

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

БЮЛЛЕТЕНЬ

ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ

Выпуск 96

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 96

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.Prikhodko, 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

- В.П.Колосов, Ю.М.Перельман, Е.В.Полянская, Л.Г.Манаков.* Талант ученого, педагога и руководителя (к 95-летию со дня рождения академика Луценко Михаила Тимофеевича)..... 8

ЛЕКЦИИ

- В.К.Козлов.* Хронические бронхолегочные заболевания у детей: особенности формирования, клинического течения..... 18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, А.В.Конеv, Е.Г.Шелудько.* Уровень аденозинтрифосфата и капсаицин-индуцированные изменения мембранного потенциала митохондрий в мононуклеарах больных хронической обструктивной болезнью легких..... 33

- Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Котова, А.В.Конеv, Е.Ю.Афанасьева.* Влияние капсаицина на фагоцитарную активность моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких..... 45

- Е.В.Кондратьева.* Характер межсистемных взаимодействий у больных бронхиальной астмой..... 52

- Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.Н.Дорофиеvко, И.В.Довжикова.* Исследование 8-изопростана и 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты в периферической крови для прогнозирования преждевременных родов у женщин с COVID-19..... 62

- Д.А.Гассан, И.Н.Гориков, Н.А.Ишутина, О.О.Котова.* Морфофункциональная характеристика печени при церебральной ишемии у доношенных новорожденных от матерей с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации. 70

CONTENTS

- V.P.Kolosov, J.M.Perelman, E.V.Polyanskaya, L.G.Manakov.* Talent of a scientist, teacher and leader (on the 95th anniversary of the birth of academician Mikhail Timofeevich Lutsenko)

LECTIONS

- V.K.Kozlov.* Chronic bronchopulmonary diseases in children: developmental characteristics and clinical course

ORIGINAL RESEARCH

- I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, A.V.Konev, E.G.Sheludko.* Adenosine triphosphate level and capsaicin-induced changes in mitochondrial membrane potential in mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease

- D.A.Gassan, D.E.Naumov, I.Yu.Sugaylo, O.O.Kotova, A.V.Konev, E.Y.Afanas'eva.* Effect of capsaicin on phagocytic activity of peripheral blood monocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease

- E.V.Kondratyeva.* Character of intersystem interactions in patients with asthma

- N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, N.N.Dorofienko, I.V.Dovzhikova.* Investigation of 8-isoprostane and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid in peripheral blood for predicting preterm birth in women with COVID-19

- D.A.Gassan, I.N.Gorikov, N.A.Ishutina, O.O.Kotova.* Morphofunctional characteristics of the liver in full-term newborns with cerebral ischemia born to mothers with exacerbation of chronic cytomegalovirus infection in the second trimester of gestation

- И.А.Андриевская, М.В.Корень.* Влияние папилломавирусной инфекции на течение и исходы беременности..... 76
- I.A.Andrievskaya, M.V.Koren.* Prevalence of human papillomavirus infection among women of reproductive age in the Amur region and its impact on pregnancy course and outcome
- З.Р.Махкамова, Т.Н.Голубова, Е.А.Герашченко, Е.И.Иванова, Т.И.Богатырева.* Сравнительный анализ эпидемиологии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Республике Крым и Российской Федерации за 2019-2023 годы..... 87
- Z.R.Makhkamova, T.N.Golubova, E.A.Gerashchenko, E.I.Ivanova, T.I.Bogatyreva.* Comparative analysis of epidemiology of HIV-associated tuberculosis in the Republic of Crimea and the Russian Federation for the period 2019–2023
- В.А.Бочкарева, М.М.Петрова, С.И.Зайнидинова, Ю.В.Лепилина, Н.Ю.Шимохина.* Распространенность и характеристика астенического синдрома у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, проживающих в г. Красноярске..... 96
- V.A.Bochkareva, M.M.Petrova, S.I.Zainidinova, Yu.V.Lepilina, N.Yu.Shimokhina.* Prevalence and characteristics of asthenic syndrome in patients with chronic respiratory diseases living in Krasnoyarsk
- Н.Р.Соловкова, Н.О.Сараева, В.В. Войцеховский.* Инфекционные осложнения при проведении программной терапии хронического лимфолейкоза..... 104
- N.R.Solovkova, N.O.Saraeva, V.V.Voitsekhovskiy.* Infectious complications during protocol-based therapy for chronic lymphocytic leukaemia
- Е.Д.Кумельский, В.А.Белоглазов, И.А.Яцков, Г.Н.Андреева, А.Р.Садигов.* Влияние санаторно-курортного лечения в сочетании с применением концентрата полифенолов винограда на маркеры липидного профиля и системного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой в постковидном периоде..... 114
- E.D.Kumelsky, V.A.Beloglazov, I.A.Yatskov, G.N.Andreeva, A.R.Sadikov.* Influence of health resort treatment combined with grape polyphenol concentrate on lipid profile and systemic inflammation markers in patients with asthma during the post-COVID period
- М.П.Хохлов.* Сравнение эффективности сипингового питания и компьютерной электроакупунктуры в комплексном лечении пациентов с обострением аллергической бронхиальной астмы..... 124
- M.P.Khokhlov.* Comparison of the effectiveness of sip-feeding and computerized electroacupuncture in the comprehensive treatment of patients with exacerbation of allergic asthma

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

- В.В.Войцеховский, А.А.Мустафаева, С.А.Артымук, С.П.Алатарцева, Н.А.Богачев.* Клинические наблюдения малой бета-талассемии, длительно протекавшей под маской «железодефицитной анемии»..... 133

SELECTED REPORTS

- V.V.Voitsekhovskiy, A.A.Mustafayeva, S.A.Artyumuk, S.P.Alatartseva, N.A. Bogachev.* Clinical observations of beta-thalassemia minor long misdiagnosed as iron deficiency anemia

ОБЗОРЫ

А.В.Юренко. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме: диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты..... 141

О.Г.Андросова, Д.Р.Аллазов, М.С.Зинин. Влияние электронных сигарет на печень (обзор литературы)..... 154

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

Татьяна Александровна Гвозденко. К 60-летию со дня рождения..... 164

REVIEWS

A.V.Yurenko. Small airway dysfunction in asthma: diagnostic, pathogenetic and therapeutic aspects

O.G.Androsova, D.R.Allazov, M.S.Zinin. Effects of electronic cigarettes on the liver (literature review)

ANNIVERSARIES

Tatiana A. Gvozdenko. To the 60th birthday

УДК 61:061.12(001.891)(571.6):612.2(576.31:611-018:616-092)(470)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-8-17

**ТАЛАНТ УЧЕНОГО, ПЕДАГОГА И РУКОВОДИТЕЛЯ
(К 95-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА ЛУЦЕНКО МИХАИЛА
ТИМОФЕЕВИЧА)**

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

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

РЕЗЮМЕ. Исполняется 95 лет со дня рождения инициатора создания, организатора и первого директора Института физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Академии медицинских наук СССР, ныне Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – академика РАН Михаила Тимофеевича Луценко. Статья является биографическим очерком, в котором представлены основные этапы профессионального роста, выдающиеся достижения в управлении медицинской наукой, воспитании научных кадров. Описаны наиболее значимые результаты в области морфологии, гистологии и патологической физиологии.

Ключевые слова: академик М.Т.Луценко, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, история создания и развития, медицинская наука.

**TALENT OF A SCIENTIST, TEACHER AND LEADER
(ON THE 95TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN MIKHAIL
TIMOFEEVICH LUTSENKO)**

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

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

SUMMARY. This year marks the 95th anniversary of the birth of the initiator, organiser and first director of the Institute of Physiology and Pathology of Respiration of the Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences of the USSR – now the Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration – Academician of the Russian Academy of Sciences Mikhail Timofeevich Lutsenko. The article is a biographical essay that outlines the key stages of his professional growth and highlights his outstanding achievements in managing medical science and training scientific personnel. It also presents the most significant results of his work in morphology, histology and pathological physiology.

Key words: Academician M.T.Lutsenko, Far Eastern Scientific Centre for Physiology and Pathology of Respiration, history of establishment and development, medical science.

Он – наш Учитель. Учитель для многих поколений врачей и научных работников – инициатор создания, организатор и первый директор Института физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, а ныне Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания - академик РАН Михаил Тимофеевич Луценко (1930-2017), которому 16 мая 2025 исполнилось бы 95

лет (рис. 1). Путь первопроходца всегда труден, но для преодоления возможных в пути преград первопроходец и исследователь должен обладать определенными качествами: целеустремленностью, глубокими знаниями, активной жизненной энергией и творческим талантом. Все эти качества в полной мере были присущи нашему Учителю. Почти вся творческая и профессиональная деятельность Михаила Тимофеевича Луценко была

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Колосов В.П., Перельман Ю.М., Полянская Е.В., Манаков Л.Г. Талант ученого, педагога и руководителя (к 95-летию со дня рождения академика Луценко Михаила Тимофеевича) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-8-17

For citation:

Kolosov V.P., Perelman J.M., Polyanskaya E.V., Manakov L.G. Talent of a scientist, teacher and leader (on the 95th anniversary of the birth of academician Mikhail Timofeevich Lutsenko). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-8-17



Рис. 1. На фото: доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, академик Российской академии наук М.Т. Луценко.

