.12. Article number:2423. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122423>
56. Lombardi C., Bagnasco D., Passalacqua G. COVID-19, eosinophils, and biologicals for severe asthma // *Front. Allergy.* 2022. Vol.3. Article number:859376. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.859376>
57. Holgate S., Casale T., Wenzel S., Bousquet J., Deniz Y., Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm IgE's central role in allergic inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol.115, Iss.3. P.459–465.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.053>

58. Chałubiński M., Gajewski A., Kowalski M. The relationship between human coronaviruses, asthma and allergy – an unresolved dilemma // *Clin. Exp. Allergy*. 2020. Vol.50, Iss.10. P.1122–1126. <https://doi.org/10.1111/cea.13718>

59. Akbari O., Faul J., Hoyte E., Berry G., Wahlström J., Kronenberg M., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol.354, Iss.11. P.1117–1129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053614>

60. Beurnier A., Jutant E., Jevnikar M., Boucly A., Pichon J., Preda M., Frank M., Laurent J., Richard C., Monnet X., Duranteau J., Harrois A., Chaumais M.-C., Bellin M.-F., Noël N., Bulfon S., Jaïs X., Parent F., Seferian A., Savale L., Sitbon O., Montani D., Humbert M. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalization // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol.56, Iss.5. Article number:2001875. <https://doi.org/10.1183/13993003.01875-2020>

61. Bloom C.I., Drake T.M., Docherty A.B., Lipworth B.J., Johnston S.L., Nguyen-Van-Tam J.S., Carson G., Dunning J., Harrison E.M., Baillie J.K., Semple M.G., Cullinan P., Openshaw P.J.M.; ISARIC investigators. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK // *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol.9, Iss.7. P.699–711. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00013-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00013-8)

62. Morais-Almeida M., Aguiar R., Martin B., Ansotegui I.J., Ebisawa M., Arruda L.K., Caminati M., Canonica G.W., Carr T., Chupp G., Corren J., Dávila I., Park H.S., Hanania N.A., Rosenwasser L., Sánchez-Borges M., Virchow J.C., Yáñez A., Bernstein J.A., Caraballo L., Chang Y.S., Chikhladze M., Fiocchi A., González-Díaz S.N., Tanno L.K., Levin M., Ortega-Martell J.A., Passalacqua G., Peden D.B., Rouadi P.W., Sublett J.L., Wong G.W.K., Bleecker E.R. COVID-19, asthma, and biological therapies: what we need to know // *World Allergy Organ. J.* 2020. Vol.13, Iss.5. Article number:100126. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100126>

63. Abrams E.M., Jong G.W., Yang C.L. Asthma and COVID-19 // *CMAJ*. 2020. Vol.192, Iss.20. Article number:E551. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200617>

64. Левина Ю.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Эфендиева К.Е., Алексева А.А., Калугина В.Г., Аримова П.С., Волков К.С., Денисова А.Р. Особенности течения бронхиальной астмы и респираторной заболеваемости у детей в период пандемии COVID-19: результаты ретроспективного сравнительного наблюдательного исследования // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020. Т.75, №55. С.455–464. <https://doi.org/10.15690/vramn1448>

65. Starshinova A., Borozinets A., Kulpina A., Sereda V., Rubinstein A., Kudryavtsev I., Kudlay D. Bronchial asthma and COVID-19: etiology, pathological triggers, and therapeutic considerations // *Pathophysiology*. 2024. Vol.31, Iss.2. P.269–287. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31020020>

66. O'Beirne S.L., Salit J., Kaner R.J., Crystal R.G., Strulovici Barel Y. Up-regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, in asthmatics on maintenance inhaled corticosteroids // *Respir. Res.* 2021. Vol.22, Iss.1. Article number:200 <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01782-0>

67. Yu L.-M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B.R., Gbinigie O., Hecke O.V., Ogburn E., Evans P.H., Thomas N.P.B., Patel M.G., Richards D., Berry N., Detry M.A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Shanyinde M., de Lusignan S., Andersson M.I., Barnes P.J., Russell R.E.K., Nicolau Jr D.V., Ramakrishnan S., Hobbs F.D.R., Butler C.C., N.P.B. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial // *Lancet*. 2021. Vol.398, Iss.10303. P.843–855. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01744-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01744-x)

68. Bull-Otterson L., Baca S., Saydah S., Boehmer T.K., Adjei S., Gray S., Harris A.M. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥65 years – United States, March 2020 – November 2021 // *MMWR*. 2022. Vol.71, Iss.21. P.713–717. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1>

69. Mizrahi B., Sudry T., Flaks-Manov N., Yehezkeli Y., Kalkstein N., Akiva P., Ekka-Zohar A., David S.S.B., Lerner U., Bivas-Benita M., Greenfeld S. Long COVID outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study // *BMJ*. 2023. Vol.380. Article number:e072529. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072529>

70. Ма-Ван-дэ В.Д., Зайцев Д.Н., Филев А.П., Муха Н.В., Рацина Е.В., Василенко П.В., Василенко Е.А., Фетицова Н.В. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Сибирское медицинское обозрение*. 2022. №3(135). С.40–48. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-40-48>

71. Агафонова Т.Ю., Еловицова Н.Н., Фадеева А.Н., Игишева Д.А., Решетняк В.О., Юдина А.А. Постковидный синдром у женщин разного возраста с лабораторно доказанным и неподтвержденным COVID-19 // *Медицинский алфавит*. 2023. №23. С.24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-24-29>

72. Philip K.E.J., BATTERY S., Williams P., Vijayakumar B., Tonkin J., Cumella A., Renwick L., Ogden L., Quint J.K., Johnston S.L., Polkey M.I., Hopkinson N.S. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey // *BMJ Open Resp. Res.* 2022. Vol.9, Iss.1. Article number:e001056. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001056>

REFERENCES

1. Svist P.G., Torchinsky N.V., Briko N.I., Avdeev S.N. [Prevalence of bronchial asthma and COPD in comorbidity with COVID-19]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2024; 23(1):66–76 (in Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-66-76>
2. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., Yuan Y.D., Yang Y.B., Yan Y.Q., Akdis C.A., Gao Y-D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7):1730–1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
3. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229):1054–1062. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)
4. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Y. Xiong, Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11):1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
5. Gaspar-Marques J., van Zeller M., Carreiro-Martins P., Chaves Loureiro C. Severe asthma in the era of COVID-19: a narrative review. *Pulmonology* 2022; 28(1): 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.04.001>
6. Adir Y., Saliba W., Beurnier A., Humbert M. Asthma and COVID-19: an update. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(162):210152. <https://doi.org/10.1183/16000617.0152-2021>
7. Lipworth B., Chan R., Kuo C.R. Use of inhaled corticosteroids in asthma and coronavirus disease 2019: keep calm and carry on. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125(5):503–504. <https://doi.org/10.1016/j. anai.2020.06.026>
8. Ramakrishnan S., Nicolau D.V. Jr, Langford B., Mahdi M., Jeffers H., Mwasuku C., Krassowska K., Fox R., Binnian I., Glover V., Bright S., Butler C., Cane J.L., Halner A., Matthews P.C., Donnelly L.E., Simpson J.L., Baker J.R., Fadai N.T., Peterson S., Bengtsson T., Barnes P.J., Russell R.E.K., Bafadhel M. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(7):763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)
9. Lombardi C., Gani F., Berti A., Comberiat P., Peroni D., Cottini M. Asthma and COVID-19: a dangerous liaison? *Asthma Res. Pract.* 2021; 7(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40733-021-00075-z>
10. Feng Y., Ling Y., Bai T., Xie Y., Huang J., Li J., Xiong W., Yang D., Chen R., Lu F., Lu Y., Liu X., Chen Y., Li X., Li Y., Summah H.D., Lin H., Yan J., Zhou M., Lu H., Qu J. COVID-19 with different severities: a multicenter study of clinical features. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201(11):1380–1388. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC>
11. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M., Liu X.Q., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Ou C.Q., Li L., Chen P.Y., Sang L., Wang W., Li J.F., Li C.C., Ou L.M., Cheng B., Xiong S., Ni Z.Y., Xiang J., Hu Y., Liu L., Shan H., Lei C.L., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Cheng L.L., Ye F., Li S.Y., Zheng J.P., Zhang N.F., Zhong N.S., He J.X. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(5):2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
12. 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>
13. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajjzadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020; 323(20):2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
14. Williamson E.J., Walke A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
15. Sunjaya A.P., Allida S.M., Di Tanna G.L., Jenkins C.R. Asthma and COVID-19 risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2022; 59(3): 2101209. <https://doi.org/10.1183/13993003.01209-2021>
16. Liu S., Zhi Y., Ying S. COVID-19 and asthma: reflection during the pandemic. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59(3): 78–88. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08797-3>
17. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B., Fujiogi M., Camargo Jr. C.A., Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *JACI* 2020; 146(2):327–329.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.001>
18. Murphy T.R., Busse W., Holweg C.T.J., Rajput Y., Raimundo K., Meyer C.S., Seetasith A., Gupta S., Iqbal A.,

Kaner R.J. Patients with allergic asthma have lower risk of severe COVID-19 outcomes than patients with nonallergic asthma. *BMC Pulmonary Medicine* 2022; 22(1):418. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02230-5>

19. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S., Kim S.Y., Yo D.K., Lee S.W. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *JACI* 2020; 146(4):790–798. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008>

20. Urbani F., Cometa M., Martelli C., Santoli F., Rana R., Ursitti A., Bonato M., Baraldo S., Contoli M., Papi A. Update on virus-induced asthma exacerbations. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2023; 19(10):1259–1272. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2023.2239504>

21. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal* 2020; 11(2):50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>

22. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020; 14(2):185–192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>

23. Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y., Zhu H., Zhao W., Han Y., Qin C. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019; 11(1):59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>

24. Shulmeyster G.A., Cheburkin Yu.V., Chekmeneva Yu.D., Edemskaya E.V., Bondarenko A.B., Postnov V.N., Korolev D.V. [Prototypes of SARS-CoV-2 virus “traps” based on enterosorbents]. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine* 2024; 11(1):28–44 (in Russian). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2024-11-1-28-44>

25. Chen Y., Lin J., Zhao Y., Ma X., Yi H. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses. *J. Zhejiang Univ. Sci.* 2021; 22(8):609–632. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000808>

26. Aboudounya M.M., Holt M.R., Heads R. J. SARS-CoV-2 Spike S1 glycoprotein is a TLR4 agonist, upregulates ACE2 expression and induces pro-inflammatory M1 macrophage polarization. *BioRxiv* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.455921>

27. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.-Q., Du P., Wei D., Zhang Y., Sun X.-X., Gong L., Yang X., He L., Zhang L., Yang Z., Geng J.-J., Chen R., Zhang H., Wang B., Zhu Y.-M., Nan G., Jiang J.-L., Li L., Wu J., Lin P., Huang W., Xie L., Zheng Z.-H., Zhang K., Miao J.-L., Cui H.-Y., Huang M., Zhang J., Fu L., Yang X.-M., Zhao Z., Sun S., Gu H., Wang Z., Wang C.-F., Lu Y., Liu Y.-Y., Wang Q.-Y., Bian H., Zhu P., Chen Z.-N. 11CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020; 5(1):83. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00426-x>

28. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

29. Scherbak S.G., Vologzhanin D.A., Golota A.S., Kamilova T.A., Makarenko S.V. [Cellular immunity in patients with COVID-19: molecular biology, pathophysiology, and clinical implications]. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice* 2022; 13(2):66–87 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/clinpract106239>

30. Kaneko N., Kuo H.H., Boucau J., Farmer J.R., Allard-Chamard H., Mahajan V.S., Piechocka-Trocha A., Lefteri K., Osborn M., Bals J., Bartsch Y.C., Bonheur N., Caradonna T.M., Chevalier J., Chowdhury F., Diefenbach T.J., Einkauf K., Fallon J., Feldman J., Finn K.K., Garcia-Broncano P., Hartana C.A., Hauser B.M., Jiang C., Kaplonek P., Karpell M., Koscher E.C., Lian X., Liu H., Liu J., Ly N.L., Michell A.R., Rassadkina Y., Seiger K., Sessa L., Shin S., Singh N., Sun W., Sun X., Ticheli H.J., Waring M.T., Zhu A.L., Alter G., Li J.Z., Lingwood D., Schmidt A.G., Lichterfeld M., Walker B.D., Yu X.G., Padera R.F.Jr., Pillai S.; Massachusetts consortium on pathogen readiness specimen working group. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell* 2020; 183(1):143–157.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025>

31. Danilov S.M., Sadovnikova E., Scharenborg N., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G., Adema G.J. Angiotensin-converting enzyme (CD143) is abundantly expressed by dendritic cells and discriminates human monocyte-derived dendritic cells from acute myeloid leukemia-derived dendritic cells. *Experimental Hematology* 2003; 31(12):1301–1309. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2003.08.018>

32. Danilova G.A., Alexandrov V.G., Alexandrova N.P. [Effect of intravenous administration of the proinflammatory cytokine il-1 β on the chemoreceptor control of respiration]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy* 2023; 67(1):63–70 (in Russian). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.01.63-70>

33. 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>

34. Schwane V., Huynh-Tran V.H., Vollmers S., Yakup V.M., Sauter J., Schmidt A.H., Peine S., Altfeld M., Richert L., Körner C. Distinct signatures in the receptor repertoire discriminate CD56bright and CD56dim Natural Killer cells. *Front. Immunol.* 2020; 11:568927. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.568927>

35. Walzer T., Dalod M., Robbins S. H., Zitvogel L., Vivier E. Natural-killer cells and dendritic cells: “L'union fait la force”. *Blood* 2005; 106(7):2252–2258. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1154>
36. Rea I.M., Gibson D.S., McGilligan V., McNerlan S.E., Alexander H.D., Ross O.A. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front. Immunol.* 2018; 9:586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>
37. Fasbender F., Widera A., Hengstler J.G., Watzl C. Natural killer cells and liver fibrosis. *Front. Immunol.* 2016; 7:19. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00019>
38. Orr M.T, Lanier L.L. Natural killer cell education and tolerance. *Cell* 2010; 142(6):847–856. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.08.031>
39. Cassidy S.A., Cheent K.S., Khakoo S.I. Effects of peptide on NK cell-mediated MHC I recognition. *Front. Immunol.* 2014; 5:133. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00133>
40. Yewdell J.W., Bennink J.R. Mechanisms of viral interference with MHC class I antigen processing and presentation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1999; 15:579–606. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.15.1.579>
41. Abakushina E.V., Kuzmina E.G., Kovalenko E.I. [The main characteristics of human natural killer cells]. *Immunologiya = Immunology* 2012; 33(4):220–224 (in Russian).
42. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang Sh., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71(15):762–768. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
43. Michel T., Poli A., Cuapio A., Briquemont B., Iserentant G., Ollert M., Zimmer J. Human CD56brightNK cells: an update. *J. Immunol.* 2016; 196(7):2923–2931. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502570>
44. Kumar A., Suryadevara N., Hill T.M., Bezradica J.S., Kaer L.V., Joyce S. Natural killer T cells: an ecological evolutionary developmental biology perspective. *Front. Immunol.* 2017; 8:1858. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01858>
45. Liu M., Liang S., Zhang C. NK Cells in autoimmune diseases: protective or pathogenic? *Front. Immunol.* 2021; 12:624687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624687>
46. Ghasemzadeh M., Ghasemzadeh A., Hosseini E. Exhausted NK cells and cytokine storms in COVID-19: Whether NK cell therapy could be a therapeutic choice. *Hum. Immunol.* 2022; 83(1):86–98. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.09.004>
47. O'Brien T.F., Bao K., Dell'Aringa M., Ang W.X.G., Abraham S., Reinhardt R.L. Cytokine expression by invariant natural killer T cells is tightly regulated throughout development and settings of type-2 inflammation. *Mucosal Immunol.* 2016; 9(3):597–609. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.78>
48. Lepretre F., Gras D., Chanez P., Duez C. Natural killer cells in the lung: potential role in asthma and virus-induced exacerbation? *Eur. Respir. Rev.* 2023; 32(169):230036. <https://doi.org/10.1183/16000617.0036-2023>
49. Gupta S., Hayek S.S., Wang W., Chan L., Mathews K.S., Melamed M.L., Brenner S.K., Leonberg-Yoo A., Schenck E.J., Radbel J., Reiser J., Bansal A., Srivastava A., Zhou Y., Sutherland A., Green A., Shehata A.M., Goyal N., Vijayan A., Velez J.C.Q., Shaefi S., Parikh C.R., Arunthamakun J., Athavale A.M., Friedman A.N., Short S.A.P., Kibbelaar Z.A., Omar S.A., Admon A.J., Donnelly J.P., Gershengorn H.B., Hernán M.A., Semler M.W., Leaf D.E.; STOP-COVID investigators. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA* 2020; 180(11):1436–1447. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
50. Tabassum T., Rahman A., Araf Y., Ullah A., Hosen M.J. Management of asthma patients during the COVID-19 pandemic: pathophysiological considerations to address the challenges. *Beni-Suef Univ. J. Basic. Appl. Sci.* 2022; 11(1):20. <https://doi.org/10.1186/s43088-022-00204-4>
51. Wilk A.J., Rustagi A., Zhao N.Q., Roque J., Martínez-Colón G.J., McKechnie J.L., Ivison G.T., Ranganath T., Vergara R., Hollis T., Simpson L.J., Grant P., Subramanian A., Rogers A.J., Blish C.A. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(7):1070–1076. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0944-y>
52. Zhuang C., Zhong Y., Zhao Y. Effect of deacetylation degree on properties of chitosan films using electrostatic spraying technique. *Food Control.* 2018; 97: 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2018.10.014>
53. Lee S., Son K., Han C., Jung J., Park S. Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). *Sci. Rep.* 2020; 10(1):21805. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77791-8>
54. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B., Kattan M., O'Connor G.T., Wood R.A., Visness C.M., Durham S.R., Larson D., Esnault S., Ober C. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146(1):203–206. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.009>
55. Cauchois R., Pietri L., Dalmas J.-B., Koubi M., Capron T., Cassir N., Potere N., Polidoro I., Jean R., Jarrot P.-A., Andre B., Veit V., Carvelli J., Pauly V., Chanez P., Papazian L., Kaplanski G. Eosinopenia as predictor of poor outcome in hospitalized COVID-19 adult patients from waves 1 and 2 of 2020 Pandemic. *Microorganisms* 2022; 10(12):2423. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122423>
56. Lombardi C., Bagnasco D., Passalacqua G. COVID-19, eosinophils, and biologicals for severe asthma. *Front. Allergy* 2022; 3:859376. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.859376>