связана с Дальним Востоком, Амурской областью, куда он – выпускник Ставропольского медицинского института – прибыл после окончания аспирантуры для работы в Благовещенском государственном медицинском институте (1957 г.), пройдя все ступени профессионального роста: от ассистента до профессора и заведующего кафедрой гистологии, проректора по научной работе, а в последующем (1975-1986 гг.) и ректора этого ВУЗа.

На посту ректора Благовещенского медицинского института профессор М.Т. Луценко сконцентрировал научный поиск сотрудников на изучении вопросов адаптации организма, в частности, дыхательной системы, к неблагоприятным природно-климатическим факторам Сибири и Дальнего Востока. По инициативе М.Т. Луценко и под его непосредственным руководством была организована Центральная научно-исследовательская лаборатория, внедрены уникальные на тот период времени методы электронной микроскопии, биохимических и гистохимических исследований. Благодаря этому была налажена совместная научно-практическая работа экспериментально-теоретических кафедр с клиническими кафедрами хирургического и терапевтического профиля. М.Т. Луценко проявил незаурядный талант организатора не только в научной работе. По его инициативе были построены и введены в эксплуатацию более десятка зданий, в том числе учебные корпуса, спортивный комплекс, санаторий-профилакторий, туристическая база, общежития для студентов, что обеспечило производственную и социальную инфраструктуру медицинского института. Из стен Благовещенского государственного медицинского института, где он продолжительное время работал ректором, выпущен большой отряд врачей, которые пло-

дотворно трудятся во всех уголках страны, выполняя свою благородную миссию.

Именно в этот период своей профессиональной деятельности проявились особенности его характера и человеческих качеств – упорность и целеустремленность, широкая эрудиция и равнодушие к проблемам профессионального сообщества, так необходимые для формирования личности крупного руководителя и решения важных социальных задач. В частности, с 1974 началось строительство Байкальско-Амурской железной дороги. В этой связи, с 1974 по 1986 годы М.Т. Луценко принимал активное участие в организации медицинского обслуживания строителей БАМ (приказом МЗ РСФСР был назначен председателем «Координационного Совета по вопросам медицинского обслуживания строителей БАМ»). В этот период (1975 г.) им была создана межведомственная лаборатория по изучению механизмов адаптации организма человека к факторам окружающей среды в зонах строительства Байкало-Амурской железнодорожной магистрали и освоения новых территорий проживания населения, послужившая основой для формирования научно-исследовательского института, инициатором которого был профессор М.Т. Луценко.

Создание академического научного учреждения пульмонологического профиля на территории Дальневосточного региона России было обусловлено комплексом социально-экономических и медико-демографических проблем, связанных с освоением и перспективами развития этой обширной территории. Для решения этих научных проблем Сибирское отделение АМН СССР в 1981 году в соответствии с решением коллегии Государственного комитета СССР, Постановлением Совета Министров РСФСР и Прика-

зом Министерства здравоохранения СССР создало опорные пункты академической науки в Дальневосточном регионе, в том числе Научно-исследовательский институт физиологии и патологии дыхания (Благовещенск) во главе с его создателем – профессором М.Т. Луценко, совмещающем должность директора научного учреждения и ректора медицинского ВУЗа до 1986 года. Это положительно сказалось на формировании специализированной медицинской помощи и подготовке научных кадров в регионе.

Несмотря на то, что организация научного учреждения пульмонологического профиля на Дальнем Востоке России была обусловлена объективными причинами, прежде всего, высоким уровнем заболеваний органов дыхания, связанным с действием на орга-

низм человека неблагоприятных климатических и профессиональных факторов, необходимо было убедить в этом органы государственной власти. И это было успешно и блистательно сделано благодаря целеустремленности и напористости характера М.Т. Луценко и его умению убеждать. На основании обобщения многолетних экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований влияния на организм экстремальных экологических факторов Сибири и Дальнего Востока М.Т. Луценко на выездной сессии Президиума СО АМН СССР в сентябре 1980 г. доказал необходимость создания в городе Благовещенске академического НИИ для решения фундаментальных и прикладных медицинских проблем в регионе (рис. 2).

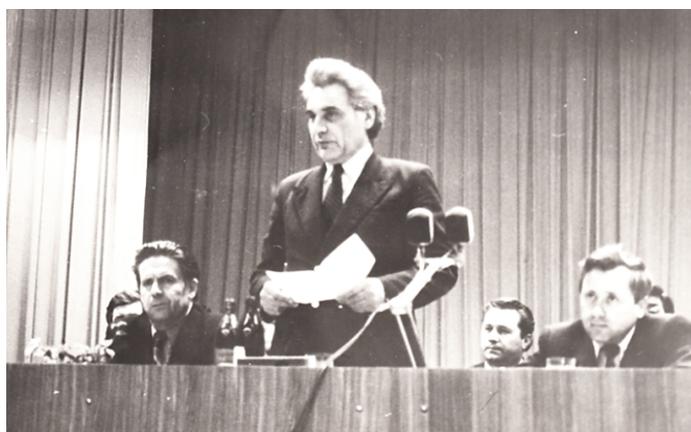


Рис. 2. На фото: профессор М.Т. Луценко (Благовещенск, 1980-е гг.).

В этот период под руководством профессора М.Т. Луценко были проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к действию экстремальных факторов окружающей среды, в частности, низкой температуры. Установлены особенности внутрисистемных и межсистемных взаимосвязей эндокринной, сердечно-сосудистой и респираторной систем при воздействии на человека климатических факторов Дальнего Востока в норме и при заболеваниях легких. Экспериментально и теоретически обоснованы представления об этапах формирования патологических процессов в бронхолегочном аппарате в этих условиях. Сформулированы методологические подходы к изучению влияния факторов внешней среды на дыхательную систему человека. Установлены механизмы влияния экстремальных климатических факторов Дальневосточного региона на дыхательную систему человека.

Со дня открытия научно-исследовательского института (1981 г.) в течение 24 лет М.Т. Луценко работал его директором (в последующем – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»). Под его руководством состоялось форми-

рование кадрового потенциала и трудового коллектива, материально-технической базы и научных направлений учреждения, создание и организация работы специализированной пульмонологической клиники. В течение короткого периода им была создана система управления научным Центром, подготовлены высококвалифицированные научные кадры, что позволило развить на Дальнем Востоке высокий научный академический потенциал в области медицинской науки.

Учеными Института за сравнительно небольшой период были выявлены основные морфофункциональные закономерности этиологии и патогенеза болезней органов дыхания и особенности энергетического и биохимического гомеостаза дыхательной системы в различных климатических зонах Дальневосточного региона. Созданы оригинальные концепции взаимодействия дыхательной системы человека с факторами внешней среды в норме и при болезнях органов дыхания, изучены их этиология и патогенез в экологических условиях региона и разработаны критерии морфофункционального состояния бронхиального дерева при заболеваниях органов дыхания.

Приоритетом деятельности научного учреждения было решение актуальных проблем регионального здравоохранения в интересах обеспечения здоровья и

социального благополучия проживающих в регионе людей, на которые постоянно нацеливал усилия научного коллектива его руководитель. Для этого были разработаны новые методы диагностики, лечения и профилактики респираторной патологии и организации пульмонологической помощи населению, в том числе: система организации специализированной пульмонологической помощи населению с учётом климатогеографических и социально-демографических особенностей региона; комплексная система профилактики неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона; алгоритм диспансерного учета и система динамического наблюдения и лечения больных пульмонологического профиля на различных этапах медицинского обслуживания; скрининг-методы оценки вентиляционной и кондиционирующей функции легких и способы диагностики гиперреактивности дыхательных путей при массовых профилактических обследованиях населения и многие другие. А для реализации научно-практического направления и развития медицинской помощи населению региона в 1981 году по инициативе и под руководством профессора М.Т. Луценко в составе НИИ физиологии и патологии дыхания была создана специализированная пульмонологическая клиника на 150 коек, в которой специализированную медицинскую помощь ежегодно получали 10 тыс. человек. С целью оказания квалифицированной консультативной и лечебно-диагностической помощи больным болезнями органов дыхания было создано региональное

консультативно-диагностическое отделение, а на его базе – современный диагностический Центр с автоматизированной системой регистрации больных.

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

С учетом социально-демографических особенностей Дальнего Востока на базе регионального пульмонологического центра под руководством академика М.Т. Луценко была разработана и реализована модель пульмонологической помощи в условиях низкой плотности населения, обеспечивающая повышение степени доступности ее специализированных видов различным контингентам населения, значительно удаленных от типовых лечебно-профилактических учреждений, позволяющая успешно оказывать специализированную помощь с использованием подвижных пульмонологических бригад в условиях низкой плотности населения Дальневосточного региона (рис. 3).

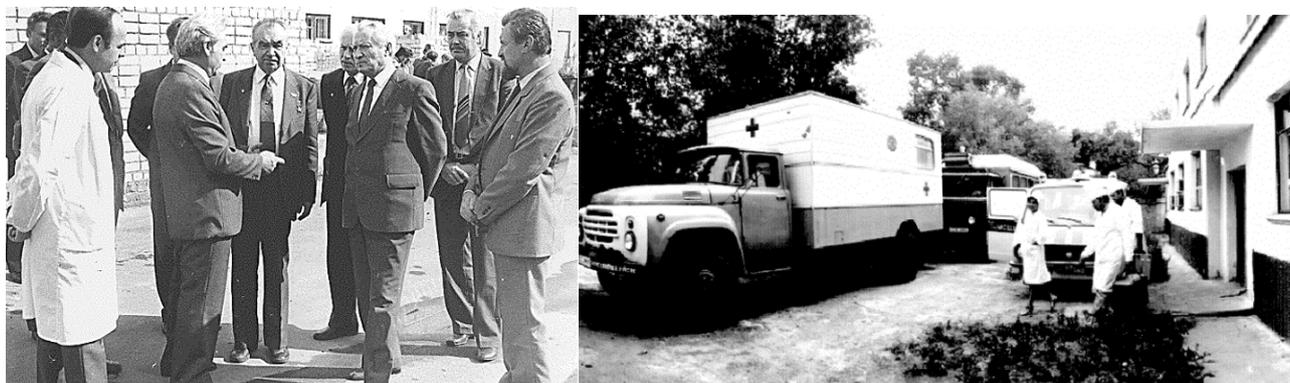


Рис. 3. На фото: Первый секретарь Амурского обкома КПСС С.С. Авраменко и члены Президиума АМН СССР (во главе с Президентом АМН СССР академиком Н.Н. Блохиным) знакомятся с работой подвижной пульмонологической поликлиники Института (сентябрь 1984 г.).

Результатом внедрения разработанной в региональном пульмонологическом центре научно обоснованной системы оказания специализированной медицинской помощи сельскому населению являлась диспансеризация жителей одного из сельскохозяйственных муниципальных образований Амурской области – Тамбовского района, демонстрируемая целым комплексом медицинских и социально-экономических индикаторов. В итоге в процессе научной и

организационно-методической работы разработан алгоритм диспансерного учета, динамического наблюдения и лечения больных на различных этапах медицинской помощи сельскому населению (рис. 4). Выполнен широкомасштабный эксперимент тотальной диспансеризации населения Тамбовского района Амурской области, которому в течение 1986-1990 гг. оказывалась плановая медицинская помощь на разных этапах организации медицинской помощи, в том числе

на уровне регионального пульмонологического центра. Эта работа была высоко оценена и получила диплом и серебряную медаль Выставки достижений народного хозяйства СССР (1988 г.), а ее первые результаты были

представлены на Всесоюзном семинаре «Развитие и совершенствование диспансеризации всего населения» (Москва, 19 декабря 1985 г.).



Рис. 4. На фото: профессор М.Т. Луценко (в центре) с участниками выездного совещания по проблемам организации медицинской помощи сельскому населению (Тамбовский район Амурской области, 1980-е гг.).

Основываясь на признании определяющей роли неблагоприятных условий внутриутробного развития плода в генезе бронхолегочной патологии новорожденных и детей первых лет жизни, одно из основных научных направлений по инициативе академика М.Т. Луценко было сосредоточено на выяснении роли и механизмов влияния патологии органов дыхания у беременной женщины на формирование фетоплацентарной недостаточности и разработке фундаментально обоснованных методов защиты системы мать-плод от воздействия неблагоприятных факторов, в том числе вирусно-бактериальной природы, а также методов и средств, обеспечивающих полноценное и своевременное созревание дыхательной системы плода и новорожденного. Многолетние исследования в данном направлении позволили М.Т. Луценко и его ученикам всесторонне оценить системные сдвиги в организме женщины при физиологически протекающей беременности и состоянии респираторной системы при осложненной беременности и разработать критерии риска плацентарной недостаточности, развития бронхолегочной патологии у плодов и новорожденных, матери которых во время беременности перенесли хронические заболевания легких, респираторные вирусные инфекции, а также методы и способы их профилактики. В 1994 году по инициативе академика М.Т. Луценко был создан фонд «Медико-экологический прогресс во имя здоровья матери и ребенка».

Результаты научных исследований М.Т. Луценко и его учеников в этой области обобщены в монографиях

«Дыхательная система матери и плода при патологической беременности» (1998 г.), «Состояние здоровья населения Дальневосточного региона» (2000 г.), «Фетоплацентарная система при герпес-вирусной инфекции» (2003 г.), «Механизмы изменений иммунной системы у беременных с герпес-вирусной инфекцией» (2007 г.). Эти и другие научные труды академика М.Т. Луценко свидетельствуют о его широкой эрудиции, умении выбирать актуальные направления исследований, методически правильно решать поставленные задачи. В данном случае по существу, М.Т. Луценко открыто новое научное направление «Перинатальная пульмонология».

В целях изучения организационных основ детской пульмонологии и создания системы мер первичной и вторичной профилактики болезней органов дыхания у детей разработана и внедрена в практическое здравоохранение система организации перинатальной профилактики респираторных заболеваний у новорожденных от матерей с осложненным течением беременности. Основным звеном системы явилось создание в клинике Центра уникального отделения патологии дыхания беременных с дневным стационаром, оснащенного необходимым оборудованием для ранней диагностики нарушений развития плода у женщин с осложненным течением беременности. По инициативе академика М.Т. Луценко также была открыта детская консультативная поликлиника, превратившаяся в последующем в детский пульмонологический Центр, изучающий маршрут здоровья детей, родившихся от матерей с кри-

териями риска респираторной патологии и позволяющий вести реальную профилактику бронхолегочных заболеваний.

Успехи молодого научного учреждения и его руководителя не могли быть незамеченными: 14 февраля 1980 года профессор М.Т. Луценко был избран член-корреспондентом, а 11 декабря 1986 года — действительным членом АМН СССР (с 1992 года — Российская академия медицинских наук, РАМН, после слияния в 2013 году РАМН и РАСХН с РАН — академиком Российской академии наук).

Однако широта научных интересов М.Т. Луценко и его стремление к эффективному использованию научных кадровых и материально-технических ресурсов для решения государственных задач на территории региона побудили его к воплощению новых инициатив, в результате которых в 1998 году в процессе реорганизации Научно-исследовательского института физиологии и патологии дыхания СО РАМН путем присоединения к нему филиалов, образованных на базе НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН (Владивосток) и НИИ охраны материнства и детства СО РАМН (Хабаровск), было создано Государственное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН. Преобразование трех Дальневосточных академических институтов в Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН (ДНЦ ФПД СО РАМН) позволило многократно приумножить научно-практический потенциал каж-

дого филиала и внедрить новейшие медицинские технологии на всей территории Дальнего Востока. Начиная с самых первых лет основания и формирования учреждения и до настоящего времени, в концепции его научно-практической деятельности воплощаются принципы организационно-методической работы, заложенные его первым руководителем, направленные на подготовку кадров здравоохранения, совершенствование и обеспечение эффективности медицинской помощи в сфере пульмонологии на территории Дальневосточного региона России. С этой целью для врачей медицинских организаций на территории региона систематически проводится комплекс научно-практических и образовательных мероприятий. В частности, уже на ранних этапах развития учреждения в практике широко использовались формы проведения научно-практических конференций, симпозиумов, выездных заседаний Проблемной комиссии «Физиология и патология дыхания», циклов семинаров по актуальным проблемам пульмонологии. Такие семинары были проведены в Южно-Сахалинске (1990 г.), Петропавловске-Камчатском (1991 г.), Тынде, Анадыре, Норильске, Улан-Удэ, Благовещенске и в других городах и субъектах Сибири и Дальнего Востока. При этом 10-12 сентября 1985 года в Благовещенске состоялось первое крупное научно-организационное мероприятие — «Дальневосточная конференция морфологов-пульмологов», являющееся важным событием в деятельности Института физиологии и патологии дыхания (рис. 5).



Рис. 5. На фото: профессор М.Т. Луценко (в центре) среди участников первой Дальневосточной конференции морфологов-пульмологов (Благовещенск, 10-12 сентября 1985 года).