57. Holgate S., Casale T., Wenzel S., Bousquet J., Deniz Y., Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm IgE's central role in allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(3):459–465. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.053>
58. Chałubiński M., Gajewski A., Kowalski M. The relationship between human coronaviruses, asthma and allergy – an unresolved dilemma. *Clin. Exp. Allergy* 2020; 50(10):1122–1126. <https://doi.org/10.1111/cea.13718>
59. Akbari O., Faul J., Hoyte E., Berry G., Wahlström J., Kronenberg M., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(110):1117–1129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053614>
60. Beurnier A., Jutant E., Jevnikar M., Boucly A., Pichon J., Preda M., Frank M., Laurent J., Richard C., Monnet X., Duranteau J., Harrois A., Chaumais M.-C., Bellin M.-F., Noël N., Bulifon S., Jaïs X., Parent F., Seferian A., Savale L., Sitbon O., Montani D., Humbert M. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalization. *Eur. Respir. J.* 2020; 56(5):2001875. <https://doi.org/10.1183/13993003.01875-2020>
61. Bloom C.I., Drake T.M., Docherty A.B., Lipworth B.J., Johnston S.L., Nguyen-Van-Tam J.S., Carson G., Dunning J., Harrison E.M., Baillie J.K., Semple M.G., Cullinan P., Openshaw P.J.M.; ISARIC investigators. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(7):699–711. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00013-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00013-8)
62. Morais-Almeida M., Aguiar R., Martin B., Ansotegui I.J., Ebisawa M., Arruda L.K., Caminati M., Canonica G.W., Carr T., Chupp G., Corren J., Dávila I., Park H.S., Hanania N.A., Rosenwasser L., Sánchez-Borges M., Virchow J.C., Yáñez A., Bernstein J.A., Caraballo L., Chang Y.S., Chikhladze M., Fiocchi A., González-Díaz S.N., Tanno L.K., Levin M., Ortega-Martell J.A., Passalacqua G., Peden D.B., Rouadi P.W., Sublett J.L., Wong G.W.K., Bleecker E.R. COVID-19, asthma, and biological therapies: what we need to know. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13(5):100126. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100126>
63. Abrams E.M., Jong G.W., Yang C.L. Asthma and COVID-19. *CMAJ* 2020; 192(200):E551. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200617>
64. Levina J.G., Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Efendieva K.Y., Alekseeva A.A., Kalugina V.G., Arimova P.S., Volkov K.S., Denisova A.R. [Asthma activity and respiratory morbidity in children during the covid-19 pandemic: results of a retrospective comparative observational study]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2020; 75(5S):455–464 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn1448>
65. Starshinova A., Borozinets A., Kulpina A., Sereda V., Rubinstein A., Kudryavtsev I., Kudlay D. Bronchial asthma and COVID-19: etiology, pathological triggers, and therapeutic considerations. *Pathophysiology* 2024; 31(2):269–287. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology31020020>
66. O'Beirne S.L., Salit J., Kaner R.J., Crystal R.G., Strulovici-Barel Y. Up-regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor, in asthmatics on maintenance inhaled corticosteroids. *Respir. Res.* 2021; 22(1):200 <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01782-0>
67. Yu L.-M., Bafadhel M., Dorward J., Hayward G., Saville B.R., Gbinigie O., Hecke O.V., Ogburn E., Evans P.H., Thomas N.P.B., Patel M.G., Richards D., Berry N., Detry M.A., Saunders C., Fitzgerald M., Harris V., Shanyinde M., de Lusignan S., Andersson M.I., Barnes P.J., Russell R.E.K., Nicolau Jr D.V., Ramakrishnan S., Hobbs F.D.R., Butler C.C., N.P.B. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet* 2021; 398(10303):843–855. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01744-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01744-x)
68. Bull-Otterson L., Baca S., Saydah S., Boehmer T.K., Adjei S., Gray S., Harris A.M. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥65 years – United States, March 2020 - November 2021. *MMWR* 2022; 71(21):713–717. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1>
69. Mizrahi B., Sudry T., Flaks-Manov N., Yehezkeli Y., Kalkstein N., Akiva P., Ekka-Zohar A., David S.S.B., Lerner U., Bivas-Benita M., Greenfeld S. Long COVID outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ* 2023; 380:e072529. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072529>
70. Ma-Van-de V.D., Zaitsev D.N., Filev A.P., Mukha N.V., Ratsina E.V., Vasilenko P.V., Vasilenko E.A., Fetisova N.V. [Clinical and laboratory markers of severity of the new coronavirus infection (COVID - 19)]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye = Siberian Medical Review* 2022; 3-135:40–48 (in Russian). <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-40-48>
71. Agafonova T.Yu., Elovikova N.N., Fadeeva A.N., Igisheva D.A., Reshetnyak V.O., Yudina A.A. [Post-COVID syndrome in women of different ages with laboratory-proven and non-confirmed COVID-19]. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet* 2023; 23:24–29 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-24-29>
72. Philip K.E.J., BATTERY S., Williams P., Vijayakumar B., Tonkin J., Cumella A., Renwick L., Ogden L., Quint J.K., Johnston S.L., Polkey M.I., Hopkinson N.S. Impact of COVID-19 on people with asthma: a mixed methods analysis from a UK wide survey. *BMJ Open Resp. Res.* 2022; 9:e001056. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001056>

Информация об авторах:

Ольга Сергеевна Круглова, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-1041-6088>; e-mail: kruglovaos95@gmail.com

Елена Альбертовна Собко, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; e-mail: sobko29@mail.ru

Ирина Владимировна Демко, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; e-mail: demko64@mail.ru

Ангелина Юрьевна Крапoшина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; e-mail: angelinamaria@inbox.ru

Юлия Александровна Храмова, студент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-6595-3000>; e-mail: khramova.iu@yandex.ru

София Андреевна Гейль, студент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-94922668>; e-mail: sofi20939@yandex.ru

Author information:

Olga S. Kruglova, Postgraduate student, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-1041-6088>; e-mail: kruglovaos95@gmail.com

Elena A. Sobko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Head of the Allergology Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>; e-mail: sobko29@mail.ru

Irina V. Demko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; <http://orcid.org/0000-0001-8982-5292>; e-mail: demko64@mail.ru

Angelina Y. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; <https://orcid.org/0000-0001-6896-877X>; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

Uliya A. Khramova, student, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-6595-3000>; e-mail: khramova.iu@yandex.ru

Sophiya A. Geyl, student, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-94922668>; e-mail: sofi20939@yandex.ru

Поступила 20.05.2024
Принята к печати 30.10.2024

Received May 20, 2024
Accepted October 30, 2024

УДК 611.2-018.7(616.2-002-036.12:616-053.2):(616.982.2+616.983)]612.225

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-149-160

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АТИПИЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НА РЕСПИРАТОРНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ: ИНФЕКЦИОННАЯ И ПОСТИНФЕКЦИОННАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ 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. Цель – проанализировать и обобщить имеющиеся на сегодняшнем этапе данные литературы о роли атипичных респираторных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) в развитии гиперреактивности дыхательных путей у детей. В статье представлены основные механизмы, посредством которых *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* могут повреждать клетки респираторного эпителия и способствовать формированию гиперреактивности бронхов. Показано, что повреждение эпителия происходит как напрямую, за счет истощения питательных ресурсов, окислительного стресса и нарушения механизмов восстановления, так и опосредованно, через иммунные механизмы, включая выработку специфических иммуноглобулин Е-антител и дисбаланс цитокинов. Выделены особенности атипичных патогенов, приводящие к развитию тяжелых осложнений: продукция токсина внебольничного респираторного дистресс-синдрома (CARDS TX) *M. pneumoniae*, липополисахарида и белка теплового шока 60 *Ch. pneumoniae*. Отдельный раздел посвящен способности атипичных возбудителей формировать биоплёнку для повышения выживаемости и патогенности. Подчеркнуто, что повреждённый эпителий, в свою очередь, индуцирует продукцию провоспалительных медиаторов, тем самым усугубляя воспаление дыхательных путей и способствуя в ряде случаев формированию бронхиальной гиперреактивности. Раскрытие механизмов повреждающего воздействия атипичных возбудителей на дыхательные пути, по мнению авторов, позволит разработать новые подходы к диагностике, профилактике и лечению респираторных заболеваний у детей.

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, атипичные возбудители, гиперреактивность дыхательных путей у детей, воспаление, цитокиновый дисбаланс.

MECHANISMS OF DAMAGING EFFECTS OF ATYPICAL PATHOGENS ON RESPIRATORY EPITHELIUM: INFECTIOUS AND POST-INFECTIOUS 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. The aim of this review was to analyze and summarize the current literature on the role of atypical respiratory pathogens (*Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*) in the development of airway hyperresponsiveness in children. The article presents the main mechanisms through which *M. pneumoniae* and *Ch. pneumoniae* can damage respiratory epithelial cells and contribute to the formation of bronchial hyperresponsiveness. It is shown that epithelial damage occurs both directly, through the depletion of nutrient resources, oxidative stress, and disruption of repair mechanisms, and indirectly, through immune mechanisms, including the production of specific immunoglobulin E anti-

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. Механизмы повреждающего воздействия атипичных возбудителей на респираторный эпителий: инфекционная и постинфекционная гиперреактивность дыхательных путей у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.149–160. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-149-160

For citation:

Manukyan A.S., Prikhodko A.G. Mechanisms of damaging effects of atypical pathogens on respiratory epithelium: infectious and post-infectious airway hyperresponsiveness in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):149–160 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-149-160

bodies and cytokine imbalance. Key characteristics of atypical pathogens leading to severe complications are highlighted, including: the production of the community-acquired respiratory distress syndrome (CARDS TX) toxin by *M. pneumoniae*, and the production of lipopolysaccharides and heat shock protein 60 (HSP60) by *Ch. pneumoniae*. A separate section is dedicated to the ability of atypical pathogens to form biofilms to enhance survival and pathogenicity. It is emphasized that damaged epithelium, in turn, induces the production of pro-inflammatory mediators, thereby exacerbating airway inflammation and contributing, in some cases, to the development of bronchial hyperresponsiveness. The authors believe that elucidating the mechanisms by which atypical pathogens damage the respiratory tract will facilitate the development of new approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of respiratory diseases in children.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, atypical pathogens, airway hyperresponsiveness in children, inflammation, cytokine imbalance.

Гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП) у детей – это особое состояние, при котором дыхательные пути становятся чрезмерно чувствительными к различным стимулам, что клинически проявляется свистящим дыханием, приступами удушья, кашлем [1]. В формировании ГРДП важную роль играют как эндогенные, так и экзогенные факторы. К эндогенным относятся генетическая предрасположенность и атопия ребенка, которые повышают риск возникновения ГРДП и ее перехода в бронхиальную астму (БА) [1]. Экзогенные факторы, такие как пренатальное воздействие никотиновых и электронных сигарет, пассивное курение ребёнка, нарушения микробиома дыхательных путей при рождении, загрязненный микроклимат и частые респираторные инфекции в раннем возрасте, могут увеличивать вероятность развития ГРДП [1].

Атипичные возбудители - причина формирования гиперреактивности дыхательных путей у детей

Основной причиной гиперреактивности дыхательных путей и обострений БА, как у детей, так и у взрослых служат вирусные инфекции [2]. Однако, немаловажную роль в формировании данных патологий играют атипичные возбудители. Они могут вызывать рецидивирующий бронхообструктивный синдром и инициировать развитие БА как у детей с атопической предрасположенностью, так и без таковой [3].

Несмотря на отсутствие официального или универсального определения, к атипичным патогенам обычно относят внутриклеточных бактерий, которые не выявляются при стандартном посеве мокроты и обладают повышенной устойчивостью к антибиотикам, подавляющим синтез компонентов клеточной стенки, таким как β -лактамы [4]. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* способны вызывать не только острые респираторные инфекции, но и длительные воспалительные реакции, приводящие к повреждению респираторного эпителия и формированию хронической бронхиальной гиперреактивности [5]. По данным ряда авторов, после перенесенной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*, число случаев появления рекуррентного свистящего дыхания, связанного с бронхообструкцией и ГРДП у детей, колеблется приблизительно в пределах 13-20% [6]. Однако, частота выявления и тяжесть бронхиальной обструкции варьируются в зависимости от индивиду-

альных особенностей ребёнка [3, 6], региона и конкретных условий, поэтому важно учитывать и клинические характеристики конкретной популяции.

M. pneumoniae в настоящее время признана самым маленьким прокариотическим микроорганизмом (2-5 мкм), способным самостоятельно выживать без клетки-хозяина [3], и одновременно служить ведущим этиологическим агентом, ответственным за внебольничную пневмонию (ВП) у детей [3, 7]. Во всем мире эпидемии пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, возникают с интервалом в 3-7 лет, составляя более 40% случаев ВП у детей в годы эпидемии [7]. *M. pneumoniae* поражает как детей дошкольного и школьного возраста, так и детей раннего возраста, при этом все чаще регистрируются случаи рефрактерной пневмонии, наблюдаются мультисистемные осложнения [8]. *Ch. pneumoniae* является распространенным облигатным внутриклеточным возбудителем респираторных инфекций, которые в большинстве случаев протекают бессимптомно или в легкой форме, но в 30% случаев могут вызывать тяжелые заболевания, включая ВП с нетипичными симптомами [9]. Обе бактерии, обладают атипичной клеточной структурой, имеют способность проникать в клетки респираторного эпителия и альвеолярные макрофаги, вызывать воспалительные реакции и гиперреактивность дыхательных путей в результате прямого и иммуноопосредованного повреждения [10-13].

Учитывая эти аспекты, в настоящее время подробно изучаются механизмы, которыми *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* повреждают клетки респираторного эпителия [14, 15].

Прямое повреждение клеток респираторного эпителия атипичными возбудителями

Прямое повреждение клеток респираторного эпителия возникает вследствие долгого внутриклеточного нахождения возбудителей, истощения питательных веществ, окислительного стресса, бактериальных токсинов, формирования биоплёнок, повышения межклеточной проницаемости, нарушения механизмов восстановления эпителия и индукции апоптоза [10, 13]. Во время цикла паразитизма обе бактерии поглощают питательные вещества из эпителиальных клеток дыхательных путей и выделяют перекись водорода (H_2O_2), супероксидные ($O_2^{\cdot-}$) и гидроксильные (ОН \cdot) радикалы

[16, 17]. Эти вещества и эндогенные активные формы кислорода, вырабатываемые эпителиоцитами, являются важными компонентами защитного противомикробного механизма организма, способного уничтожать данных возбудителей [18]. Однако, избыточное образование этих веществ может привести к повреждению эпителиоцитов и окружающих тканей из-за их высокой реакционной способности. В результате, возникает окислительный стресс в эпителиальных клетках дыхательных путей [18]. Такое повреждение в итоге инициирует необратимые изменения эпителиоцитов, включая потерю ресничек, вакуолярную дегенерацию, повреждение ДНК, уменьшение потребления кислорода [18, 19]. Данные процессы способствуют снижению функциональности ткани, нарушению её защитных и очищающих функций, а, следовательно, ухудшению проходимости дыхательных путей и десатурации [18]. Более того, свободные радикалы запускают выработку каскада провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 6, IL-8, фактор некроза опухоли (TNF) α и других [11]. Эти цитокины модулируют иммунные механизмы Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го типов, что сопровождается усилением воспалительной реакции [11, 20]. Участие свободных радикалов и цитокинов в регуляции бронхиальной реактивности играет важную роль в патогенезе бронхиальной астмы и других заболеваний дыхательной системы [20].