Уже через год, 10-11 сентября 1986 г. была открыта новая страница в профессиональной жизни коллектива учреждения — организация и проведение в содружестве с Благовещенским государственным медицинским институтом I Съезда врачей-пульмологов Сибири и Дальнего Востока, ставшего в последующем традиционным и очень важным событием в системе профессиональных ценностей пульмонологической науки и

практики на территории региона. Важным событием в научно-организационной деятельности Института стала Региональная ассамблея «Здоровье населения Дальневосточного региона» (Благовещенск, 10 октября 1994 г.), организованная и проведенная по инициативе академика М.Т. Луценко. Прямые научные связи были установлены с учреждениями ДВО РАН и Сибирского отделения РАМН, медицинскими ВУЗами региона,

рядом Дальневосточных университетов. Особое внимание было уделено конструктивному научно-практическому взаимодействию с Азиатско-Тихоокеанским

респираторным обществом и входящими в его состав национальными респираторными обществами Китая, Японии и странами СНГ (рис. 6).



Рис. 6. На фото: М.Т. Луценко (первый ряд в центре) среди участников международной научной конференции, проведенной совместно с учеными Китайской народной республики (Благовещенск, 2009 г.).

Еще одной примечательной особенностью нового научного учреждения, заряжаемого неиссякаемой энергией его первого руководителя, является широкое использование экспедиционных форм при организации научно-исследовательской работы, особенно в 80-х и первой половине 90-х годов, то есть на первых, ранних этапах его формирования и развития. Научные экспедиции в этот период были проведены на Чукотке, Камчатке и Сахалине, в Ангарске (Иркутская область) и Норильске (Красноярский край), Бурятии и Якутии,

в различных районах Амурской области. В целом в этот период было осуществлено более 10 научных экспедиций в различные регионы Сибири и Дальнего Востока. Под руководством академика М.Т. Луценко проводилась постоянная работа с коренными народами Севера (в Чукотском автономном округе, республике Бурятия, республике Саха (Якутия), в Тындинском районе Амурской области), в том числе диспансеризация детей малочисленных народов, консультативная работа и научно-практические конференции (рис. 7).



Рис. 7. На фото: М.Т. Луценко среди участников Съезда медицинских работников Чукотского автономного округа (Анадырь, 1980 г.).

Усилия, предпринятые Дальневосточным региональным пульмонологическим центром в течение 1981-1995 гг., позволили существенно изменить ситуацию в организации пульмонологической помощи населению. Наряду с развитием укреплением материально-технического потенциала в центре, были созданы его научно-практические филиалы на территориях республики Бурятия, Чукотского автономного округа, Приморского края, осуществлялась активная координация организационно-методической, лечебно-консультативной и научно-исследовательской работы в регионе. При этом Концепция единства научно-практической деятельности и региональная политика в области пульмонологии, приоритеты в обеспечении лечебно-профилактической и организационно-методической работы, направленной на повышение качества медицинской помощи пациентам болезнями органов дыхания, заложенные при формировании учреждения его идеологом – академиком М.Т. Луценко, актуальны и эффективно работают и в современных условиях, что находит свое отражение в динамике показателей респираторного здоровья населения на территории региона.

Важным инструментом интеграции и управления НИР в регионе многие годы служила Проблемная комиссия 56.12 «Физиология и патология дыхания» Научного совета № 56 РАМН и МЗ РФ по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, возглавляемой академиком М.Т. Луценко. Проблемная комиссия координировала деятельность 20 научно-исследовательских институтов СО РАМН, Минздрава РФ и медицинских ВУЗов, в которых над проблемами пульмонологии работали свыше 250 квалифицированных специалистов, в том числе более 30 профессоров и докторов наук, свыше 80 кандидатов наук. Основная деятельность комиссии была сосредоточена на организации взаимодействия НИУ и ВУЗов в реализации НИР в сфере пульмонологии, научно-практических мероприятий по внедрению новых методов диагностики и лечения.

Академик РАН М.Т. Луценко – не только успешный руководитель и организатор здравоохранения, но и талантливый педагог и крупный ученый в области общей патологии, морфологии, гистологии и эмбриологии человека, патологической физиологии. В 1958 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые данные о созревании, формах размножения и топографии клеток красного костного мозга кролика в норме после кровопускания и нарушения нервной регуляции», а в 1970 году — докторскую диссертацию «Морфологические исследования печени при гиперхолестеринемии и добавлении к атерогенной

диете желчных кислот». В 1971 году решением ВАК был утвержден в ученом звании профессора.

Под его научным руководством проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к действию низких температур, разработана концепция многоуровневого взаимодействия дыхательной системы с окружающей средой в экстремальных экологических условиях, теоретически обоснованы представления о формировании патологических процессов в бронхолегочном аппарате при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов. Разработаны мероприятия по функциональной и физической реабилитации, обеспечивающей повышение толерантности организма к условиям Дальневосточного региона и адекватную компенсацию функций организма, нарушенных при заболеваниях органов дыхания. Получены новые данные об особенностях течения заболеваний органов дыхания у коренных жителей Дальневосточного Севера и механизмах адаптации к экологическим условиям приезжего населения. В 2000 году Международная ассоциация по приполярной медицине (Канада) за вклад в ее развитие наградила М.Т. Луценко медалью им. Ж. Хилдеса.

Под руководством академика М.Т. Луценко выполнены широкомасштабные исследования по эпидемиологии болезней органов дыхания в Дальневосточном регионе, направленные на изучение закономерностей влияния экологических и социальных факторов на состояние здоровья и особенности клинического течения заболеваний органов дыхания, в результате которых установлена их истинная распространенность. Она оказалась непосредственно связанной с интенсивностью воздействия на организм человека неблагоприятных экологических факторов. Эпидемиологические данные позволили рассчитать потребность в первичной и специализированной пульмонологической помощи населению региона.

Академик РАН М.Т. Луценко – основатель известной в стране и за рубежом научной школы морфологов (рис. 8). Работая в ДНЦ ФПД в должности директора, с 1981 по 2017 гг. руководил научной лабораторией изучения этиологии, патогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких. А в 2000 году на базе Амурского государственного университета по его инициативе была открыта кафедра медико-социальной работы, которую он возглавил. Под его руководством выполнено 15 докторских и 44 кандидатских диссертаций, а результаты научных исследований представлены более чем в 600 научных публикациях, в том числе 36 монографиях и методических изданиях, 140 изобретениях.



Рис. 8. На фото: академик РАН М.Т. Луценко с учениками.

Свою профессиональную деятельность академик М.Т. Луценко активно сочетал с большой и многогранной общественной, образовательной и организаторской деятельностью. С 1974 года Михаил Тимофеевич являлся членом Правления Президиума Всероссийского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, председателем Ассоциации морфологов Амурской области, с 1983 года – председателем Проблемной комиссии 56.12 «Физиология и патология дыхания» научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера Российской академии медицинских наук и министерства здравоохранения РФ, с 1984 года – член Президиума Сибирского отделения РАМН, с 1999 г. – президент Дальневосточной ассоциации ученых. М.Т. Луценко – многие годы был главным редактором научно-практического журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», членом редакционной коллегии научного журнала «Информатика и системы управления», членом редакционного совета журналов «Пульмонология», «Бюллетень СО РАМН», «Сибирский медицинский журнал».

За заслуги перед государством и многолетний добросовестный труд М.Т. Луценко награжден орденом Трудового Красного Знамени (1976 г.), орденом Октябрьской революции (1981 г.), орденом Почета (1996

г.), орденом Дружбы народов (2007 г.), медалью "За трудовую доблесть" (1961 г.), медалью «За доблестный труд». За большой вклад в развитие медицинской науки и образования ему присвоено Почётное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» (2000 г.), за активную гражданскую позицию признан Почетным гражданином города Благовещенска (2005 г.).

В настоящее время Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания является крупным научным и медицинским учреждением, обладающим значительными экономическими и кадровыми ресурсами и являющийся головным учреждением по пульмонологии на территории Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера (рис. 9). Учреждение включено в Национальный реестр «Ведущие научные организации России» (свидетельство № 10050 от 7.05.2013), а в результате экспертизы Министерства науки и высшего образования РФ ДНЦ ФПД присвоена 1 квалификационная категория, что позволило активно включиться в реализацию Национального проекта «Наука». И это является самой главной наградой и самым лучшим памятником Человеку, посвятившего свою жизнь служению Отечеству и государственным интересам.

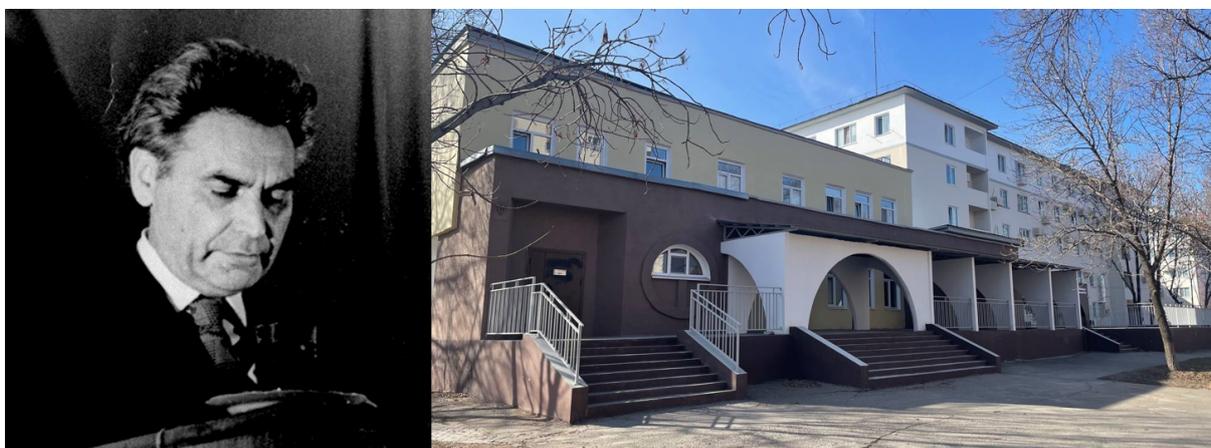


Рис. 9. Академик РАН, профессор М.Т. Луценко и комплекс зданий ДНЦ ФПД (Благовещенск).

Таким был и остается в памяти потомков, коллег и учеников основатель и первый руководитель Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания академик РАН Михаил Тимофеевич Луценко, человек колоссальной энергии и творческого потенциала, широкой научной эрудиции, направленной на созидание и решение важных социальных задач государственного масштаба. Все идеи научного поиска и организационные принципы деятельности научного учреждения, заложенные и воплощенные нашим Учителем и наставником, продолжают свое развитие в делах его учеников, получивших от него «путевку» в жизнь и отдающих дань глубокого уважения великому Человеку.

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

Информация об авторах:

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

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

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

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

Author information:

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

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

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

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

Поступила 24.04.2025
Принята к печати 15.05.2025

Received April 24, 2025
Accepted May 15, 2025

УДК 616.233/.24:616-053.2:616-036.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-18-32

ХРОНИЧЕСКИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

В.К.Козлов

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

РЕЗЮМЕ. В настоящей лекции обобщены результаты многолетних клинических наблюдений детей с различными вариантами хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), позволившие сформировать собственную концепцию формирования дизонтогенетических нарушений бронхолегочной системы на пренатальном и постнатальном уровнях. Нарушения возникают как результат биохимических, молекулярных, клеточных изменений, вызванных комплексом повреждающих экзогенных и эндогенных факторов (дефицит и дисбаланс нутриентов, эссенциальных микроэлементов, внутриутробная вирусная инфекция, экологические воздействия) и запускающих программирование физиологических и метаболических реакций с ранних этапов органогенеза бронхолегочной системы до взрослой жизни. Такой подход открывает возможности научного обоснования первичной профилактики дизонтогенетически обусловленной патологии легких у детей. Автором представлен дифференциально-диагностический алгоритм анализа рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии.

Ключевые слова: хронические бронхолегочные заболевания, патогенез, морфогенез, нозологические варианты, врожденные пороки развития легких, метаболический импринтинг, дети.

CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN: DEVELOPMENTAL CHARACTERISTICS AND CLINICAL COURSE

V.K.Kozlov

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

SUMMARY. This lecture summarises long-term clinical observations of children with various forms of chronic non-specific lung diseases (CNLD), which have enabled the author to formulate a concept of dysontogenetic disorders of the bronchopulmonary system arising at both prenatal and postnatal levels. Such disorders develop through biochemical, molecular and cellular changes triggered by a combination of exogenous and endogenous damaging factors – nutrient and essential-trace-element deficiency or imbalance, intrauterine viral infection and environmental exposures – that programme physiological and metabolic reactions from the earliest stages of bronchopulmonary organogenesis through to adult life. This approach opens up possibilities for a scientifically grounded primary prevention of dysontogenetically determined pulmonary pathology in children. The author presents a differential diagnostic algorithm for analyzing recurrent and chronic bronchopulmonary pathology.

Key words: chronic bronchopulmonary diseases, pathogenesis, morphogenesis, nosological variants, congenital malformations of the lungs, metabolic imprinting, children.

Контактная информация

Владимир Кириллович Козлов, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Vladimir K. Kozlov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: iomid@yandex.ru

Для цитирования:

Козлов В.К. Хронические бронхолегочные заболевания у детей: особенности формирования, клинического течения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.18–32. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-18-32

For citation:

Kozlov V.K. Chronic bronchopulmonary diseases in children: developmental characteristics and clinical course. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):18–32 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-18-32

Проблема хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей сохраняет свою актуальность и медико-социальную значимость, характеризуется относительно высоким средним показателем заболеваемости и инвалидизации, имеет региональные особенности, обусловленные микроэкологией, состоянием окружающей среды и иными социальными факторами, присущими для данной местности [1]. ХНЗЛ – это гетерогенная группа хронических заболеваний дыхательных путей и других структур легких, различная по причинам и механизмам развития, но имеющая общие клинические симптомы, морфологические изменения и функциональные показатели. В связи с внедрением в повседневную практику современных методов исследования, совершенствованием клинических подходов к диагностике, обширная группа ранее не дифференцированных хронических заболеваний легких распалась на множество конкретных нозологических форм. Увеличилось число вторичных форм заболеваний, которые формируются на фоне дефектов органогенеза бронхолегочной системы. Использование методов генетического анализа позволило улучшить выявление наследственной патологии легких, выделить ее формы и варианты. Это отразилось в принятии современной классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. К основным формам отнесены инфекционно-воспалительные (хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхоэктатическая болезнь), аллергические (бронхиальная астма, гиперчувствительный пневмонит), болезни легких, развившиеся в периоде новорожденности (бронхолегочная дисплазия), врожденные пороки развития легких, интерстициальные заболевания легких, наследственные (дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром цилиарной дискинезии) [2].

Для точного понимания механизмов формирования ХНЗЛ необходимо обратить внимание на особенности органогенеза дыхательной системы, уточнение значения различных экзогенных и эндогенных триггеров, приводящих к порокам развития легких. Правильное формирование легких зависит от перекрестного взаимодействия между эпителиальными и мезенхимальными компартментами, которые контролируют временное и пространственное распределение множества факторов и дифференцирующих сигналов.

Преморбидный фон у беременных женщин и детей Приамурья

Основной особенностью Приамурского региона является повышенное содержание железа, марганца и недостаток йода, селена в окружающей среде. В результате техногенного загрязнения отмечается превышение предельно допустимых концентраций таких микроэлементов как цинк, медь, кадмий, свинец, ртуть, бериллий, никель, хром и др. [3]. Естественно предположить, что вышеуказанное экологическое своеобразие региона сказывается на функциональном

состоянии ряда органов и систем организма, особенно у критических групп населения – беременных женщин, детей раннего возраста. Низкий уровень у беременных женщин и детей ряда эссенциальных микроэлементов, таких как йод, выявлен у 85,6% обследованных, медь – у 92,3%. Повышенное содержание в сыворотке крови беременных марганца и лития определено в 63,5% случаев [4]. При ранней постановке на учет в женской консультации у беременных женщин в 63,5% наблюдений выявлен дефицит железа с развитием анемических состояний. Все эти состояния сопровождаются нарушением фактического питания у беременных женщин Приамурья. При анализе показателей нами выявлено снижение основных ингредиентов питания, отмечены нарушения белкового и липидного обмена, в том числе повышение уровней холестерина, β -липопротеидов, снижение содержания общего белка [5].

Биогеохимическое своеобразие среды обитания детей Приамурья обуславливает важность микроэлементозов в формировании ХНЗЛ. Только у 3% детей все исследуемые показатели были в пределах референсных значений. Наиболее этиопатогенетически значимыми являются изменения в концентрации микроэлементов, участвующих в развитии воспалительных реакций: йодидов, меди, марганца, селена, лития. Следует упомянуть и о том, что достоверно низкое содержание железа, меди, селена, цинка ассоциировано с врожденными пороками развития легких (ВПРЛ) [6, 7].

Экспериментальные подтверждения влияния тяжелых металлов на изменения в легких

Данные клинические наблюдения о содержании микроэлементов и их возможной роли в формировании хронической патологии легких подтверждены экспериментальными исследованиями на модели свинцовой интоксикации. Установлены особенности патоморфологических изменений в легких крыс, подвергнутых антенатальному воздействию нитрата свинца. Выявлена гиперплазия лимфоидной ткани в стенках бронхов и перибронхиальной соединительной ткани. Обнаружено снижение относительного объема компартмента респираторного отдела легкого, а именно, уменьшение отношения удельного объема просветов альвеол к удельному объему межальвеолярных перегородок [8]. Подобные изменения на ранних стадиях онтогенеза могут являться основой для дальнейшего формирования хронического патологического процесса в легких.