Иммуноопосредованное повреждение респираторного эпителия атипичными возбудителями

Атипичные возбудители способны вызвать иммуноопосредованное повреждение клеток респираторного эпителия. Оно возникает в результате выработки патоген-специфических антител – иммуноглобулина (Ig) E и цитокинового дисбаланса [21, 22]. Обе бактерии способны продуцировать IgE как у детей с атопией, так и без нее [21, 22]. Более того, у ряда больных с *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* формируется БА независимо от наличия предшествующей атопии [3, 21, 23, 24].

Факторы патогенности *M. pneumoniae*

M. pneumoniae индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов в респираторном эпителии, включая IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, TNF- α и трансформирующий фактор роста (TGF) β [5, 25, 26]. Их чрезмерное высвобождение приводит к индукции воспаления вследствие повреждения эпителия дыхательных путей, активации и рекрутирования в очаг эозинофилов и нейтрофилов, стимуляции гиперсекреции слизи, отеку стенок дыхательных путей [25, 26]. В совокупности эти процессы способствуют повышению чувствительности рецепторов бронхов с формированием ГРДП.

Кроме того, *M. pneumoniae* продуцирует цитоток-

сические молекулы, например, экзотоксин внебольничного респираторного дистресс-синдрома (CARDS TX) [27], который обладает высокой патогенностью, приводя к развитию тяжёлой пневмонии, острому респираторному дистресс-синдрому и внелегочным проявлениям инфекции у детей и взрослых [28]. Данный экзотоксин считается главным фактором патогенеза инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* [28]. Механизм его действия заключается в способности повреждать клетки респираторного эпителия, опосредуя воспалительную реакцию и апоптоз [27]. На животных моделях было продемонстрировано, что CARDS TX вызывает 30-кратное увеличение экспрессии цитокинов Th-2 типа – IL-4 и IL-13, 70-80-кратное увеличение экспрессии хемокиновых лигандов CCL (C-C Motif Chemokine Ligand) 17 и CCL22, приводя к смешанному клеточному воспалению с мощной эозинофилией, накоплению Т- и В-лимфоцитов, метаплазии слизистой оболочки [29]. Воспалительные реакции коррелируют с токсин-зависимым увеличением ГРДП, ухудшением проходимости бронхов и нарушением легочной комплаентности [29]. Однако, продолжительность такого воспалительного повреждения не ясна [29]. Так, было показано, что у детей после перенесённого бронхолита, вызванного *M. pneumoniae*, восстановление проходимости мелких дыхательных путей происходит намного медленнее вследствие более серьёзного их повреждения [30]. На мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки у этих детей отмечается гипертрофия бронхиальной стенки, признаки «дерева в почке», пятнистые центрилобулярные узелки и нарушения легочной вентиляции [30]. По мнению ряда авторов, инфекционный бронхолит, вызванный *M. pneumoniae*, и ухудшение проходимости дистальных бронхов являются факторами риска неблагоприятного прогноза развития ГРДП [31].

Факторы патогенности *Ch. pneumoniae*

Что касается *Ch. pneumoniae*, эта бактерия не вырабатывает экзо- или эндотоксины в классическом понимании этих терминов. Однако в клеточной стенке и цитоплазме патогена находятся липополисахарид (LPS) и белок теплового шока 60 (HSP60), которые играют ключевую роль в вирулентности *Ch. pneumoniae* [32]. LPS и HSP60 высвобождаются из клеточной стенки и цитоплазмы *Ch. pneumoniae* при репликации бактерий, повреждении или гибели инфицированных клеток, а также во время естественного высвобождения хламидий из клеток-хозяев в процессе завершения их жизненного цикла [32]. LPS *Ch. pneumoniae* усиливает поглощение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижает выведение холестерина в моноцитах или макрофагах [33]. Kalayoglu M.V. и Byrne G.I. продемонстрировали, что LPS *Ch. pneumoniae* индуцирует не только окисление ЛПНП, но и трансформацию человеческих мононуклеарных фагоцитов в пенные клетки [33, 34]. HSP60 *Ch. pneumoniae* является высо-

коконсервативным стрессовым белком с широкой перекрестной реактивностью [35]. Он способствует окислению ЛПНП и активации макрофагов, вызывая высвобождение TNF- α и матриксных металлопротеиназ [36]. Таким образом, LPS и HSP60 могут напрямую повреждать инфицированные эпителиальные клетки, нарушая их барьерную функцию.

Ch. pneumoniae индуцирует выработку цитокинов в дыхательных путях, включая IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , интерферон (IFN) γ [11]. Они стимулирует приток и активацию нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов в дыхательные пути, что приводит к воспалению и нарушению барьерной функции респираторного эпителия [11]. Более того, провоспалительные цитокины могут влиять на экспрессию и активность рецепторов, вовлеченных в регуляцию тонуса гладкой мускулатуры бронхов [11], способствуя повышению чувствительности дыхательных путей к бронхоконстрикторным стимулам.

IFN- γ играет важную роль в активации клеточного иммунитета и ингибировании репликации *Ch. pneumoniae* [37]. IFN- γ активирует индоламин-2,3-диоксигеназу, которая катализирует превращение триптофана в кинуренин, вызывая дефицит триптофана в очаге инфекции [37]. Триптофан является важным компонентом для жизненного цикла хламидий [37, 38]. В ответ на этот стресс хламидии уплотняются, уменьшаются в размерах и превращаются в элементарные тельца, остающиеся в жизнеспособном состоянии, вплоть до 6 месяцев [39–41]. Эти персистентные формы *Ch. pneumoniae* устойчивы к иммунному ответу хозяина и антибиотикотерапии [41]. Кроме того, IFN- γ -индуцированная персистенция *Ch. pneumoniae* может приводить к структурным изменениям в дыхательных путях, включая утолщение стенок бронхов и гиперплазию бокаловидных клеток, увеличивающим вероятность формирования бронхиальной гиперреактивности [42]. При снижении уровня IFN- γ или восстановлении доступности триптофана *Ch. pneumoniae* способна реактивироваться и возобновить репликацию [37]. Таким образом, имеющиеся данные указывают на то, что IFN- γ -индуцированная персистенция *Ch. pneumoniae* с интенсивной продукцией провоспалительных цитокинов, повреждение респираторного эпителия и гипертрофия секреторных клеток способствуют развитию гиперчувствительности дыхательных путей [42]. Однако для более точного понимания этой взаимосвязи требуются дальнейшие исследования.

В дополнение, стоит отметить, что неправильный выбор антибактериальных препаратов, таких как пенициллины, также могут повлечь персистенцию *Ch. pneumoniae* [43]. Механизмы, лежащие в основе пенициллин-индуцированной персистенции, включают изменения в экспрессии генов, контролирующих жизненный цикл *Ch. pneumoniae*, переводя их в метаболически неактивную форму [44]. Следует подчеркнуть, что пенициллины нарушают морфологию *Ch.*

pneumoniae, в частности, способны приводить к образованию аномальных включений, характерных для персистентного состояния [44]. После прекращения воздействия пенициллина инфекционность *Ch. pneumoniae* восстанавливается [45]. Персистенцию *Ch. pneumoniae* вызывают и другие факторы, такие как дефицит питательных веществ (железа, аминокислот, глюкозы), тепловой шок, компоненты сигаретного дыма, воздействие аденозина, заражение хламидиофагами, коинфекция с вирусом простого герпеса [43].

Формирование биоплёнок *M. pneumoniae*

Помимо описанных выше повреждающих механизмов следует обратить внимание на то, что, несмотря на относительно маленький геном и отсутствие клеточной стенки, *M. pneumoniae* способна образовывать биоплёнки. Данное обстоятельство было показано *in vitro* на иммортализованной линии клеток бронхиального эпителия человека BEAS-2B [46]. Биоплёнки играют важную роль в защите и выживаемости бактерий, делая их более устойчивыми к воздействию антибиотиков и компонентов комплимента [47]. Архитектура биоплёнки *M. pneumoniae* в основном состоит из экстрацеллюлярных полисахаридов, экстрацеллюлярной ДНК, белков и прочих биополимеров [32]. Слой полисахаридов обеспечивает структурную поддержку и адгезию [48]. Белки, входящие в состав биоплёнок, выполняют различные функции, включая защиту от антибиотиков, взаимодействие с клетками макроорганизма и участие в обмене генетической информацией [49]. Экстрацеллюлярная ДНК в составе биоплёнки способствуют генетическим мутациям и горизонтальной передаче генов, что позволяет адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды [50]. Известно, что уровни CARDS TX и ферментативная активность, связанная с выработкой сероводорода и перекиси водорода, повышаются во время раннего образования биоплёнки [47]. Эти цитотоксические молекулы стимулируют усиление воспалительной реакции в дыхательных путях и разрушение клеток респираторного эпителия, о чём указано выше [47]. В свою очередь, повреждение эпителиальных клеток приводит к снижению их защитных функций, увеличению проницаемости для инфекций и изменению работы бронхиальной системы в целом [47, 49]. Регуляция продукции факторов вирулентности во время развития биоплёнок сложна и ещё не до конца изучена [47, 49]. Таким образом, *M. pneumoniae* образует прочные биоплёнки, которые не только увеличивают выживаемость и патогенность этого микроорганизма, но также продуцируют цитотоксические молекулы. Это формирует длительный воспалительный ответ вследствие повреждения клеток респираторного эпителия и персистенции инфекции с вероятностью развития ГРДП.

Формирование биоплёнок *Ch. pneumoniae*

Сведений о способности *Ch. pneumoniae* формиро-

вать биоплёнки немного. Протеин Pmp21 (polymorphic membrane protein 21), также известный как PmpD, является самым длинным из 21 полиморфных мембранных белков, экспрессируемых *Ch. pneumoniae* [51]. Pmp21 состоит из N-концевой (N-pmpD), средней (M-pmpD) и C-концевой частей (C-pmpD) [51]. Причем N-PmpD перемещается на поверхность бактерий и действует как адгезин [51]. Luczak с соавторами показали, что белок Pmp21 играет важную роль в прикреплении бактерии к эпителиальным клеткам. Он образует олигомерные комплексы, которые обладают повышенными адгезивными свойствами по сравнению с мономерной формой [52]. Образование олигомеров Pmp21 может содействовать прикреплению *Ch. pneumoniae* к поверхностям и формированию биоплёнок [52]. Предполагают, что возможность Pmp21 формировать олигомеры является важным механизмом, который позволяет *Ch. pneumoniae* эффективно колонизировать организм хозяина и вызывать персистентную инфекцию [52]. Более того, N-PmpD может активировать передачу сигналов Toll-подобного рецептора 2, фактора миелоидной дифференцировки 88 (MYD88) и ядерного фактора κ B (NF- κ B) транскрипции, приводя к поляризации Th2 макрофагов, повышению регуляции различных цитокинов и хемокинов, участвующих в формировании бронхоторных реакций, включая IL-8, IL-6, IL-10, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) [53].

Взаимодействие альвеолярных макрофагов и эпителиальных клеток при инфекции, вызванной атипичными возбудителями

Альвеолярные эпителиальные клетки (АЭК) II типа участвуют в иммунном ответе и поддержании легочного гомеостаза [11, 54]. После попадания атипичной инфекции в дыхательные пути, альвеолоциты взаимодействуют с возбудителями через адгезионные молекулы, индуцируя выработку TGF- β и экзосом с микроРНК, которые активируют альвеолярные макрофаги (АМ) для элиминации патогена [55]. АМ являются ключевыми клетками-сенсорами атипичных патогенов в легких, обладающими способностью к фагоцитозу и секреции различных цитокинов [55]. Распознавание патогена происходит через паттерн-распознающие рецепторы на поверхности АЭК II типа и АМ [56, 57]. Это приводит к активации сигнальных путей, включающих NF- κ B, IFN, инфламасомы, вызывая продукцию про- и противовоспалительных цитокинов и привлечение нейтрофилов [56, 57].

АЭК II типа и АМ также могут обмениваться сигналами с помощью цитокинов для регулирования иммунной защиты лёгких и удаления патогенов [58]. АЭК II типа секретируют простагландин E2 и IL-10, которые стимулируют АМ к секреции SOCS-белков (suppressor of cytokine signalling), ингибирующих воспалительные сигнальные пути [58]. Однако при тяжелой атипичной инфекции секреция IL-10 АЭК II типа снижается, что

приводит к усилению воспалительного ответа в легких [59]. Известно, *M. pneumoniae* может проникать в АМ и ингибировать их противомикробный иммунитет, снижая секрецию TNF- α и IL-12 [12]. Также *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* индуцируют продукцию IL-1 β в АМ [12, 15], что увеличивает секрецию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора АЭК II типа, усиливая воспаление [12]. В ответ, АМ секретируют IL-23 [60], который стимулирует CD4+ Т-клетки к продукции IL-22, защищающего эпителиальный барьер [61]. Атипичные патогены также способны нарушить взаимодействие между АЭК II типа и АМ посредством экзосом, содержащих поврежденные митохондриальные ДНК, ослабляя иммунную защиту и активируя митохондриальный путь апоптоза [12, 15].

Участие эпителиальных медиаторов в воспалении, вызванном атипичными возбудителями

Попутно следует отметить, что поврежденный респираторный эпителий, помимо вышеупомянутых цитокинов и факторов роста может секретировать цитокины-цитотоксины (TNF- β), цитокины-алармины (тимический стромальный лимфопоэтин, IL-33, IL-25) и другие медиаторы эпителиального происхождения, выработка которых усиливает тяжесть воспаления, повреждение дыхательных путей [62]. Алармины не только сигнализируют об опасности, но и выполняют более сложные функции, участвуя в регуляции иммунного ответа [62]. Они рекрутируют воспалительные клетки главным образом за счет активации цитокинов Th2 из различных эффекторных клеток [62, 63], которые опосредуют бронхоспазм, гиперпродукцию слизи и повышенную чувствительность дыхательных путей, тем самым формируя фенотип астмы [64].

Заключение

M. pneumoniae и *Ch. pneumoniae* являются уникальными бактериальными патогенами, обладающими способностью наносить значительный ущерб респираторному эпителию. Повреждение эпителия происходит как напрямую, за счет истощения питательных ресурсов, окислительного стресса и нарушения механизмов восстановления, так и опосредованно, через иммунные механизмы, включая выработку специфических IgE-антител и дисбаланс цитокинов. *M. pneumoniae* продуцирует высокотоксичный CARD6 TX, приводя к развитию тяжелых осложнений. *Ch. pneumoniae* не выделяет экзотоксины, но ее клеточные компоненты (LPS, HSP60) также повреждают эпителий. Более того, оба патогена способны образовывать биоплёнки, что повышает их выживаемость и патогенность. Поврежденный эпителий, в свою очередь, индуцирует продукцию провоспалительных медиаторов, тем самым ещё больше усугубляя воспаление дыхательных путей и способствуя в ряде случаев появлению бронхиальной гиперреактивности.

Иммунный ответ на атипичные инфекции представляет собой сложный и деликатный процесс. С одной стороны, цитокины и медиаторы воспаления регулируют иммунный ответ, помогая организму справиться с инфекцией. С другой стороны, их чрезмерная секреция может приводить к повреждению тканей и развитию ряда патологических изменений в легких [11, 12, 15, 62, 63], включая рекуррентную пневмонию, рецидивирующий бронхообструктивный синдром, сопровождающийся ГРДП, как в острой фазе, так и после инфицирования [13, 21, 64].

Раскрытие механизмов повреждающего воздействия атипичных возбудителей на дыхательные пути

позволит разработать новые подходы к диагностике, профилактике и лечению 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. Reinsberg M., Siebert S., Dreher C., Bogs T., Ganschow R., Yavuz S.T. Predictors of airway hyperresponsiveness in symptomatic children with normal spirometry and suspicious of possible asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2022. Vol.183, Iss.5. P.517–525. <https://doi.org/10.1159/000520670>
2. Atwell J., Chico M., Vaca M., Arévalo-Cortés 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>
3. Liu X., Wang Y., Chen C., Liu K. *Mycoplasma pneumoniae* infection and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis // *Microb. Pathog.* 2021. Vol.155. Article number:104893. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104893>
4. Garin N., Marti C., Lami A.S., Prendki V. Atypical pathogens in adult community-acquired pneumonia and implications for empiric antibiotic treatment: a narrative review // *Microorganisms.* 2022. Vol.10, Iss.12. Article number:2326. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122326>
5. Shim J.Y. Current perspectives on atypical pneumonia in children // *Clin. Exp. Pediatr.* 2020. Vol.63, Iss.12. P.469–476. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.00360>
6. Biscardi S., Lorrot M., Marc E., Moulin F., Boutonnat-Faucher B., Heilbronner C., Iniguez J., Chaussain M., Nicand E., Raymond J., Gendrel D. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children // *Clin. Infect. Diseases.* 2004. Vol.3, Iss.10. P.1341–1346. <https://doi.org/10.1086/392498>
7. Song Z., Jia G., Luo G., Han C., Zhang B., Wang X. Global research trends of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a bibliometric analysis // *Front. Pediatr.* 2023. Vol.11. Article number:1306234. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1306234>
8. Tong L., Huang S., Zheng C., Zhang Y., Chen Z. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management // *J. Clin. Med.* 2022. Vol.11, Iss.10. Article number:2824. <https://doi.org/10.3390/jcm11102824>
9. Hahn D.L., Azenabor A.A., Beatty W.L., Byrne G.I. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen // *Front. Biosci.* 2002. Vol.7. P.e66–e76. <https://doi.org/10.2741/hahn>
10. Behar S. M., Briken V. Apoptosis inhibition by intracellular bacteria and its consequence on host immunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2019. Vol.60. P.103–110. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.05.007>
11. Xiang W., Yu N., Lei A., Li X., Tan S., Huang L., Zhou Z. Insights into host cell cytokines in chlamydia infection // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:639834. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639834>
12. Xue Y., Wang M., Han H. Interaction between alveolar macrophages and epithelial cells during *Mycoplasma pneumoniae* infection // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2023. Vol.13. Article number:1052020. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1052020>
13. Yiwen C., Yueyue W., Lianmei Q., Cuiming Z., Xiaoxing Y. Infection strategies of mycoplasmas: unraveling the panoply of virulence factors // *Virulence.* 2021. Vol.12. P.788–817. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1889813>
14. Georgakopoulou V.E., Lempesis I.G., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D.A. Exploring the pathogenetic mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* (Review) // *Exp. Ther. Med.* 2024. Vol.28, Iss.1. Article number:271. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12559>
15. Shimada K., Crother T.R., Arditi M. Innate immune responses to Chlamydia pneumoniae infection: role of TLRs, NLRs, and the inflammasome // *Microbes Infect.* 2012. Vol.14, Iss.14. P.1301–1307. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.08.004>
16. Sun G., Xu X., Wang Y., Shen X., Chen Z., Yang S. *Mycoplasma pneumoniae* infection induces reactive oxygen

species and DNA damage in A549 human lung carcinoma cells // *Infect. Immun.* 2008. Vol.76, Iss.10. P.4405–4413. <https://doi.org/10.1128/IAI.00575-08>

17. Kälvegren H., Bylin H., Leanderson P., Richter A., Grenegård M., Bengtsson T. Chlamydia pneumoniae induces nitric oxide synthase and lipoxygenase-dependent production of reactive oxygen species in platelets. Effects on oxidation of low density lipoproteins // *Thromb. Haemost.* 2005. Vol.94, Iss.2. P.327–335. <https://doi.org/10.1160/TH04-06-0360>

18. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // *Пульмонология.* 2012. Т.22, №1. С.5–10. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

19. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.9. Article number:4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>

20. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // *Antioxid. Redox. Signal.* 2014. Vol.20, Iss.7. P.1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>

21. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Huang Y., Klein E., Norowitz Y.M., Hammerschlag M.R., Joks R., Kohlhoff S. Chlamydia pneumoniae immunoglobulin E antibody levels in patients with asthma compared with non-asthma // *Heliyon.* 2020. Vol.6, Iss.2. Article number:e03512. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03512>

22. Ye Q., Mao J., Shu Q., Shang S. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018. Vol.121, Iss.1. P.90–97. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.014>

23. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma // *Clin. Chest Med.* 2000. Vol.21, Iss.2. P.301–313. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70268-9](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70268-9)

24. Hahn D.L. Chlamydia pneumoniae and chronic asthma: updated systematic review and meta-analysis of population attributable risk // *PLoS One.* 2021. Vol.16, Iss.4. Article number:e0250034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250034>

25. Jiang Y., Bao C., Zhao X., Chen Y., Song Y., Xiao Z. Intestinal bacteria flora changes in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with or without wheezing // *Sci. Rep.* 2022. Vol.12, Iss.1. Article number:5683. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09700-0>

26. Wang H., Zhang Z., Zhao C., Peng Y., Song W., Xu W., Wen X., Liu J., Yang H., Shi R., Zhao S. Serum IL-17A and IL-6 in paediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: implications for different endotypes // *Emerg. Microbes Infect.* 2024. Vol.13, Iss.1. Article number:2324078. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2324078>

27. Su X., You X., Luo H., Liang K., Chen L., Tian W., Ye Z., He J. Community-acquired respiratory distress syndrome toxin: unique exotoxin for *M. pneumoniae* // *Front. Microbiol.* 2021. Vol.12. Article number:766591. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.766591>

28. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandrangi L., Baseman J.B., Kannan T.R. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, Iss.1. Article number:11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>

29. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.G., Winter V.T., Chaparro A., Principe M.F.R., Kannan T.R., Baseman J.B., Dube P.H. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012. Vol.46, Iss.6. P.815–822. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0135OC>

30. Leng J., Yang Z., Wang W. Diagnosis and prognostic analysis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children based on high-resolution computed tomography // *Contrast Media Mol. Imaging.* 2022. Vol.2022. Article number:1985531. <https://doi.org/10.1155/2022/1985531>

31. Jung J.H., Kim G.E., Min I.K., Jang H., Kim S.Y., Kim M.J., Kim Y.H., Shin H.J., Yoon H., Sohn M.H., Lee M. Prediction of postinfectious bronchiolitis obliterans prognosis in children // *Pediatr. Pulmonol.* 2021. Vol.56, Iss.5. P.1069–1076. <https://doi.org/10.1002/ppul.25220>

32. Ngeh J., Anand V., Gupta S. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis – what we know and what we don't // *Clin. Microbiol. Infect.* 2002. Vol.8, Iss.1. P.2–13. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00382.x>

33. Byrne G.I., Kalayoglu M.V. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: links to the disease process // *Am. Heart J.* 1999. Vol.138. P.S488–S490. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70282-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70282-6)

34. Kalayoglu M.V., Byrne G.I. Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae // *J. Infect. Dis.* 1988. Vol.177, Iss.3. P.725–729. <https://doi.org/10.1086/514241>

35. Kalayoglu M.V., Hoerneman B., LaVerda D., Morrison S.G., Morrison P.P., Byrne B.I. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by Chlamydia pneumoniae // *J. Infect. Dis.* 1999. Vol.180, Iss.3. P.780–790. <https://doi.org/10.1086/314931>

36. Sasu S., LaVerda D., Qureshi N., Golenbock D.T., Beasley D. Chlamydia pneumoniae and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation // *Circulation Res.* 2001. Vol.89. P.244–250. <https://doi.org/10.1161/hh1501.094184>

37. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN-gamma): exploring its implications in infectious diseases // *Biomol. Concepts.* 2018. Vol.9, Iss.1. P.64–79. <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007>

38. Huston W.M., Barker C.J., Chacko A., Timms P. Evolution to a chronic disease niche correlates with increased sensitivity to tryptophan availability for the obligate intracellular bacterium *Chlamydia pneumoniae* // *J. Bacteriol.* 2014. Vol.196, Iss.11. P.1915–1924. <https://doi.org/10.1128/JB.01476-14>
39. Mannonen L., Kamping E., Penttilä T., Puolakkainen M. IFN-gamma induced persistent *Chlamydia pneumoniae* infection in HL and mono mac 6 cells: characterization by real-time quantitative PCR and culture // *Microb. Pathog.* 2004. Vol.36, Iss.1. P.41–50. <https://doi.org/10.2147/JBM.S303275>
40. Eickhoff M., Thalmann J., Hess S., Martin M., Laue T., Kruppa J., Brandes G., Klos A. Host cell responses to *Chlamydia pneumoniae* in gamma interferon-induced persistence overlap those of productive infection and are linked to genes involved in apoptosis, cell cycle, and metabolism // *Infect. Immun.* 2007. Vol.75, Iss.6. P.2853–2863. <https://doi.org/10.1128/IAI.01045-06>
41. Riffaud C.M., Rucks T.A., Ouellette S.P. Persistence of obligate intracellular pathogens: alternative strategies to overcome host-specific stresses // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023. Vol.13. Article number:1185571. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1185571>
42. Blasi F., Aliberti S., Allegra L., Piatti G., Tarsia P., Ossewaarde J.M., Verweij V., Nijkamp F.P., Folkerts G. *Chlamydia pneumoniae* induces a sustained airway hyperresponsiveness and inflammation in mice // *Respir. Res.* 2007. Vol.8, Iss.1. Article number:83. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-83>
43. Panzetta M.E., Valdivia R.H., Saka H.A. *Chlamydia* persistence: a survival strategy to evade antimicrobial effects *in-vitro* and *in-vivo* // *Front. Microbiol.* 2018. Vol.9. Article number:3101. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03101>
44. Gieffers J., Durling L., Ouellette S.P., Rupp J., Maass M., Byrne G.I., Caldwell H. D. Genotypic differences in the *Chlamydia pneumoniae* tyrP locus related to vascular tropism and pathogenicity // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol.188, Iss.8. P.1085–1093. <https://doi.org/10.1086/378692>
45. Chacko A., Beagley K.W., Timms P., Huston W.M. Human *Chlamydia pneumoniae* isolates demonstrate ability to recover infectivity following penicillin treatment whereas animal isolates do not // *FEMS Microbiol. Lett.* 2015. Vol.362, Iss.6. Article number:fnv015. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv015>
46. Feng M., Burgess A.C., Cuellar R.R., Schwab N.R., Balish M.F. Modelling persistent *Mycoplasma pneumoniae* biofilm infections in a submerged BEAS-2B bronchial epithelial tissue culture model // *J. Med. Microbiol.* 2021. Vol.70, Iss.1. Article number:001266 <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001266>
47. Feng M., Schaff A.C., Balish M.F. *Mycoplasma pneumoniae* biofilms grown *in vitro*: traits associated with persistence and cytotoxicity // *Microbiology (Reading)*. 2020. Vol.166, Iss.7. P.629–640. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000928>
48. Vu B., Chen M., Crawford R.J., Ivanova E.P. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation // *Molecules*. 2009. Vol.14. P.2535–2554. <https://doi.org/10.3390/molecules14072535>
49. Feng M., Schaff A.S., Cuadra Aruguete S.A., Riggs H.E., Distelhorst S.L., Balish M.F. Development of *Mycoplasma pneumoniae* biofilms *in vitro* and the limited role of motility // *International Journal of Medical Microbiology*. 2018. Vol.308, Iss.3. P.324–334. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.01.007>
50. Citti C., Dordet-Frisoni E., Nouvel L.X., Kuo C.H., Baranowski E. Horizontal gene transfers in mycoplasmas (Mollicutes) // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2018. Vol.29. P.3–22. <https://doi.org/10.21775/cimb.029.003>
51. Wehrl W., Brinkmann V., Jungblut P.R., Meyer T.F., Szczepek A.J. From the inside out-processing of the *Chlamydia* autotransporter PmpD and its role in bacterial adhesion and activation of human host cells // *Mol. Microbiol.* 2004. Vol.51, Iss.2. P.319–334. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03838.x>
52. Luczak S.E.T., Smits S.H.J., Decker C., Nagel-Steger L., Schmitt L., Hegemann J.H. The *Chlamydia pneumoniae* adhesin Pmp21 forms oligomers with adhesive properties // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol.291, Iss.43. P.22806–22818. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.728915>
53. Jury B., Fleming C., Huston W.M., Luu L.D.W. Molecular pathogenesis of *Chlamydia trachomatis* // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023. Vol.13. Article number:1281823. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1281823>
54. Guillot L., Nathan N., Tabary O., Thouvenin G., Le Rouzic P., Corvol H., Amselem S., Clement A. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013. Vol.45, Iss.11. P.2568–2573. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.08.009>
55. Allard B., Panariti A., Martin J.G. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number:1777. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01777>
56. Zhang P., Summer W.R., Bagby G.J., Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense // *Immunol. Rev.* 2000. Vol.173. P.39–51. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2000.917306.x>
57. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.J.C. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell*. 2006. Vol.124, Iss.4. P.783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
58. Bourdonnay E., Zaslona Z., Penke L.R.K., Speth J.M., Schneider D.J., Przybranowski S., Swanson J.A., Mancuso P., Freeman C.F., Curtis J.L., Peters-Golden M. Transcellular delivery of vesicular SOCS proteins from macrophages to epithelial cells blunts inflammatory signaling // *J. Exp. Med.* 2015. Vol.212, Iss.5. P.729–742. <https://doi.org/10.1084/jem.20141675>

59. Ding S., Wang X., Chen W., Fang Y., Liu B., Liu Y., Fei G., Wang L. Decreased interleukin-10 responses in children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia // *PloS One*. 2016. Vol.11, Iss.1. Article number:e0146397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146397>
60. Wu Q., Martin R.J., Rino J.G., Breed R., Torres R.M., Chu H.W. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection // *Microbes Infect*. 2007. Vol.9, Iss.1. P.78–86. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.10.012>
61. Hoegl S., Bachmann M., Scheiermann P., Goren I., Hofstetter C., Pfeilschifter J., Zwissler B., Muhl H. Protective properties of inhaled IL-22 in a model of ventilator-induced lung injury // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2011. Vol.44, Iss.3. P.369–376. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0440OC>
62. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm // *J. Clin. Invest*. 2019. Vol.129, Iss.4. P.1441–1451. <https://doi.org/10.1172/JCI124606>
63. 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>
64. 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>

REFERENCES

1. Reinsberg M., Siebert S., Dreher C., Bogs T., Ganschow R., Yavuz S.T. Predictors of airway hyperresponsiveness in symptomatic children with normal spirometry and suspicious of possible asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2022; 183(5):517–525. <https://doi.org/10.1159/000520670>
2. 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>
3. Liu X., Wang Y., Chen C., Liu K. *Mycoplasma pneumoniae* infection and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog*. 2021; 155:104893. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104893>
4. Garin N., Marti C., Lami A.S., Prendki V. Atypical pathogens in adult community-acquired pneumonia and implications for empiric antibiotic treatment: a narrative review. *Microorganisms* 2022; 10(12):2326. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122326>
5. Shim J.Y. Current perspectives on atypical pneumonia in children. *Clin. Exp. Pediatr*. 2020; 63(12):469–476. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.00360>
6. Biscardi S., Lorrrot M., Marc E., Moulin F., Boutonnat-Faucher B., Heilbronner C., Iniguez J., Chaussain M., Nicand E., Raymond J., Gendrel D. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin. Infect. Diseases* 2004; 3(10):1341–1346. <https://doi.org/10.1086/392498>
7. Song Z., Jia G., Luo G., Han C., Zhang B., Wang X. Global research trends of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a bibliometric analysis. *Front. Pediatr*. 2023; 11:1306234. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1306234>
8. Tong L., Huang S., Zheng C., Zhang Y., Chen Z. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management. *J. Clin. Med*. 2022; 11(10):2824. <https://doi.org/10.3390/jcm11102824>
9. Hahn D.L., Azenabor A.A., Beatty W.L., Byrne G.I. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen. *Front. Biosci*. 2002; 7:e66–76. <https://doi.org/10.2741/hahn>
10. Behar S.M., Briken V. Apoptosis inhibition by intracellular bacteria and its consequence on host immunity. *Curr. Opin. Immunol*. 2019; 60:103–110. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.05.007>
11. Xiang W., Yu N., Lei A., Li X., Tan S., Huang L., Zhou Z. Insights into host cell cytokines in chlamydia infection. *Front. Immunol*. 2021; 12:639834. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639834>
12. Xue Y., Wang M., Han H. Interaction between alveolar macrophages and epithelial cells during *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2023; 13:1052020. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1052020>
13. Yiwen C., Yueyue W., Lianmei Q., Cuiming Z., Xiaoxing Y. Infection strategies of mycoplasmas: unraveling the panoply of virulence factors. *Virulence* 2021; 12:788–817. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1889813>
14. Georgakopoulou V.E., Lempesis I.G., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D.A. Exploring the pathogenetic mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* (Review). *Exp. Ther. Med*. 2024; 28(1):271. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12559>
15. Shimada K., Crother T.R., Arditi M. Innate immune responses to Chlamydia pneumoniae infection: role of TLRs, NLRs, and the inflammasome. *Microbes Infect*. 2012; 14(14):1301–1307. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.08.004>
16. Sun G., Xu X., Wang Y., Shen X., Chen Z., Yang S. *Mycoplasma pneumoniae* infection induces reactive oxygen species and DNA damage in a549 human lung carcinoma cells. *Infect. Immun*. 2008; 76(10):4405–4413. <https://doi.org/10.1128/IAI.00575-08>
17. Kälvegren H., Bylin H., Leanderson P., Richter A., Grenegård M., Bengtsson T. Chlamydia pneumoniae induces nitric oxide synthase and lipoxigenase-dependent production of reactive oxygen species in platelets. Effects on oxidation

of low density lipoproteins. *Thromb. Haemost.* 2005; 94(2):327–335. <https://doi.org/10.1160/TH04-06-0360>