Механизмы индукции воспаления при хронических неспецифических заболеваниях легких

Морфологические изменения в бронхолегочной системе происходят на фоне декомпенсированной активации свободнорадикального окисления и угнетения антиоксидантной антирадикальной защиты легких, оксидативного стресса, нарушающих баланс редокс-сен-

ситивной регуляции апоптоза, а также пролиферации, дифференцировки, миграции мезенхимальных и эпителиальных клеток [9–12]. В частности, нарушение оксидативного метаболизма гранулоцитов, снижение их функционального резерва при гиперпродукции активных форм кислорода у детей с ХНЗЛ выявлено не только при обострении заболевания, но и на стадии ре-

миссии [13].

Полученные нами клинические и экспериментальные данные о формировании и течении бронхолегочных заболеваний соответствуют теории Д.С. Саркисова [14] о соотношении структурных изменений и клинических проявлений болезни (рис.).



Рис. Соотношение структурных изменений и клинических проявлений болезни по С.Д. Саркисову [14] с дополнениями автора.

На первых этапах в легочной ткани под воздействием комплекса повреждающих факторов экзогенного и эндогенного характера, на фоне поливалентных дефицитных состояний [15], формируются биохимические молекулярные изменения, в последующем дополняющиеся ультраструктурной патоморфологической перестройкой, ведущей к нарушениям роста и развития легких у детей пренатального (ацилярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия) и постнатального периодов альвеоляризации (бронхолегочная дисплазия, гипоплазия). Это бессимптомный, доклинический этап, трудно поддающийся верификации в клинической практике. В дальнейшем происходит развитие тканевых (органных) изменений, формирование пороков верхних и нижних дыхательных путей у детей. Верификация этого этапа патологического процесса возможна только путем морфологического исследования биоптата легочной ткани в сопоставлении с клиническими данными.

Своеобразие клинических проявлений болезни, ее исход зависит от соотношения деструктивных процессов (повреждение) и процессов восстановления (репарация, приспособление, компенсация), отражая либо преобладание вторых над первыми (выздоровление), либо недостаточность вторых (прогрессирование болезни), её хронизацию. Под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, прежде всего респираторных, а также других вирусных и бактериальных инфекций, происходит дальнейшее прогрессирование болезни. Хронизация воспалительного

процесса приводит к усилению патоморфологических изменений в респираторном тракте, вплоть до появления бронхоэктазов, развития пневмосклероза, что подтверждается анализом прижизненного биопсийного материала [16].

Генетический полиморфизм – основа патогенеза нарушений роста и развития легких

В основе патогенеза нарушений роста и развития легких может лежать генетический полиморфизм. Он определяет такие состояния как дефицит сурфактанта, ремоделирование внеклеточного матрикса легочной ткани, нарушения в ферментных системах антиоксидантной защиты, экспрессию факторов роста фибробластов, компонентов цитокинового каскада и др. Участие эндопептидаз, разрушающих все типы белков соединительной ткани – матриксных металлопротеиназ, а также дисбаланс в системе фермент-тканевые ингибиторы металлопротеиназ-1, -2, -9 вызывают нерегулируемое протеолитическое расщепление функционально важных компонентов внеклеточного матрикса. Это приводит к повреждению коллагенов бронхолегочной ткани, ее структурным изменениям и формированию пневмофиброза. Незрелость легочных структур «сурфактантной защиты», нарушение ангиогенеза и иммунологических механизмов, приводит к воспалительному ответу, апоптозу и фиброзу. Наличие полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов и ферментов системы детоксикации, способствуют прогрессированию нарушений, заложенных при росте и

развитии легких, формированию хронических бронхолегочных заболеваний [15, 17]. Эпигенетические процессы контролируют функции и регуляцию импринтированных генов с формированием предрасположенности к заболеваниям [18].

При изучении генетической предрасположенности женщин к рождению больного ребенка нами изучен полиморфизм гена ключевого фермента фолатного цикла – метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR). Нормальный гомозиготный генотип выявляется только у 42,8% беременных пришлого и у 29,1% коренного населения Приамурского региона. Женщины с генетически детерминированным видом реагирования функции MTHFR, имеют в анамнезе более высокие уровни экстрагенитальной (заболевания бронхолегочной, эндокринной систем), гинекологической (пролиферативные заболевания органов малого таза) патологии и являются группой риска по развитию акушерских осложнений и репродуктивных потерь, рождению больных детей с дизонтогенетическими отклонениями [19–21].

Изучение полиморфизма генов цитокинов показало, что их можно считать фактором риска преждевременных родов, рождения недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела с нарушением роста и развития легких [22].

У детей с ХНЗЛ, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции, была проведена оценка полиморфизма генов фермента – микросомальной эпоксид-гидролазы 1 (mEPOX1), часто выбираемых многими исследователями в качестве кандидатных генов осложненного бронхообструктивным синдромом течения внебольничной пневмонии [23]. Наши исследования показали, что генотип Туг/Туг гена *mEPOX1* выявляется в 2,2 раза чаще по сравнению с детьми без бронхообструктивного синдрома. Кроме того, был проведен анализ частоты встречаемости генетического полиморфизма Туг113His гена *mEPOX1* у детей в зависимости от повторности бронхолегочных заболеваний. Данные литературы позволяют предположить, что именно аллель Туг, обеспечивающий исходно высокий уровень фермента микросомальной эпоксидгидролазы, способствует интенсификации процессов перекисидации, более глубокому повреждению тканей легких и бронхов, что повышает восприимчивость к развитию бронхиальной обструкции [24]. Представленные результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о генетически обусловленных основах формирования нарушений роста и развития легких [25].

Пренатальные и интранатальные факторы риска формирования дизонтогенетических нарушений бронхолегочной системы/хронических неспецифических заболеваний легких у детей

Совокупность процессов, оказывающих неблагоприятное влияние на организм на ранних этапах развития человека, может программировать

функционирование ряда органов и систем и существенно влиять на развитие хронических заболеваний, способствуя формированию отдаленных последствий и во взрослом состоянии [26]. Предполагается, что плод осуществляет физиологическую адаптацию в ответ на изменения эндо- и экзо- факторов, которые могут включать эпигенетическую модификацию экспрессии генов [27].

Метаболический импринтинг рассматривается как адаптивный феномен, возникающий в отдаленные периоды жизни в результате воздействия на плод гипоксии, стресса, экотоксикантов, дисбаланса нутриентов [28], различных дефицитных состояний (эссенциальных микроэлементов и других компонентов). Дефекты питания плода приводит к рождению детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), рассогласованию темпов роста и развития органов и их структур, что впоследствии ослабляет устойчивость организма к заболеваниям [29, 30].

При изучении факторов риска формирования дизонтогенетических нарушений бронхолегочной системы у обследованных детей с ХНЗЛ было установлено, что отягощенный акушерский, гинекологический и соматический анамнезы во время беременности имели 82% их матерей. Выявленные неблагоприятные факторы пренатального периода многообразны, но наиболее значимыми из них являлись гестоз и угроза прерывания беременности, перенесенные вирусные инфекции, наличие анемии, курение матери.

Среди интранатальных факторов в небольшом проценте случаев отмечались ЗВУР, наличие синдрома дыхательных расстройств новорожденного и потребность в искусственной вентиляции легких. Клиническую реализацию порока развития легких провоцировали искусственное вскармливание и наличие респираторной патологии у детей в ранние сроки. Установлено, что для детей с легочной дисплазией был характерен ранний пульмонологический анамнез.

Внутриутробная инфекция является одним из основных факторов риска нарушения органогенеза бронхолегочной системы у детей. Сравнительный анализ показал, что у детей и плодов, у которых в последующем была диагностирована врожденная патология легких достоверно значимо чаще отмечался факт внутриутробного инфицирования. Были определены структурные нарушения, свойственные для инфекционных процессов: задержка созревания паренхимы легких в сочетании с сосудисто-фиброзной дисплазией, избыточное разрастание фиброзной ткани в нескольких органах, экстрамедуллярные очаговые разрастания миелоидной ткани (миелоз), а также реакция со стороны иммунной системы организма в виде некроза тимических телец и эозинофильной инфильтрации долек вилочковой железы, расширение коркового слоя долек тимуса. Выявленные при этом в пробах органов погибших плодов фрагменты ДНК или РНК

вируса простого герпеса, аденовируса, энтеровирусов можно оценить как этиологический фактор, приведший к формированию врожденных пороков развития и гибели плода и новорожденного [31, 32].

Бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое заболевание легких детей первых двух лет жизни, возникающее в перинатальном периоде преимущественно у глубоко недоношенных детей, получающих респираторную терапию в неонатальном периоде, протекающее с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол. БЛД проявляется кислородозависимостью в возрасте 28 суток жизни и старше, дыхательной недостаточностью, бронхообструктивным синдромом, рентгенографическими изменениями и характеризуется регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [17].