18. Soodaeva S.K. [Free radical mechanisms of injury in respiratory disease]. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal* 2012; 22(1):5–10 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

19. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9):4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>

20. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox. Signal.* 2014; 20(7):1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>

21. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Huang Y., Klein E., Norowitz Y.M., Hammerschlag M.R., Joks R., Kohlhoff S. Chlamydia pneumoniae immunoglobulin E antibody levels in patients with asthma compared with non-asthma. *Heliyon* 2020; 6(2):e03512. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03512>

22. Ye Q., Mao J., Shu Q., Shang S. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121(1):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.014>

23. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin. Chest Med.* 2000; 21(2):301–313. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70268-9](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70268-9)

24. Hahn D.L. Chlamydia pneumoniae and chronic asthma: updated systematic review and meta-analysis of population attributable risk. *PLoS One* 2021; 16(4):e0250034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250034>

25. Jiang Y., Bao C., Zhao X., Chen Y., Song Y., Xiao Z. Intestinal bacteria flora changes in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with or without wheezing. *Sci. Rep.* 2022; 12(1):5683. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09700-0>

26. Wang H., Zhang Z., Zhao C., Peng Y., Song W., Xu W., Wen X., Liu J., Yang H., Shi R., Zhao S. Serum IL-17A and IL-6 in paediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: implications for different endotypes. *Emerg. Microbes Infect.* 2024; 13(1):2324078. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2324078>

27. Su X., You X., Luo H., Liang K., Chen L., Tian W., Ye Z., He J. Community-acquired respiratory distress syndrome toxin: unique exotoxin for *M. pneumoniae*. *Front. Microbiol.* 2021; 12:766591. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.766591>

28. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandranki L., Baseman J.B., Kannan T.R. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>

29. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.G., Winter V.T., Chaparro A., Principe M.F.R., Kannan T.R., Baseman J.B., Dube P.H. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 46(6):815–822. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0135OC>

30. Leng J., Yang Z., Wang W. Diagnosis and prognostic analysis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children based on high-resolution computed tomography. *Contrast Media Mol. Imaging* 2022; 2022:1985531. <https://doi.org/10.1155/2022/1985531>

31. Jung J.H., Kim G.E., Min I.K., Jang H., Kim S.Y., Kim M.J., Kim Y.H., Shin H.J., Yoon H., Sohn M.H., Lee M. Prediction of postinfectious bronchiolitis obliterans prognosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(5):1069–1076. <https://doi.org/10.1002/ppul.25220>

32. Ngeh J., Anand V., Gupta S. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis – what we know and what we don't. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8(1):2–13. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00382.x>

33. Byrne G.I., Kalayoglu M.V. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: links to the disease process. *Am. Heart J.* 1999; 138:S488–S490. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70282-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70282-6)

34. Kalayoglu M.V., Byrne G.I. Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae. *J. Infect. Dis.* 1988; 177(3):725–729. <https://doi.org/10.1086/514241>

35. Kalayoglu M.V., Hoerneman B., LaVerda D., Morrison S.G., Morrison P.P., Byrne B.I. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by Chlamydia pneumoniae. *J. Infect Dis.* 1999; 180(3):780–790. <https://doi.org/10.1086/314931>

36. Sasu S., LaVerda D., Qureshi N., Golenbock D.T., Beasley D. Chlamydia pneumoniae and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation. *Circulation Res.* 2001; 89:244–250. <https://doi.org/10.1161/hh1501.094184>

37. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN-gamma): exploring its implications in infectious diseases. *Biomol. Concepts* 2018; 9(1):64–79. <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007>

38. Huston W.M., Barker C.J., Chacko A., Timms P. Evolution to a chronic disease niche correlates with increased sensitivity to tryptophan availability for the obligate intracellular bacterium Chlamydia pneumoniae. *J. Bacteriol.* 2014; 196(11):1915–1924. <https://doi.org/10.1128/JB.01476-14>

39. Mannonen L., Kamping E., Penttilä T., Puolakkainen M. IFN-gamma induced persistent Chlamydia pneumoniae infection in HL and mono mac 6 cells: characterization by real-time quantitative PCR and culture. *Microb. Pathog.* 2004; 36(1):41–50. <https://doi.org/10.2147/JBM.S303275>

40. Eickhoff M., Thalman J., Hess S., Martin M., Laue T., Kruppa J., Brandes G., Klos A. Host cell responses to

Chlamydia pneumoniae in gamma interferon-induced persistence overlap those of productive infection and are linked to genes involved in apoptosis, cell cycle, and metabolism. *Infect. Immun.* 2007; 75(6):2853–2863. <https://doi.org/10.1128/IAI.01045-06>

41. Riffaud C.M., Rucks T.A., Ouellette S.P. Persistence of obligate intracellular pathogens: alternative strategies to overcome host-specific stresses. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:1185571. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1185571>

42. Blasi F., Aliberti S., Allegra L., Piatti G., Tarsia P., Ossewaarde J.M., Verweij V., Nijkamp F.P., Folkerts G. *Chlamydia pneumoniae* induces a sustained airway hyperresponsiveness and inflammation in mice. *Respir. Res.* 2007; 8(1):83. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-83>

43. Panzetta M.E., Valdivia R.H., Saka H.A. *Chlamydia* persistence: a survival strategy to evade antimicrobial effects *in-vitro* and *in-vivo*. *Front. Microbiol.* 2018; (9):3101. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03101>

44. Gieffers J., Durling L., Ouellette S.P., Rupp J., Maass M., Byrne G.I., Caldwell H.D. Genotypic differences in the *Chlamydia pneumoniae* tyrP locus related to vascular tropism and pathogenicity. *J. Infect. Dis.* 2003; 188(8):1085–1093. <https://doi.org/10.1086/378692>

45. Chacko A., Beagley K.W., Timms P., Huston W.M. Human *Chlamydia pneumoniae* isolates demonstrate ability to recover infectivity following penicillin treatment whereas animal isolates do not. *FEMS Microbiol. Lett.* 2015; 362(6):fnv015. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv015>

46. Feng M., Burgess A.C., Cuellar R.R., Schwab N.R., Balish M.F. Modelling persistent *Mycoplasma pneumoniae* biofilm infections in a submerged BEAS-2B bronchial epithelial tissue culture model. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(1):001266 <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001266>

47. Feng M., Schaff A.C., Balish M.F. *Mycoplasma pneumoniae* biofilms grown *in vitro*: traits associated with persistence and cytotoxicity. *Microbiology (Reading)* 2020; 166(7):629–640. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000928>

48. Vu B., Chen M., Crawford R.J., Ivanova E.P. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation. *Molecules* 2009; 14:2535–2554. <https://doi.org/10.3390/molecules14072535>

49. Feng M., Schaff A.S., Cuadra Aruguete S.A., Riggs H.E., Distelhorst S.L., Balish M.F. Development of *Mycoplasma pneumoniae* biofilms *in vitro* and the limited role of motility. *Int. J. Med. Microbiol.* 2018; 308(3):324–334. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.01.007>

50. Citti C., Dordet-Frisoni E., Nouvel L.X., Kuo C.H., Baranowski E. Horizontal gene transfers in mycoplasmas (mollicutes). *Curr. Issues Mol. Biol.* 2018; 29:3–22. <https://doi.org/10.21775/cimb.029.003>

51. Wehrl W., Brinkmann V., Jungblut P.R., Meyer T.F., Szczepek A.J. From the inside out-processing of the *Chlamydia* autotransporter PmpD and its role in bacterial adhesion and activation of human host cells. *Mol. Microbiol.* 2004; 51(2):319–334. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03838.x>

52. Luczak S.E.T., Smits S.H.J., Decker C., Nagel-Steger L., Schmitt L., Hegemann J.H. The *Chlamydia pneumoniae* adhesin Pmp21 forms oligomers with adhesive properties. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(43):22806–22818. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.728915>

53. Jury B., Fleming C., Huston W.M., Luu L.D.W. Molecular pathogenesis of *Chlamydia trachomatis*. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2023; 13:1281823. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1281823>

54. Guillot L., Nathan N., Tabary O., Thouvenin G., Le Rouzic P., Corvol H., Amselem S., Clement A. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013; 45(11):2568–2573. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.08.009>

55. Allard B., Panariti A., Martin J.G. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection. *Front. Immunol.* 2018; 9:1777. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01777>

56. Zhang P., Summer W.R., Bagby G.J., Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol Rev.* 2000; 173:39–51. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2000.917306.x>

57. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.J.C. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124(4):783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>

58. Bourdonnay E., Zaslon Z., Penke L.R.K., Speth J.M., Schneider D.J., Przybranowski S., Swanson J.A., Mancuso P., Freeman C.F., Curtis J.L., Peters-Golden M. Transcellular delivery of vesicular SOCS proteins from macrophages to epithelial cells blunts inflammatory signaling. *J. Exp. Med.* 2015; 212(5):729–742. <https://doi.org/10.1084/jem.20141675>

59. Ding S., Wang X., Chen W., Fang Y., Liu B., Liu Y., Fei G., Wang L. Decreased interleukin-10 responses in children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *PloS One* 2016; 11(1):e0146397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146397>

60. Wu Q., Martin R.J., Rino J.G., Breed R., Torres R.M., Chu H.W. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes Infect.* 2007; 9(1):78–86. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.10.012>

61. Hoegl S., Bachmann M., Scheiermann P., Goren I., Hofstetter C., Pfeilschifter J., Zwissler B., Muhl H. Protective properties of inhaled IL-22 in a model of ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 44(3):369–

376. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0440OC>

62. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(4):1441-1451. <https://doi.org/10.1172/JCI124606>

63. 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 alarmins – the role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy* 2023; 78(2):402–417. <https://doi.org/10.1111/all.15609>

64. 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>

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

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-anyu@ya.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

Anna G. Prihodko, 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-anyu@ya.ru

Поступила 06.08.2024
Принята к печати 24.12.2024

Received August 06, 2024
Accepted December 24, 2024

УДК 576.858.15:616-006.52]616-02:616-055.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-161-171

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

М.В.Корень

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

РЕЗЮМЕ. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) широко распространена по всему миру и занимает ведущее место среди инфекций, передающихся половым путем. В статье представлены данные о распространённости, эпидемиологии ПВИ. Особое внимание уделено основным механизмам патогенеза и уклонения вируса папилломы человека (ВПЧ) от иммунного ответа макроорганизма. Подчеркнута роль состава вагинального микробиома и его влияние на вероятность инфицирования и поддержания персистенции ПВИ. Значительная часть работы посвящена воздействию ВПЧ на репродуктивную систему человека, в том числе, на возможность наступления, вынашивания беременности и неонатальные исходы. Частота репродуктивных нарушений, в настоящее время, связанная с ПВИ повышает актуальность данной темы. В заключении делается вывод о необходимости дальнейшего изучения проблематики ПВИ, которое поможет более детально понять влияние ВПЧ на этапы и исходы беременности.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция, репродуктивное здоровье, беременность, невынашивание беременности.

ETIOLOGICAL ASPECTS OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

M.V.Koren

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

SUMMARY. Papillomavirus infection (PVI) is widespread worldwide and ranks first among sexually transmitted infections. This article presents data on the prevalence and epidemiology of PVI. Particular attention is paid to the main mechanisms of pathogenesis and to how human papillomavirus (HPV) evades the host immune response. The role of the vaginal microbiome composition and its influence on the likelihood of infection and the maintenance of PVI persistence is emphasized. A significant part of the work is devoted to the impact of HPV on the human reproductive system, including the possibility of conception, pregnancy maintenance, and neonatal outcomes. The current frequency of reproductive disorders associated with PVI underscores the relevance of this topic. In conclusion, the necessity of further research on PVI is highlighted, as it will enable a more detailed understanding of HPV's influence on the stages and outcomes of pregnancy.

Key words: human papillomavirus, papillomavirus infection, reproductive health, pregnancy, miscarriage.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) относится к числу наиболее часто встречающихся инфекций, передающихся половым путем (ИППП) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ПВИ широко распространена по всему миру в различных социально-экономических группах, при этом число

инфицированных насчитывает более 660 млн человек [2]. Но, оценить истинные данные не представляется возможным в связи с частым бессимптомным течением инфекции, а в 30-50% случаев происходит элиминация вируса из организма [3]. Во многих странах мира проводятся эпидемиологические исследования по распро-

Контактная информация

Мария Валерьевна Корень, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: mmaria85@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Maria V. Koren, Postgraduate student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: mmaria85@yandex.ru

Для цитирования:

Корень М.В. Этиологические аспекты вируса папилломы человека у женщин репродуктивного возраста // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.161–171. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-161-171

For citation:

Koren M.V. Etiological aspects of human papillomavirus in women of reproductive age. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):161–171 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-161-171

странённости ПВИ. В ходе мировых исследований установлено, что в Италии ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) выявляют у 45,9% обследованных женщин, в Чехии – у 44%, в Турции – у 35%, в Греции – у 22,7%, в Эстонии – у 38%, в Корее – у 34,2%, а в Китае – у 10,0% [5]. По другим данным, довольно высокий уровень ПВИ наблюдается в Восточной Европе (инфицировано в среднем 22,0% населения), Латинской Америке (16,1%) и Юго-Восточной Азии (14,0% населения). Значительно проблемными считаются Африканские регионы, в первую очередь расположенные южнее Сахары (до 95,0% населения) [6, 7].

В Российской Федерации с 1993 года началась официальная регистрация папилломавирусных проявлений [4]. Однако, имеющиеся статистические данные не отражают реального положения дел распространения ПВИ в нашей стране, вследствие отсутствия регистрации всех форм клинических проявлений ВПЧ-ассоциированных заболеваний [4].

Характеристика вируса папилломы человека

Папилломавирус человека – это вирус, не имеющий оболочки и относящийся к семейству *Papillomaviridae*. Наиболее распространённым и клинически значимым среди которых является род *Alphapapillomavirus*, поражающий половые пути человека [8]. Структура ВПЧ икосаэдрическая, размерами около 50-60 нм. Геном папилломавируса представляет собой двуцепочечную кольцевую молекулу ДНК размером около 8000 пар нуклеотидов, и состоит из восьми рамок считывания, которые кодируют до 10 различных белков [9]. ДНК условно разделена на три части: область E, кодирующую ранние белки (E1-E8), отвечающие за патогенность вируса; область L, кодирующую поздние структурные белки (L1, L2), и некодирующую область, содержащую цис-элементы, необходимые для репликации и транскрипции вирусного генома [9]. Проникая в клетку, вирус использует клеточные системы для получения собственных белков [8].

Папилломавирусы классифицируют не по серотипам, а по генотипам, и в настоящее время выделено более 200 генотипов ВПЧ, идентифицированных по последовательности генов. Наиболее часто встречающимися генотипами являются 16, 18, 31, 33, 52. Они ассоциируются с более агрессивным течением заболевания по сравнению с остальными ВПЧ [9].

Эпидемиология папилломавирусной инфекции

В течение жизни, вероятность заражения составляет порядка 80%, при этом самый высокий уровень заболеваемости приходится на возраст от 18 до 30 лет. Пик инфицированности приходится на первые два года от начала половой жизни. Большинство ВПЧ безвредны для организма. Довольно часто, под воздействием иммунной системы, в течение 1-2 лет происходит их спонтанная элиминация из организма, не принося негативных последствий [10]. Однако ВПЧ

высокого онкогенного риска при интеграции и персистенции в ядре клетки может вызвать рак шейки матки, влагалища, вульвы, прямой кишки, ротоглотки [11]. Кроме этого, ВПЧ поражает разные этапы репродукции человека, приводя к ряду неблагоприятных последствий, в том числе для развития беременности [12].