На примере бронхолегочной дисплазии отмечено, что факторы риска формирования данной патологии подразделяются на эндогенные и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые [17, 33]. Наиболее управляемыми из них, по нашему мнению, являются экзогенные модифицируемые факторы: нарушение питания; дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния; внутриутробная и постнатальная инфекция. Именно эти факторы необходимо корректировать, прежде всего, для предупреждения возникновения пренатальных и постнатальных нарушений онтогенеза легочной ткани.

Нарушения импринтинга зачастую не диагностируются вследствие широкого спектра клинических признаков, сглаживания фенотипа с возрастом, а также из-за ограниченной доступности в клинической практике молекулярных методов диагностики. Однако знание патогенетических механизмов развития синдромальных расстройств, вызванных нарушением импринтинга под влиянием комплекса неблагоприятных факторов на пренатальный и постнатальный органогенез, определяет научный подход к обоснованию возможной первичной профилактики заболеваний у ребенка.

Дальнейшее течение БЛД (после неонатального периода) зависит от выраженности морфологических и функциональных нарушений. У большинства больных отмечается медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6–12 месяцев, но у части пациентов нарушения сохраняются длительно. Полученные нами варианты исходов у детей с БЛД, показали, что, хотя у 15% детей процесс закончился клиническим выздоровлением, динамическое наблюдение выявило высокую частоту хронического и рецидивирующего бронхита (55%) у детей, перенесших БЛД в анамнезе. Данные спиральной компьютерной томографии свидетельствуют о наличии структурных нарушений легочной ткани в виде повышенной воздушности

и эмфиземы в сочетании с буллами и пневмосклерозом. Выявлена большая частота встречаемости локального пневмосклероза (52%) и бронхоэктазов (17,5%) [34].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости динамического амбулаторного наблюдения за детьми с БЛД в анамнезе с целью оценки состояния респираторного здоровья и структурных в дыхательных путях и легких.

Врожденные пороки развития легких

Для педиатрической пульмонологической практики чрезвычайно важен вопрос о ВПРЛ [35]. Эта группа заболеваний включает в себя пороки развития, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур: агенезия, аплазия, гипоплазия легких; пороки развития стенки трахеи и бронхов, как распространенные, так и ограниченные; кисты легких; секвестрации легких; пороки развития легочных вен, артерий и лимфатических сосудов [2].

Сведения о распространенности ВПРЛ среди детей крайне разноречивы, что можно объяснить сложностью диагностики. Если в структуре причин хронических заболеваний легких доля ВПРЛ, по данным клиницистов, составляет 1,4–14,5% случаев, то по данным морфологов – 48–78% случаев [36]. Тем не менее, до настоящего времени истинное место ВПРЛ в структуре всех хронических заболеваний легких не определено, достоверная информация о популяционной частоте ВПРЛ в различных регионах отсутствует. По некоторым данным [37], распространенность ВПРЛ составляет от 0,87 до 1,02 на 10 000 живорожденных.

Благодаря современным методам, таким как компьютерная томография, пренатальное ультразвуковое исследование, компьютерная томографическая ангиография, диагностика различных вариантов ХНЗЛ, в том числе пороков развития легких, на ранних стадиях увеличилась [38, 39].

Время возникновения нарушения определяет тип ВПРЛ, который включает пять подтипов врожденной аномалии развития лёгочных дыхательных путей: бронхолёгочный секвестр, который может быть внутридолевым или внедолевым; врожденная гипертрофия доли лёгкого; бронхогенная киста; врожденная атрезия бронхов. На всех пяти морфологических стадиях роста (эмбриональная, псевдожелезистая, канальцевая, мешковидная, альвеолярная) обозначены ключевые регуляторные, а также молекулярные детерминанты наиболее распространенных пороков легких [40]. Существует несколько гипотез о механизмах развития ВПРЛ. Согласно одной из них, морфогенез лёгких прерывается в результате генетических дефектов, которые вызывают постоянную экспрессию маркёров роста лёгких, таких как SOX2, фактор транскрипции щитовидной железы 1 (TTF1), а также снижение экспрессии фермента ретинальдегидрогеназы (RALDH)1. По другой гипотезе предполагается, что локальная обструкция дыхательных путей, например, стеноз бронхов или

аномальная перистальтика дыхательных путей, может привести к локальному увеличению количества медиаторов, которые могут вызывать иммунные реакции (например, фактор роста фибробластов 10 (FGF10) и другие интерлейкины и хемокины), что приводит к формированию порока [9, 41]. Ранее были установлены изменения в экспрессии белков SHH (англ. Sonic Hedgehog), а также регуляции Wnt-пути. Члены семейства SHH играют важную роль в морфогенезе ветвления бронхиального дерева, в структурировании мезенхимы, необходимой для формирования хрящевых колец трахеи и бронхов, а также в дифференцировке периферической мезенхимы, требуемой для формирования мышц сосудов и бронхов. Дефекты в SHH-сигналинге имеют прямое отношение к развитию ряда ВПРЛ. Wnt-путь – один из важнейших молекулярных сигнальных путей, регулирующих эмбриональное развитие и дифференцировку клеток, нарушение этих процессов может способствовать развитию патологии из-за клеточно-автономного дефекта эпителия [42]. Не исключено участие легочной нейроэндокринной системы (апудоцитов и нейроэпителиальных телец) в патогенезе и патофизиологии врожденных заболеваний легких у детей [37].

Нарушения развития и роста легких, нарушение этапов эмбриогенеза с формированием врожденных пороков развития верхних и нижних дыхательных путей являются проявлениями дизонтогенетических нарушений: дисплазии (аномальное развитие тканей), гипоплазии (недоразвитие хрящевой структуры дыхательных путей), дисхронии (нарушение темпов развития). Являясь результатом нарушения этапов эмбриогенеза, ВПРЛ представлены большим разнообразием форм и имеют широчайший спектр клинических проявлений. Так, некоторые варианты ВПРЛ могут иметь бессимптомное течение или манифестировать лишь во взрослом возрасте и становиться причиной развития тяжелой прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточности. Патогенез ВПРЛ изучен недостаточно и, соответственно, нет научного обоснования их возможной первичной профилактики. Многие врожденные дефекты бронхолегочной системы, которые на ранних стадиях не имеют специфической симптоматики и представляют трудности для диагностики, нередко составляют основу для вторичного формирования хронического воспалительного процесса и являются основным преморбидным фоном рецидивирующей бронхолегочной патологии. Чем больше выражены вторичные воспалительные изменения, тем труднее установить первичный или вторичный характер патологических изменений [36].

Наиболее часто ВПРЛ выявлены нами у детей в возрасте 3–6 лет, за исключением кистозных пороков развития легких, которые диагностируются ранее (до 3 лет, включая антенатальный период). Лишь 2,4% всех ВПРЛ обнаруживаются пренатально, тем не менее, ан-

тенатальная диагностика ВПРЛ играет решающую роль в их раннем выявлении и прогнозировании развития заболевания после рождения [43]. Существующие проблемы с диагностикой приводят к отсутствию или позднему началу профилактических и лечебных мероприятий.

Интерстициальные заболевания легких у детей

Включение нарушений роста и развития легких у детей в группу интерстициальных заболеваний [44, 45] очень важно, так как предполагает их более активное и целенаправленное выявление, профилактику и лечение. Недооценка этого постулата приводит к формированию прогностически неблагоприятного интерстициального заболевания легких (ИЗЛ). ИЗЛ имеют сложный и гетерогенный спектр, включающий большое количество иммуопосредованных и неиммуопосредованных заболеваний [46], с различными механизмами формирования [44, 47]. Большинство из них относится к категории «редких болезней», имеющих прогрессирующее течение и неблагоприятный исход [48].

Заболевание может развиваться в любые возрастные периоды, даже у детей грудного возраста. Несмотря на большое разнообразие клинических форм ИЗЛ, для них характерны общие клинические симптомы, при появлении которых у врача должно возникнуть подозрение на эту патологию. По общему мнению, одышка – главный симптом практически всех ИЗЛ, который имеет место у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста, и является наиболее ранним клиническим признаком. Также часто наблюдается кашель. Однако изолированное поражение альвеол не сопровождается данным симптомом из-за отсутствия в них соответствующих нервных окончаний, и поэтому кашель в большинстве случаев является признаком раздражения воздухоносных путей. При ИЗЛ кашель обычно сухой, непродуктивный или со скудной слизистой мокротой, не связан со временем суток. Частым и прогностически неблагоприятным признаком, как у взрослых больных, так и у детей является утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», изменение формы ногтей по типу «часовых стекол». Аускультативная картина в легких при ИЗЛ достаточно специфична. У больных на вдохе прослушиваются нежные крепитирующие хрипы [48].