Источником инфекции является человек с клиническими проявлениями, либо же бессимптомный носитель вируса, при этом, основным путем передачи является половой путь [13]. Передача ВПЧ происходит при прямом контакте слизистых оболочек и кожи во время вагинального, анального или орального сексуального контакта. Есть данные о вертикальном пути передачи от матери плоду, контактно, контактно-бытовом, а также, после заражения, ВПЧ может распространяться из первичного очага в близлежащие ткани [13]. Внутритрунная передача ВПЧ, является одним из предполагаемых путей передачи ВПЧ плоду, так ДНК ВПЧ обнаруживается в образцах ткани плаценты, околоплодных вод и плодных оболочек. Инфицирование плода возможно при прохождении через родовые пути и заглатывании вагинального содержимого. В пользу трансплацентарного пути передачи вируса, говорят случаи респираторного папилломатоза гортани у детей, рождённых оперативным путём кесарева сечения [14].

Основными факторами, значительно повышающими риски инфицирования ВПЧ считаются: раннее начало половой жизни, три и более половых партнеров, нарушение иммунитета, другие генитальные инфекции, курение. Дополнительным фактором является недостаточный уровень информированности молодых женщин об отдаленных последствиях ПВИ [15, 16].

Состояние иммунной системы – фактор, определяющий течение папилломавирусной инфекции

Состояние иммунной системы является решающим фактором, определяющим течение ПВИ, действие которой направлено на предотвращение персистенции и развития её клинической симптоматики. Немаловажную роль в контроле над ВПЧ играет местная иммунная защита слизистой оболочки половых органов, выступая в качестве первой линии обороны [17]. Так же барьером является адаптивный иммунный ответ [18]. В связи с чем, у женщин, имеющих какие-либо нарушения в работе иммунитета, ПВИ выявляется в несколько раз чаще [19]. От противовирусного потенциала организма напрямую зависит приведет ли инфицирование к развитию заболевания или его спонтанному разрешению [19].

Немаловажную роль в развитии ПВИ имеют сопутствующие инфекции передающиеся половым путем [20]. Имеются указания на то, что микст-инфекция аккомпанируется со значимыми нарушениями в местном иммунитете влагалища, проявлениями которых яв-

ляются понижением уровня секреторного иммуноглобулина (Ig) А и рост уровней IgG и IgM, которые, в свою очередь, считаются одними из маркеров воспаления [20].

Папилломавирус не уничтожает клетки человека во время репликации, тем самым не расценивается как патоген [21]. Чтобы вызвать хроническую инфекцию, ВПЧ эволюционировали и научились преодолевать множество «препятствий». Для ВПЧ характерны многочисленные механизмы ускользания от реакций иммунитета человека, такие как: отсутствие фазы виремии; ВПЧ не вызывает гибель или лизис кератиноцитов, что препятствует высвобождению цитокинов; ВПЧ вызывает лишь незначительную деструкцию тканей, сохраняя геном вируса в клетке [21]. Вирусы папилломы используют клеточный механизм для своей репликации и нуждаются в поддержании клеточного деления наряду с замедленной, но не полностью подавленной дифференцировкой. ВПЧ эффективно подавляет сигналы интерферона, необходимые для активации клеточного иммунного ответа [17].

Экспрессируемый вирусом белок E5 взаимодействует с рядом клеточных белков, и эти взаимодействия считаются важными для его биологической активности при трансформации клеток и обходе иммунного ответа. E5 облегчает уклонение вируса от иммунного ответа макроорганизма путем нарушения регуляции генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, снижая распознавание Т-цитотоксическими лимфоцитами (клетками с фенотипом CD8+) ВПЧ-инфицированных клеток [16, 22].

Установлено, что своевременная и зависящая от эпителиальной дифференцировки экспрессия всех белков E необходима для благоприятной репликации вируса и, в свою очередь, для преодоления вышеупомянутых препятствий.

Патогенез папилломавирусной инфекции

Основной целью поражения ВПЧ являются клетки многослойного, ороговевающего и неороговевающего, эпителия кожи и слизистых оболочек различной локализации [22]. В многослойном эпителии происходит непрерывный клеточный обмен и слушивание терминально дифференцированных кератиноцитов, поэтому для сохранения вируса папилломы в ткани требуется инфицирование базальных клеток эпителия и их последующее размножение [22]. Вирус проникает в организм через микроскопические дефекты и поражает клетки базального слоя. Инфицирование эпителиальных стволовых клеток, способных к самообновлению, может обеспечить длительное сохранение вирусного генома. [21]. Вследствие размножения вируса образуются «койлоциты» – изменённые клетки многослойного плоского эпителия с увеличением и гиперхроматозом ядер [23]. Вместе с делящимися инфицированными базальными клетками происходит и репликация вирусного генома, который распределяется

между дочерними клетками, в результате увеличивается количество инфицированных компонентов [15].

Инкубационный период составляет в среднем 1-9 месяцев, хотя может растягиваться на несколько лет [18]. Благодаря выработке рецептора клеточной адгезии – интегрина $\alpha 4\beta 6$ базальными клетками они становятся мишенями для ВПЧ [18]. Данный белок, участвующий во взаимодействии клеток друг с другом, считается поверхностным рецептором, связываясь с которым ВПЧ проникает в клетку-хозяина [19]. Дальнейшее внедрение ДНК вируса в ядро клетки-хозяина достигается за счет выработки белка L2 и последующем взаимодействии с микротрубочками каркаса цитоплазмы. После проникновения в клетку, вирус задействует её системы для синтеза собственных пептидов и репликации своего ДНК [19].

В репликации ВПЧ важное место достается экспрессируемым белкам E6 и E7 [24]. E6 ингибирует регуляторный фактор интерферона 3, известный также как IRF3, который подавляет экспрессию интерферончувствительных генов [24]. E6 и E7 интегрируются в геном клетки-хозяина, вызывают пролиферацию, блокируют противоопухолевые эффекты белков p53 и Rb (белок ретинобластомы), которые выполняет функцию супрессоров образования злокачественных опухолей [25]. Синергизм эффектов E6 и E7 регулирует клеточный цикл за счет создания генетических девиаций белков Rb и p53, что усиливает пролиферативную активность и выработку ингибитора циклинзависимой киназы – белка p16. Последний представляет собой белок, воздействующий на клеточное деление за счет замедления клеточного цикла. Кодирован геном-супрессором опухолевого роста CDKN2. При снижении процессов апоптотической активности в направлении p53-зависимого проапоптотического белка Вах (один из белков семейства Bcl-2, модулятор апоптоза) увеличивается проницаемость митохондрий. Вах вызывает высвобождение цитохрома C и активирует работу Вах-зависимых каспаз [26].

Белок E7 обладает уникальными свойствами, он ингибирует транскрипцию гена, ответственного за синтез распознающего рецептора TLR (Toll-подобного рецептора) 91, способного вызывать индукцию интерферона и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)-8, ИЛ-1 β — ключевых молекул иммунного ответа (врожденного и адаптивного), присутствующих в цитоплазме и распознающие антигенные структуры [27].

В патогенезе ВПЧ-инфекции также доказана роль рецепторов TLR-4 и TLR-9. Цервикальные эпителиоциты с низкой экспрессией TLR-9 были более чувствительны к инфекции ВПЧ, а клетки цервикального эпителия с высокой экспрессией TLR-9 редко содержали антиген ВПЧ [28].

Стадии развития папилломавирусной инфекции

В развитии ПВИ выделяют две стадии: продуктивную (ДНК вируса находится в инфицированной клетке

в свободной форме) и интегративную (ДНК вируса встраивается в геном клетки) [29]. При продуктивной инфекции после деления инфицированной клетки на две дочерние одна остается в базальном слое и поддерживает состояние вирус-инфицированности, а другая мигрирует к поверхности эпителия, входит в процесс дифференцировки и способствует репродукции вирусных частиц, в результате чего происходит повторное самозаражение или инфицирование полового партнера. Продуктивная инфекция является обратимой и при нормальном иммунитете заканчивается элиминацией вируса из организма [29].

В отличие от продуктивной стадии, интеграция ДНК ВПЧ в геном клетки хозяина приводит к глобальным изменениям клеточного метаболизма и является первым шагом к ее опухолевому перерождению. Клетка с интегрированной вирусной ДНК начинает активно синтезировать вирусные белки Е6 и Е7. Их ещё называют онкобелками, так как они способны приводить к трансформации клетки в злокачественную. При этом запускается конверсия эстрогенов в агрессивный метаболит 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1), что обеспечивает быстрое деление инфицированных клеток эпителия. Впоследствии это может привести к цервикальной интраэпителиальной неоплазии [24].

Роль вагинальной микрофлоры в течении папилломавирусной инфекции

Существует тесная связь между вагинальным микробиомом и течением ПВИ. Здоровая вагинальная микрофлора может предотвратить инфекции, устранить воспаление, поддержать микробиологический баланс и низкий уровень рН [30, 31].

Нормальная микрофлора влагалища, представлена, в основном, бактериями рода *Lactobacillus*, которые защищают женские половые органы посредством продукции антимикробных соединений и модуляции мукозального иммунитета [32]. *Lactobacillus* spp. обеспечивают защиту широкого спектра, синтезируя молочную кислоту, бактериоцины и биосурфактанты, а также прикрепляются к слизистой оболочке, образуя барьеры против патогенной микрофлоры [33]. Дефицит лактофлоры, и последующее нарушение вагинальной микробиоты, ухудшает течение ВПЧ инфекции, в то время как нормальное её количество способствует улучшению исхода течения ПВИ.

Было показано, что женщины с микробиомом обогащенным лактобактериями, с меньшей вероятностью заражаются ВПЧ-инфекцией по сравнению с теми, кто имел чрезмерный рост бактерий, вызывающих вагиноз (бактерии рода *Gardnerella*, *Atopobium* и *Prevotella*) [34, 35]. Так же имеются данные о повышении выживаемости неинфицированных и снижении выживаемости инфицированных клеток в условиях нормального количества лактобактерий *in vitro* [34]. По данным Liu Y. и соавт., 2023 г., у инфицированных ВПЧ недостаток лактобактерий фиксируется в разы чаще, чем у неин-

фицированных, однако отсутствуют данные о том, что первично, способствует ли дефицит лактофлоры развитию ПВИ или же сам ВПЧ опосредует гибель бактерий [35].

Олейник В.В. и соавт., 2020 г., отразили прямую связь между степенью нарушений в вагинальной микробиоте и степенью вирусной нагрузки ВПЧ. По результатам их исследований, дефицит лактобактерий встречался чаще у ВПЧ-положительных пациенток чем в группе с отрицательным результатом, при этом отмечалась прямая корреляция дефицита *Lactobacillus* spp. с возрастанием вирусной нагрузки [36].

Имеются данные о нарушении вагинального метаболизма у ВПЧ-положительных женщин по нескольким компонентам, включая биогенные амины. У таких женщин наблюдались более низкие концентрации глутатиона, аминокислот, липидов, гликогена и метаболитов, связанных с фосфолипидами [35].

Довольно часто ПВИ протекает на фоне других половых инфекций, в первую очередь хламидийной, имеется связь с микоплазменной, а также генитальной герпетической инфекцией, вызываемой вирусами простого герпеса человека 1 и 2 типов [26, 37]. Вариантами такого взаимодействия являются усиление интеграции и репликации ВПЧ вирусами герпеса, последние так же выступают в роли кофактора прогрессирования ПВИ и ВПЧ-ассоциированного канцерогенеза [31, 37].

Папилломавирусная инфекция и репродукция

Проблема репродуктивного здоровья женского населения на сегодняшний день является приоритетной задачей в здравоохранении Российской Федерации. В настоящее время растет уровень бесплодия, при этом ИППП являются ее причиной в 20-60% случаев, где ВПЧ отводится особая роль [38]. Женское бесплодие связано с инфицированием плаценты, ВПЧ вызывает расстройство ее функции, включая нарушение прикрепления трофобластов [39]. Чуприненко Л.М. и др. в 2023 году проводилось исследование биоптатов эндометрия у 42 женщин с первичным бесплодием. Иммуногистохимическим методом, в ткани эндометрия определяли количество CD20+ В-лимфоцитов и CD138+ плазматических клеток. Установлено, что персистенция ВПЧ характеризуется незначительным повышением числа В-лимфоцитов на фоне существенного увеличения количества плазматических клеток и может являться фактором резистентности к терапии вирус-ассоциированного хронического эндометрита при бесплодии [40].

У беременных женщин инфицированность ВПЧ колеблется от 20 до 65% [38]. Основное свое патогенное воздействие, ВПЧ реализует в I триместре, поражая децидуальные клетки, синцитиотрофобласт и эпителиоциты. Следствием чего являются самопроизвольный выкидыш и неразвивающаяся беременность [39, 41, 42]. Имеются данные о том, что присутствие вируса в оплодотворенной яйцеклетке неизбежно повлияет на

ее развитие. Трансфекция *in vitro* бластоцист областью E6-E7 ВПЧ 16 типа вызвала фрагментацию ДНК, апоптоз и последующую гибель трофобласта [43]. Было выявлено, что скорость апоптоза в трофобластических клетках, трансфицированных ВПЧ 16 типа, была в 3 раза выше, по сравнению с отрицательным контролем. Более того, выжившие трансфицированные бластоцисты продемонстрировали прогрессирующую потерю способности к инвазии [43, 44]. Снижение скорости роста и инвазивности, а в конечном итоге и апоптоз, могут привести к спонтанному аборт, даже до того, как беременность будет задокументирована [44].

ДНК ВПЧ также была обнаружена в клетках Кашенко-Хофбауэра. Клетки Кашенко-Хофбауэра – синцитиальные макрофаги ворсинчатого хориона, реализующие механизм прорастания ворсин хориона и трансформации сосудов плода в период формирования хориального древа, играют важную роль в развитии плаценты, включая васкулогенез и ангиогенез в первом триместре [45]. При инфицировании клетки Кашенко-Хофбауэра могут вырабатывать провоспалительные цитокины или медиаторы, которые повреждают барьер клеток ворсин и вызывают фиброзные реакции и поддерживают хроническое воспаление внутри них [45].

В исследованиях с участием 108 пациенток с выкидышами, в 7,4% всех тестированных абортусов была выявлена ДНК ВПЧ 16 и 18 типов. Обнаружено, что ДНК ВПЧ чаще выявлялась в тканях при самопроизвольных выкидышах по сравнению с тканями, полученными при медицинском аборте [41]. Еще в одном исследовании ВПЧ был идентифицирован в 15 из 25 (60%) самопроизвольно абортированных продуктов зачатия и в 3 из 15 (20%) избирательно абортированных тканях, что позволило авторам предположить участие ВПЧ в патогенезе выкидыша [46]. В то время как, по данным другой работы никакой связи ПВИ с самопроизвольными абортами обнаружено не было [42].

Во II и III триместре беременности выявлена устойчивая связь между преждевременными родами, преждевременным разрывом плодных оболочек, излитием околоплодных вод и ПВИ [47]. Так же не исключается связь ВПЧ с задержкой внутриутробного развития, низким весом и антенатальной гибелью плода [47]. Есть указания на такие осложнения беременности, как мало- и многоводие [48]. Основной причиной преждевременных родов у женщин с ВПЧ являются ПВИ и воспаление. Так, Caballero A. et al., 2019 г., проведя ретроспективное исследование излившихся во время преждевременного разрыва плодных оболочек околоплодных вод у 2153 женщин, обнаружили, что в 38,5% случаев были положительные результаты на ВПЧ [48].

Sehnal B. и соавт., в 2024 году показали, что дети, родившиеся у женщин с ПВИ, в раннем неонатальном периоде страдают от врожденной внутриутробной инфекций (35,3% новорожденных), перинатальных по-

вреждений центральной нервной системы (25,5%), задержки внутриутробного развития плода (13,7%). ПВИ может воздействовать на развитие нервной трубки плода [38]. Бочаровой И.И. и соавт., 2019 г., освещается возможность передачи ВПЧ инфекции новорожденным посредством аспирации вагинального секрета во время родов, путем заглатывания и прямого контакта с ним. Это может стать причиной папилломатоза гортани у новорожденного [49]. По данным Khayargoli P. и соавт., 2023 г., в групповом исследовании с участием 1050 женщин и их новорожденных, у 40% беременных был выявлен ВПЧ во влагалище, у 10% – в тканях плацент и только у 7% новорожденных, при этом в течение 6 месяцев инфекция у последних элиминировалась [50].

Влияние материнской ПВИ на врожденные аномалии у плода остается малоизученным. В 2024 году Hsieh T.Y.J. и соавт., провели популяционное, когортное исследование у женщин, проживающих на Тайване. Сформировали когорту материнской ВПЧ инфекции, включающую 37 807 новорожденных, при этом не было обнаружено значимой связи между инфекцией ВПЧ и широким спектром врожденных аномалий. Однако, следует отметить, что у 19% женщин с врожденными аномалиями опорно-двигательного аппарата у плода имелась подтвержденная ВПЧ инфекция [51].

Заключение

Анализ литературных данных показывает, что у женщин репродуктивного возраста присутствие ВПЧ отражается на возможности вынашивания беременности и рождения здорового потомства. ПВИ часто сочетается с нарушениями вагинального микробиома, снижением количества лактобактерий, другими ИППП, расстройством местного иммунитета. Способность ВПЧ «обходить» иммунные механизмы защиты может содействовать длительной персистенции ПВИ и наносить непоправимый ущерб организму.

Несмотря на значительный масштаб и потенциал вызываемой ВПЧ инфекции, много вопросов, в том числе и касающиеся влияния вируса на репродуктивные процессы, остаются недостаточно изученными. Дальнейшее исследование данной проблемы поможет более детально понять механизм воздействия ПВИ на этапы и исходы беременности.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источник финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Черникова М.А., Маркелова Е.В., Неужкина Т.А., Матюшкина Л.С., Тулупова М.С., Кныш С.В., Шевченко К.Г. Динамика изменений цитокинового профиля сыворотки крови у пациенток с папилломавирусной инфекцией до и после терапии в период предгравидарной подготовки // Российский иммунологический журнал. 2022. Т.25, №4. С.561–570. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1161>
2. Павленко Е.О., Ипполитова М.Ф. Папилломавирусная инфекция у юных и молодых женщин // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи. Кротинские чтения / под ред. А.С. Симеходского, В.П. Новиковой, М.Ф. Ипполитовой. СПб: Санкт-Петербургский общественный фонд «Поддержка медицины», 2018. С.30–44. EDN: YNKYOL.
3. Gelbard M.K., Munger K. Human papillomaviruses: Knowns, mysteries, and uncharted territories // J. Med. Virol. 2023 Vol.95, Iss.10. Article number:e29191. <https://doi.org/10.1002/jmv.29191>
4. Файзулов Е.Б., Каира А.Н., Узбеков А.А., Поромов А.А., Волынская Е.А., Свитич О.А., Зверев В.В. Распространенность папилломавирусов человека высокого и низкого онкогенного риска на территории Российской Федерации // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2021. Т.39, №4. С.39–47. <https://doi.org/10.17116/molgen20213904139>
5. Ткаченко Л.В., Свиридова Н.И., Гриценко И.А., Шишиморова С.Г., Максимов С.Н., Делеске И.А. Заболевания, ассоциированные с вирусом папилломы человека: от понимания этиопатогенеза к профилактике и рациональной тактике ведения // Медицинский алфавит. 2021. №8. С.25–31. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-8-25-31>
6. Ardekani A., Sepidarkish M., Mollalo A., Afradiasbagharani P., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Farid-Mojtahedi M., Mahjour S., Al mukhtar M., Nourollahpour Shiadeh M., Rostami A. Worldwide prevalence of human papillomavirus among pregnant women: a systematic review and meta-analysis // Rev. Med. Virol. 2023. Vol. 33, Iss.1. Article number:e2374. <https://doi.org/10.1002/rmv.2374>
7. Каира А.Н., Свитич О.А., Политова Н.Г. Папилломавирусная инфекция – эпидемиология и профилактика. Москва: РМАНПО, 2022. 134 с. ISBN 978-5-7249-3264-6. EDN: FHLFHY.
8. Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Зарецкий А.Р., Ребриков Д.В. Современные представления о ВПЧ как о мультифакторном предикторе развития плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки // Акушерство и гинекология. 2022. №11. С.60–66. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.11.60-66>
9. Ntuli L., Mtshali A., Mzobe G., Liebenberg L.J., Ngcapu S. Role of immunity and vaginal microbiome in clearance and persistence of human papillomavirus infection // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022. Vol.12. Article number:927131. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.927131>
10. Kusakabe M., Taguchi A., Sone K., Mori M., Osuga Y. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer // Int. J. Clin. Ocol. 2023. Vol.28, Iss.8. P.965–974. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02337-7>
11. Чегус Л.А., Каспарова А.Э., Черная Е.Е., Семенченко С.И., Меньших О.И., Хадирнебиева Ф.Р., Канабаев А.В. Профилактика ВПЧ – инфекции и репродуктивная функция женщин // Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т. 24, №1. С.59–66. http://doi.org/10.36361/18148999_2023_24_1_59
12. Tramontano L., Sciorio R., Bellaminutti S., Esteves S.C., Petignat P. Exploring the potential impact of human papillomavirus on infertility and assisted reproductive technology outcomes // Reprod. Biol. 2023. Vol.23, Iss.2. Article number:100753. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2023.100753>
13. Bowden S.J., Douglgeraki T., Bouras E., Markozannes G., Athanasiou A., Grout-Smith H., Kechagias K.S., Ellis L.B., Zuber V., Chadeau-Hyam M., Flanagan J.M., Tsilidis K.K., Kalliala I., Kyrgiou M. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomization studies // BMC Med. 2023. Vol.21, Iss.1. Article number:274. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02965-w>
14. Ardekani A., Taherifard E., Mollalo A., Hemadi E., Roshanshad A., Fereidooni R., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Farid-Mojtahedi M., Razavi M., Rostami A. Human papillomavirus infection during pregnancy and childhood: a comprehensive review // Microorganisms. 2022. Vol.10, Iss.10. Article number:1932. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101932>
15. Холопов Д.В., Вязовая А.А., Топузов Э.Э., Алексеева Д.А., Молчанов С.В., Лялина Л.В. Выявляемость вируса папилломы человека, вирусная нагрузка и факторы риска у пациентов с предраковыми заболеваниями и злокачественными новообразованиями в Санкт-Петербурге // Инфекция и иммунитет. 2022. Т.12, №4. С.735–744. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-DOH-1981>
16. Рачковская В.В., Горбунова А.П., Анохова В.Д., Пашов А.И., Голиков В.Е. Некоторые вопросы патогенеза предраковых поражений шейки матки // Сибирское медицинское обозрение. 2021. №3. С.26–34. <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-3-26-34>
17. Plotzker R.E., Vaidya A., Pokharel U., Stier E.A. Sexually transmitted human papillomavirus: update in epidemi-

ology, prevention, and management // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2023. Vol.37, Iss.2. P.289–310
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.008>

18. Викулов Г.Х., Вознесенский С.Л., Фролкин Д.И. ВПЧ – и герпесвирусные инфекции: эпидемиологические, патогенетические и клинико-иммунологические аспекты, принципы диагностики и терапии // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2019. Т.13, №4. С.102–111. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.102-111>

19. Гизингер О.А., Радзинский В.Е. Вирус папилломы человека: патогенез и коррекция иммунных нарушений // *Гинекология.* 2021. Т.20, №6. С.80–86. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>

20. Бебнева Т.Н. Современные представления о влиянии папилломавирусной инфекции на течение беременности. Возможности иммунокоррекции // *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018. Т.2. №10. С.2–5. EDN: YSXNYL.

21. Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Жаров А.В., Сторожук С.В. Оценка показателей цитокинового статуса у пациенток с различными вариантами течения папилломавирусной инфекции // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018. Т.25, №4. С.43–50. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-4-43-50>

22. Махорина Т. В., Боева К. Э., Малышкина Г. В., Семенов А. В. Механизмы ускользания вируса папилломы человека от иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных // *Лабораторная и клиническая медицина. Фармация.* 2023. Т.3, № 2(8). С.46–59. <https://doi.org/10.14489/lcmp.2023.02.pp.046-059>

23. Дмитриенко К. В., Яворская С. Д., Игитова М. Б., Лебедева Е. И. Роль вируса папилломы человека в генезе акушерских и перинатальных осложнений (обзор литературы) // *Сибирское медицинское обозрение.* 2024. Т.146. № 2. С. 24–29. <https://doi.org/10.20333/25000136-2024-2-24-29>

24. van Bockel D., Kelleher A. The crossroads: divergent roles of virus-specific CD4+ T lymphocytes in determining the outcome for human papillomavirus infection // *Immunol. Cell Biol.* 2023. Vol.101, Iss.6. P.525–534. <https://doi.org/10.1111/imcb.12650>

25. Jain M., Yadav D., Jarouliya U., Chavda V., Yadav A.K., Chaurasia B., Song M. Epidemiology, molecular pathogenesis, immuno-pathogenesis, immune escape mechanisms and vaccine evaluation for HPV-associated carcinogenesis // *Pathogens.* 2023. Vol.12, Iss.12. Article number:1380. <https://doi.org/10.3390/pathogens12121380>

26. Del Pino M., Vorsters A., Joura E.A., Doorbar J., Haniszewski M., Gudina I.A., Kodjamanova P., Velicer C., Drury R. Risk factors for human papillomavirus infection and disease: a targeted literature summary // *J. Med. Virol.* 2024. Vol.92, Iss.2. P.29420. <https://doi.org/10.1002/jmv.29420>

27. Lugo L.Z.A., Puga M.A.M., Jacob C.M.B., Padovani C.T.J., Nocetti M.C., Tupin M.S., Pina A.F.S., de Freitas J.N.M., Ferreira A.M.T., Fernandes C.E.D.S., Bovo A.C., Resende J.C.P., Tozetti I.A. Cytokine profiling of samples positive for chlamydia trachomatis and human papillomavirus // *PLoS One.* 2023. Vol.18, Iss.3. Article number: e0279390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279390>

28. Matos A.S., Prado F.O., Rocha P.A.S., Batista M.V.A. Immunoinformatics-based characterization of immunogenic CD8 T-cell epitopes for a broad-spectrum cell-mediated immunity against high-risk human papillomavirus infection // *Microb. Pathog.* 2022. Vol.165. Article number:105462. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105462>

29. Zhu R., Wang W., Yang A., Zhao W., Wang W., Wang Z., Wang J., Hou Y., Su X., Zhang L., Feng B., Yang J., Wang Z., Niu X., Lv W., Qu Z., Hao M. Interactions between vaginal local cytokine IL-2 and high-risk human papillomavirus infection with cervical intraepithelial neoplasia in a Chinese population-based study // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023 Vol.15, Iss.13. Article number:1109741. doi: 10.3389/fcimb.2023.1109741.

30. Zhai Q., Zhang W., Zhang Z., Fu Y., Li Y., Wang X., Li L., Meng Y. Characteristics of the cervicovaginal microenvironment in childbearing-age women with different degrees of cervical lesions and HR-HPV positivity // *Pol. J. Microbiol.* 2021. Vol.70, Iss.4. P.489–500. <https://doi.org/10.33073/pjm-2021-046>

31. Yang Z., Zhang Y., Stubbe-Espejel A., Zhao Y., Liu M., Li J., Zhao Y., Tong G., Liu N., Qi L., Hutchins A., Lin S., Li Y. Vaginal microbiota and personal risk factors associated with HPV status conversion-A new approach to reduce the risk of cervical cancer? // *PLoS One.* 2022. Vol.17, Iss.8. Article number: e0270521. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0270521>

32. Whitlow A., Herndon M.K., Bova J. Interactions between genital microbiota and viral sexually transmitted infections: transmission, prevention, and treatment // *Curr. Clin. Microbiol. Reports.* 2019. Vol.6, Iss.2. P.59–66 <https://doi.org/10.1007/s40588-019-00115-6>

33. Borgogna J.C., Shardell M.D., Santori E. K., Nelson T. M., Rath J. M., Glover E. D., Ravel J., Gravitt P. E., Yeoman C.J., Brotman R. M. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis // *BJOG.* 2020. Vol.127, Iss.2. P.182–192. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15981>

34. Dong B., Huang Y., Cai H., Chen Y., Li Y., Zou H., Lin W., Xue H., Feng A., Zhao H., Lu Y., Gao H., Mao X., Wu Z., Pan D., Sun P. Prevotella as the hub of the cervicovaginal microbiota affects the occurrence of persistent human papillomavirus infection and cervical lesions in women of childbearing age via host NF-κB/C-myc // *J. Med. Virol.* 2022. Vol.94, Iss.11. P.5519–5534. <https://doi.org/10.1002/jmv.28001>

35. Liu Y., Li T., Guo R., Chen T., Wang S., Wu D., Li J., Liu Z., Zhao Y., Yin J., Qin J., Sun L., Chen W. The vaginal microbiota among the different status of human papillomavirus infection and bacterial vaginosis // *J. Med. Virol.* 2023.

Vol.95, Iss.3. Article number: e28595. <https://doi.org/10.1002/jmv.28595>

36. Олейник В.В., Кремлева Е.А., Сгибнева А.В., Влияние нормальной микрофлоры влагалища на течение папилломавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т.19. №4. С.63–69. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-4-63-69>

37. Бокач О.М., Ниаури Д.А., Тишков А.В., Сельков С.А. Особенности экспрессии иммуногистохимических маркеров P16 и K167 у женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с бактериально-вирусной инфекцией // Акушерство и гинекология. 2018. №9. С.85–90. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.9.85-90>

38. Pebdeni P.H., Saffari F., Mollaei H.R., Mirshekari T.R., Sadat R.H., Habibzadeh V., Saeed L., Soodejani M.T., Ahmadrajabi R. Increased risk of infertility in women infected with human papillomavirus // J. Reprod. Infertil. 2023. Vol.24, Iss.3. P.188–197. <https://doi.org/10.18502/jri.v24i3.13275>

39. Sehnal B., Halaška M.J., Vlk R., Drochýtek V., Pichlík T., Hruđa M., Robová H., Rob L., Tachezy R. Human papillomavirus infection (HPV) and pregnancy // Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2024. Vol.73, Iss.1. P.37–50. <https://doi.org/10.1016/emi/11-6254/20240123/136241>

40. Чуприненко Л.М., Крутова В.А., Чулкова А.М. Особенности лимфоплазмозитарной инфильтрации эндометрия при ВПЧ-ассоциированном эндометрите у женщин с первичным бесплодием // Тезисы IX Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» и II Научно-практической конференции «Педиатрия XXI века: новые парадигмы в современных реалиях». М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2023. С. 52–53. EDN: FYPDTE.

41. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Краснопольская К.В., Башанкаева Ю.Н., Кузьмичева В.С. Папилломавирусная инфекция и репродукция // Вестник РАМН. 2020. Т.75, №3. С.189–195. <https://doi.org/10.15690/vramn1332>

42. Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.H., Trottier H. Association between maternal human papillomavirus infection and adverse pregnancy outcomes. Systematic review and meta-analysis // J. Infect. Dis. 2020. Vol.221, Iss.12. P.1925–1937. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa054>

43. Isaguliantis M., Krasnyak S., Smirnova O., Colonna V., Apolikhin O., Buonaguro F.M. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection // Infect. Agent. Cancer. 2021. Vol.16, Iss.1. Article number:29. <https://doi.org/10.1186/s13027-021-00368-1>

44. Værnesbranden M.R., Staff A.C., Wiik J., Sjøborg K., Rueegg C.S., Sugulle M., Lødrup Carlsen K.C., Granum B., Haugen G., Hedlin G., Johannessen C.G., Nordlund B., Nystrand C.F., Rangberg A., Rehbinder E.M., Rudi K., Sandberg Y., Skjerven H.O., Söderhäll C., Vettukattil R., Jonassen C.M. Placental human papillomavirus infections and adverse pregnancy outcomes // Placenta. 2024. Vol.152. P.23–30. <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.05.126>

45. Reyes L., Golos T.G. Hofbauer cells: their role in healthy and complicated pregnancy // Front. Immunol. 2018. Vol.9. P.2628. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02628>

46. Basonidis A., Liberis A., Daniilidis A., Petousis S., Dinas K. Human papilloma virus infection and miscarriage: is there an association? // Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2020. Vol.59, Iss.5. P.656–659. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.07.005>

47. Ford J.H., Li M., Scheil W., Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2019. Vol.32, №2. P. 279–285. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378330>

48. Caballero A., Dudley D., Ferguson J., Pettit K., Boyle A. Maternal human papillomavirus and preterm premature rupture of membranes: a retrospective cohort study // J. Womens Health (Larchmt). 2019. Vol.28, Iss.5. P.606–611. <http://doi.org/10.1089/jwh.2018.7043>

49. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Малиновская В.В., Водоватова В.А., Будыкина Т.С., Милованов А.П., Кещян Л.В. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у матерей с папилломавирусной инфекцией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т.18, №4. С.66–73. <http://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-4-66-73>

50. Khayargoli P., Niyibizi J., Mayrand M.H., Audibert F., Monnier P., Brassard P., Laporte L., Lacaille J., Zahreddine M., Bédard M.J., Girard I., Francoeur D., Carceller A.M., Lacroix J., Fraser W., Coullée F., Trottier H. Human papillomavirus transmission and persistence in pregnant women and neonates // JAMA Pediatr. 2023. Vol.177, Iss.7. P.684–692. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.1283>

51. Hsieh T.Y.J., Chen T.Y.T., Liao P.L., Huang J.Y., Ma K.S., Hung Y.M., Chang R., Wei J.C. Maternal human papillomavirus infection and the risk of congenital malformations: a nationwide population-based cohort study // J. Med. Virol. 2024. Vol.96, Iss 4. Article number:e29549. <https://doi.org/10.1002/jmv.29549>

REFERENCES

1. Chernikova M.A Markelova E.V., Nevezhkina T.A., Matyushkina L.S., Tulupova M.S., Knysh S.V., Shevchenko K.G. [Dynamics of changes in the cytokine profile of blood serum in patients with papillomavirus infection before and

after therapy during pre-gravidar preparation]. *Rossijskij immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology* 2022; 25(4): 561–570 (in Russian). <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1161>

2. Pavlenko E.O., Ippolitova M.F. [Papillomavirus infection in young and young women. In: Simakhodskiy A.S., Novikova V.P., Ippolitova M.F., editors. Contemporary issues of adolescent medicine and reproductive health of young people. Krotinsky readings]. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskiy obshchestvennyy fond «Podderzhka meditsiny»; 2018: 30–44 (in Russian).

3. Gelbard M.K., Munger K. Human papillomaviruses: knowns, mysteries, and uncharted territories. *J. Med. Virol.* 2023; 95(10):e29191. <https://doi.org/10.1002/jmv.29191>

4. Fayzuloev E.B., Kaira A.N., Uzbekov A.A., Poromov A.A., Volynskaya E.A., Svitich O.A., Zverev V.V. [The prevalence of human papillomaviruses of high and low oncogenic risk in the territory of the Russian Federation]. *Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija = Molecular Genetics, Microbiology and Virology* 2021; 39(4):39–47 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/molgen20213904139>

5. Tkachenko L.V., Sviridova N.I., Gricenko I.A., Shishimorova S.G., Maksimov S.N., Deleske I.A. [Diseases associated with the human papillomavirus: from understanding etiopathogenesis to prevention and rational management tactics]. *Medicinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2021; 8:25–31 (in Russian). <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.008>

6. Ardekani A., Sepidarkish M., Mollalo A., Afradiasbagharani P., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Farid-Mojtahedi M., Mahjour S., Almkhtar M., Nourollahpour Shiadeh M., Rostami A. Worldwide prevalence of human papillomavirus among pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2023; 33(1):e2374. <https://doi.org/10.1002/rmv.2374>

7. Kaira A.N., Svitich O.A., Politova N.G. [Papillomavirus infection – epidemiology and prevention]. Moscow: RMANPO; 2022 (in Russian). ISBN 978-5-7249-3264-6

8. Andreev A.O., Bajramova G.R., Zareckij A.R., Rebrikov D.V. [Modern ideas about HPV as a multifactorial predictor of the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix]. *Akusherstvo i ginekologija = Obstetrics and gynecology* 2022; 11:60–66 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.11.60-66>

9. Ntuli L., Mtshali A., Mzobe G., Liebenberg L.J., Ngcapu S. Role of immunity and vaginal microbiome in clearance and persistence of human papillomavirus infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12: 927131. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.927131>

10. Kusakabe M., Taguchi A., Sone K., Mori M., Osuga Y. Carcinogenesis and management of human papillomavirus-associated cervical cancer. *Int. J. Clin. Oncol.* 2023; 28(8):965–974. <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02337-7>

11. Chegus L.A., Kasparova A.E., Chernaya E.E., Semenchenko S.I., Men'shik O.I., Hadirnebieva F.R., Kanabaev A.V. [Prevention of HPV infection and reproductive function of women]. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala = Medical science and education of Ural* 2023; 24(1):59–66 (in Russian). http://doi.org/10.36361/18148999_2023_24_1_59

12. Tramontano L., Sciorio R., Bellaminutti S., Esteves S.C., Petignat P. Exploring the potential impact of human papillomavirus on infertility and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod. Biol.* 2023; 23(2):100753. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2023.100753>

13. Bowden S.J., Doulgeraki T., Bouras E., Markozannes G., Athanasiou A., Grout-Smith H., Kechagias K.S., Ellis L.B., Zuber V., Chadeau-Hyam M., Flanagan J.M., Tsilidis K.K., Kalliala I., Kyrgiou M. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomization studies. *BMC Med.* 2023; 21(1):274. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02965-w>

14. Ardekani A., Taherifard E., Mollalo A., Hemadi E., Roshanshad A., Fereidooni R., Rouholamin S., Rezaeinejad M., Farid-Mojtahedi M., Razavi M., Rostami A. Human papillomavirus infection during pregnancy and childhood: a comprehensive review. *Microorganisms* 2022; 10(10):1932. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10101932>

15. Holopov D.V., Vyazovaya A.A., Topuzov E.E., Alekseeva D.A., Molchanov S.V., Lyalina L.V. [Detection of human papillomavirus, viral load and risk factors in patients with precancerous diseases and malignant neoplasms in St. Petersburg]. *Infekciya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity* 2022; 12(4): 735–774 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-DOH-1981>

16. Rachkovskaya V.V., Gorbunova A.P., Anohova V.D., Pashov A.I., Golikov V.E. [Some questions of the pathogenesis of precancerous lesions of the cervix]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2021; 3: 26–34 (in Russian). <https://doi.org/10.20333/25000136-2021-3-26-34>

17. Plotzker R.E., Vaidya A., Pokharel U., Stier E.A. Sexually transmitted human papillomavirus: update in epidemiology, prevention, and management. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2023; 37(2): 289–310. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.008>

18. Vikulov G.H., Voznesenskiy S.L., Frolkin D.I. [HPV and herpesvirus infections: epidemiological, pathogenetic, clinical and immunological aspects, principles of diagnosis and therapy]. *Akusherstvo, Ginekologija i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2019; 13(4):102–111 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.102-111>

19. Gizinger O.A., Radzinskij V.E. [Human papillomavirus: pathogenesis and correction of immune disorders]. *Gine-*

kologiya = *Gynecology* 2021; 20(6): 80–86 (in Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-6-80-86>

20. Bebneva T.N. [Modern ideas about the effect of papillomavirus infection on the course of pregnancy. Possibilities of immunocorrection]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie* 2018; 2(10):2–5 (in Russian).

21. Kolesnikova E.V., Penzhoyan G.A., Zharov A.V., Storozhuk S.V. [Assessment of cytokine status indicators in patients with various variants of the course of papillomavirus infection]. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik* 2018; 25(4):43–50 (in Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-4-43-50>

22. Maxorina T.V., Boeva K.E., Maly'shkina G.V., Semenov A.V. [Mechanisms of human papillomavirus eluding the immune response in HIV-infected individuals]. *Laboratornaya i klinicheskaya medicina. Farmaciya = Laboratory and clinical medicine. Pharmacy* 2023; 3(2):46–59 (in Russian) <https://doi.org/10.14489/lcmp.2023.02.pp.046-059>

23. Dmitrienko K. V., Yavorskaya S. D., Igitova M. B., Lebedeva E. I. [Role of human papillomavirus in the genesis of obstetric and perinatal complications (literature review)]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie = Siberian Medical Review* 2024; 146(2):24–29 (in Russian). <https://doi.org/10.20333/25000136-2024-2-24-29>

24. van Bockel D., Kelleher A. The crossroads: divergent roles of virus-specific CD4+ T lymphocytes in determining the outcome for human papillomavirus infection. *Immunol. Cell Biol.* 2023; 101(6):525–534. <https://doi.org/10.1111/imcb.12650>

25. Petrov Ju. A., Alehina A.G., Blesmanovich A.E. [Pregnancy, childbirth, fetal and newborn condition in mothers with papillomavirus infection]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2018; 2:22 (in Russian).

26. Del Pino M., Vorsters A., Joura E.A., Doorbar J., Haniszewski M., Gudina I.A., Kodjamanova P., Velicer C., Drury R. [Risk factors for human papillomavirus infection and disease: a targeted literature summary]. *J. Med. Virol.* 2024; 92(2):29420. <https://doi.org/10.1002/jmv.29420>

27. Lugo L.Z.A., Puga M.A.M., Jacob C.M.B., Padovani C.T.J., Nocetti M.C., Tupin M.S., Pina A.F.S., de Freitas J.N.M., Ferreira A.M.T., Fernandes C.E.D.S., Bovo A.C., Resende J.C.P., Tozetti I.A. Cytokine profiling of samples positive for Chlamydia trachomatis and human papillomavirus. *PLoS One* 2023; 18(3):e0279390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279390>

28. Matos A.S., Prado F.O., Rocha P.A.S., Batista M.V.A. Immunoinformatics-based characterization of immunogenic CD8 T-cell epitopes for a broad-spectrum cell-mediated immunity against high-risk human papillomavirus infection. *Microb. Pathog.* 2022; 165:105462. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105462>

29. Zhu R., Wang W., Yang A., Zhao W., Wang W., Wang Z., Wang J., Hou Y., Su X., Zhang L., Feng B., Yang J., Wang Z., Niu X., Lv W., Qu Z., Hao M. Interactions between vaginal local cytokine IL-2 and high-risk human papillomavirus infection with cervical intraepithelial neoplasia in a Chinese population-based study. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 15(13):1109741. doi: 10.3389/fcimb.2023.1109741.

30. Zhai Q., Zhang W., Zhang Z., Fu Y., Li Y., Wang X., Li L., Meng Y. Characteristics of the cervicovaginal microenvironment in childbearing-age women with different degrees of cervical lesions and HR-HPV positivity. *Pol. J. Microbiol.* 2021; 70(4):489–500. <https://doi.org/10.33073/pjm-2021-046>

31. Yang Z., Zhang Y., Stubbe-Espejel A., Zhao Y., Liu M., Li J., Zhao Y., Tong G., Liu N., Qi L., Hutchins A., Lin S., Li Y. Vaginal microbiota and personal risk factors associated with HPV status conversion-A new approach to reduce the risk of cervical cancer? *PLoS One* 2022; 17(8):e0270521. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0270521>

32. Whitlow A., Herndon M.K., Bova J. Interactions between genital microbiota and viral sexually transmitted infections: transmission, prevention, and treatment. *Curr. Clinical. Microbiol. Reports.* 2019; 6(2):59–66 <https://doi.org/10.1007/s40588-019-00115-6>

33. Borgogna J.C., Shardell M.D., Santori E.K., Nelson T.M., Rath J.M., Glover E.D., Ravel J., Gravitt P. E., Yeoman C.J., Brotman R.M. The vaginal metabolome and microbiota of cervical HPV-positive and HPV-negative women: a cross-sectional analysis. *BJOG* 2020; 127(2):182–192. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15981>

34. Dong B., Huang Y., Cai H., Chen Y., Li Y., Zou H., Lin W., Xue H., Feng A., Zhao H., Lu Y., Gao H., Mao X., Wu Z., Pan D., Sun P. Prevotella as the hub of the cervicovaginal microbiota affects the occurrence of persistent human papillomavirus infection and cervical lesions in women of childbearing age via host NF-κB/C-myc. *J. Med. Virol.* 2022; 94(11):5519–5534. <https://doi.org/10.1002/jmv.28001>

35. Liu Y, Li T., Guo R., Chen T., Wang S., Wu D., Li J., Liu Z., Zhao Y., Yin J., Qin J., Sun L., Chen W. The vaginal microbiota among the different status of human papillomavirus infection and bacterial vaginosis. *J. Med. Virol.* 2023; 95(3):e28595. <https://doi.org/10.1002/jmv.28595>

36. Olejnik V.V., Kremleva E.A., Sgibneva A.V. [The effect of normal vaginal microflora on the course of papilloma virus infection]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2020; 19(4):63–69 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-4-63-69>

37. Bokach O.M., Niauri D.A., Tishkov A.V., Sel'kov S.A. [Features of the expression of immunohistochemical markers P16 and K167 in women with chronic cervicitis associated with bacterial viral infection]. *Akusherstvo i Ginekologija = Obstetrics and gynecology* 2018; 9:85–90 (in Russian). http://doi.org/10.36361/18148999_2023_24_1_59

38. Pebdeni P.H., Saffari F., Mollaei H.R., Mirshekari T.R., Sadat R.H., Habibzadeh V., Saeed L., Soodejani M.T., Ahmadrajabi R. Increased risk of infertility in women infected with human papillomavirus. *J. Reprod. Infertil.* 2023; 24(3):188–197. <https://doi.org/10.18502/jri.v24i3.13275>
39. Sehnal B., Halaška M.J., Vlk R., Drochýtek V., Pichlík T., Hruza M., Robová H., Rob L., Tachezy R. Human papillomavirus infection (HPV) and pregnancy. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2024; 73(1):37–50. <https://doi.org/10.61568/emi/11-6254/20240123/136241>
40. Chuprinenko L.M., Krutova V.A., Chulkova A.M. [Peculiarities of lymphoplasmacytic infiltration of endometrium in HPV-associated endometritis in women with primary infertility. In: Abstracts of IX All-Russian conference-marathon “Perinatal Medicine: from pregravidarial preparation to healthy motherhood and childhood” and II Scientific and Practical Conference “Pediatrics of the XXI century: new paradigms in modern realities”]. Moscow: Redaktsiya zhurnala StatustPraesens; 2023: 52–53 (in Russian).
41. Krasnopol'skiy V.I., Zarochenceva N.V., Krasnopol'skaya K.V., Bashankaeva Ju.N., Kuz'micheva V.S. [Papillomavirus infection and reproduction]. *Vestnik RAMN= Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2020; 75(3):189–195 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn1332>
42. Niyibizi J., Zanré N., Mayrand M.H., Trottier H. Association between maternal human papillomavirus infection and adverse pregnancy outcomes. systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2020; 221(12):1925–1937. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa054>
43. Isagulians M., Krasnyak S., Smirnova O., Colonna V., Apolikhin O., Buonaguro F.M. Genetic instability and anti-HPV immune response as drivers of infertility associated with HPV infection. *Infect. Agent. Cancer.* 2021; 16(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13027-021-00368-1>
44. Værnesbranden M.R., Staff A.C., Wiik J., Sjøborg K., Rueegg C.S., Sugulle M., Lødrup Carlsen K.C., Granum B., Haugen G., Hedlin G., Johannessen C.G., Nordlund B., Nystrand C.F., Rangberg A., Rehbinder E.M., Rudi K., Sandberg Y., Skjerven H.O., Söderhäll C., Vettukattil R., Jonassen C.M. Placental human papillomavirus infections and adverse pregnancy outcomes. *Placenta* 2024; 152:23–30. <http://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.05.126>
45. Reyes L., Golos T.G. Hofbauer cells: their role in healthy and complicated pregnancy. *Front. Immunol.* 2018; 9:2628. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02628>
46. Basonidis A., Liberis A., Daniilidis A., Petousis S., Dinas K. Human papilloma virus infection and miscarriage: is there an association? *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2020; 59(5):656–659. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.07.005>
47. Ford J.H., Li M., Scheil W., Roder D. Human papillomavirus infection and intrauterine growth restriction: a data-linkage study. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019; 32(2):279–285. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378330>
48. Caballero A., Dudley D., Ferguson J., Pettit K., Boyle A. Maternal human papillomavirus and preterm premature rupture of membranes: a retrospective cohort study. *J. Womens Health (Larchmt)* 2019; 28(5):606–611. <http://doi.org/10.1089/jwh.2018.7043>
49. Bocharova I.I., Zarochenceva N.V., Belaja Yu. M., Malinovskaya V.V., Vodovatova V.A., Budykina T.S., Milovanov A.P., Keshh'yan L.V. [Health status of newborns born to mothers with papillomavirus infection]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology* 2019; 18(4):66–73 (in Russian). <http://doi.org/10.1010.20953/1726-1678-2019-4-66-73>
50. Khayargoli P., Niyibizi J., Mayrand M.H., Audibert F., Monnier P., Brassard P., Laporte L., Lacaille J., Zahreddine M., Bédard M.J., Girard I., Francoeur D., Carceller A.M., Lacroix J., Fraser W., Coullée F., Trottier H. Human papillomavirus transmission and persistence in pregnant women and neonates. *JAMA Pediatr.* 2023; 177(7):684–692. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.1283>
51. Hsieh T.Y.J., Chen T.Y.T., Liao P.L., Huang J.Y., Ma K.S., Hung Y.M., Chang R., Wei J.C. Maternal human papillomavirus infection and the risk of congenital malformations: A nationwide population-based cohort study. *J. Med. Virol.* 2024; 96(4): 29549. <https://doi.org/10.1002/jmv.29549>

Информация об авторах:

Мария Валерьевна Корень, аспирант, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: mmaria85@yandex.ru

Author information:

Maria V. Koren, Postgraduate student, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: mmaria85@yandex.ru

Поступила 10.10.2024
Принята к печати 22.01.2025

Received October 10, 2024
Accepted January 22, 2025

Подписано к печати 14.03.2025. Дата выхода из печати 27.03.2025. Дата выхода в свет: 27.03.2025. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 20,0. Тираж 100 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.