Диагноз ИЗЛ уточняется проведением биопсии легкого [49–52]. Клинические проявления конкретного варианта ИЗЛ зависят от возраста [53] и генетической предрасположенности [51, 54, 55]. Генетические аномалии, которые следует оценивать при диагностике ИЗЛ, включают делеции или мутации в генах, участвующих в выработке и/или функционировании сурфактанта (SFTPВ (surfactant, pulmonary associated protein B), SFTPC (surfactant, pulmonary associated protein C), ABCA3 (ATP-binding cassette sub-family A member 3) и NKX2.1 (NK2 homeobox 1)), катаболизме

сурфактанта (рецепторы гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора CSF2RA и CSD2RB), легочных аномалиях (транскрипционные факторы FoxF1 и TBX4, рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2), белка филамина А (FLNA)). Без генетического тестирования и уточнения генетической основы конкретного варианта ИЗЛ невозможно назначение эффективной индивидуальной терапии, а также оценка прогноза заболевания. Окончательный диагноз ИЗЛ ставится на основе фенотипического паттерна, состоящего из анамнеза пациента, физикального осмотра, результатов комплексного обследования, включая рентгенографию, биопсию легких для уточнения патологических механизмов, генетического тестирования [56].

Обструктивные бронхолегочные заболевания у детей

Среди детей с ХНЗЛ значительный удельный вес составляют заболевания, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции [35]. Развитию нарушений бронхиальной проходимости способствуют возрастные анатомо-физиологические особенности респираторных органов [57], среди которых наиболее важными являются узость дыхательных путей, мягкость и податливость их хрящевой основы, склонность слизистой оболочки к генерализованным отекам и набуханию. Слабость дыхательных мышц, небольшая амплитуда движения ребер и диафрагмы определяют слабость и неэффективность кашлевого толчка. Возбудимость дыхательного центра снижена, а просвет узких дыхательных путей с податливыми стенками еще больше уменьшается, даже при незначительном набухании под влиянием внешних факторов, например, вирусной инфекции.

Хроническая обструктивная патология бронхолегочной системы начинается в раннем детском возрасте и продолжается у взрослых с дальнейшим формированием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [58]. Изучение ХОБЛ с использованием в качестве меток метилированной ДНК достоверно показало молекулярные нарушения в раннем возрасте, связанные с патогенезом ХОБЛ, что подтверждает её внутриутробное происхождение [59]. Дальнейшее прогрессирование ХОБЛ у детей происходит под влиянием комплекса эндогенных и экзогенных факторов, в том числе респираторных инфекций. Зачастую бронхообструктивный синдром (БОС) формируется у детей на основе ВПРЛ. Обследование нами дети с ХНЗЛ, протекающими с выраженным синдромом бронхиальной обструкции, показало, что 49,3% из них имели пороки развития бронхолегочной системы с недостаточностью мышечно-эластического и хрящевого каркаса трахеи и бронхов и локальными типами изменений, вызывающими обструкцию – трахеобронхиальными стенозами, кистами, трахеопищеводными свищами, кардиоваскулярными аномалиями с компрессией трахеи. К этой группе мы также отнесли пациен-

тов с нарушением роста и развития легких в виде легочной гипоплазии, у которых, наряду с дефектами развития анатомических структур, формированием интерстициальных процессов в легких, наблюдали клинические проявления бронхиальной обструкции за счет сопутствующего выраженного эндобронхита. Эти дети болели с раннего детства в виде повторных бронхитов, пневмоний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции.

Бронхообструктивный синдром у детей с БЛД отмечен нами в 11,5% случаев. Его наличие обусловлено морфологическими изменениями в виде уменьшения диаметра бронхов, плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, облитерирующего бронхоолита, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхиол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрации, интерстициального фиброза. При обострении заболевания бронхиальная обструкция усиливается за счет отека слизистой оболочки и гиперсекреции. Нарушается процесс формирования и роста альвеол. Происходит повреждение всех структурных компонентов легкого [17, 60]. Наличие этих патоморфологических проявлений является основой для дальнейшего формирования хронического бронхообструктивного синдрома и объясняет стойкость клинических проявлений заболевания и недостаточную эффективность проводимой терапии у детей с БЛД.

К распространенным типам патологических изменений, вызывающих обструкцию, относится наследственный дефект строения цилиарного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей – первичная цилиарная дискинезия, синдром неподвижных ресничек, синдром Картагенера [61–63]. Наследственные заболевания легких, в том числе первичная цилиарная дискинезия, отмечены нами у 2,7% детей с БОС. Редкая встречаемость данной патологии обуславливает позднюю диагностику заболевания: длительное время эти дети могут ошибочно наблюдаться с другими диагнозами, включая бронхиальную астму, получая неадекватное лечение.

Ведущий при ХНЗЛ симптомокомплекс БОС не должен быть основанием для постановки диагноза бронхиальной астмы, так как, несмотря на сходство симптомов, это разные заболевания. Для бронхиальной астмы характерно хроническое эозинофильное воспаление дыхательных путей, частично обратимое. При ХНЗЛ с БОС имеет место нейтрофильный тип воспаления с необратимым ограничением воздушного потока и прогрессирующим течением.

Дифференциально-диагностический алгоритм диагностики хронической бронхолегочной патологии

На основе комплексной оценки полученных данных нами разработан (табл.) дифференциально-диагностический алгоритм оценки рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии.

Таблица

Дифференциально-диагностический алгоритм анализа рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии

- ▶ Анализ антенатального, перинатального, и постнатального периодов жизни ребёнка;
- ▶ Рентгенологическое обследование;
- ▶ Ретроспективный анализ результатов предшествующего рентгенологического обследования;
- ▶ Анализ крови на атипичные возбудители, респираторные вирусы;
- ▶ Выявление и исключение атопии (аллергологический анамнез, аллергические пробы, иммунологическое обследование, в том числе иммуноглобулин Е);
- ▶ Выявление и исключение мукоцилиарной недостаточности;
- ▶ Выявление и исключение лекарственного поражения легкого;
- ▶ Фиброгастроуденоскопия с целью выявления и исключения рефлюкс-индуцированной бронхолегочной патологии;
- ▶ Комплексное исследование функции внешнего дыхания, в том числе с использованием методов бронхофонографии, импульсной осциллометрии;
- ▶ Бактериологическое исследование мокроты, лаважной жидкости;
- ▶ Электрокардиограмма, эхокардиография;
- ▶ Потовый тест для исключения муковисцидоза;
- ▶ Бронхологические методы исследования (бронхоскопия с морфологическим исследованием биоптата слизистой оболочки бронхов, бронхография)
- ▶ Мультиспиральная компьютерная томография легких с виртуальной бронхоскопией и внутривенным болюсным контрастированием;
- ▶ Ангиография (по показаниям) сосудов легких;
- ▶ Трансторакальная биопсия легких с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата (по показаниям);
- ▶ Генетические исследования.

Данный дифференциально-диагностический алгоритм, уже ранее нами публиковавшийся [7], необходимо своевременно дополнять по мере внедрения в повседневную практику новых методологических решений, исследованиями гиперчувствительности бронхов, врожденной и приобретенной мукоцилиарной недостаточности. Следует подчеркнуть, что помимо первичной наследственной формы нарушений мукоцилиарного клиренса развивается его недостаточность. В детской практике встречаются и вторичные формы, формирующиеся на фоне действия повреждающих экзогенных агентов, таких как инфекции, ингаляции газов, вдыхания холодного морозного воздуха, лекарственных препаратов (антибиотиков) и других [64]. Именно для детей, имеющих клинические маркеры цилиарной дискинезии в виде длительных, не поддающихся лечению синуситов, гайморитов, евстахиитов, характерны повторные острые респираторные инфекции с применением массивной неконтролируемой антибактериальной и другой терапии. Вдыхание морозного воздуха, влияет на функциональное состояние мукоцилиарного клиренса и способствует прогрессированию хронического бронхообструктивного процесса [64].

Вторичные формы мукоцилиарной недостаточности, как правило, обратимы, но при наличии несостоятельности различных звеньев иммунитета, его фагоцитарного звена, интралейкоцитарной микробцидной системы, нейтрофильных гранулоцитов [65]

возможно более длительное её течение, присоединение вторичной бактериальной инфекции и развитие ХОБЛ.

Заключение

Анализируя этиопатогенетические особенности формирования и клинического течения ХНЗЛ у детей, необходимо подчеркнуть собирательный, групповой характер данной патологии, имеющий различную этиологию, патогенез и формирующийся как результат нарушения органогенеза бронхолегочной системы на пренатальном и постнатальном уровнях, обусловленный генетической предрасположенностью и совокупностью неблагоприятных факторов в периоды «критического развития органов и систем», что влияет на развитие хронических заболеваний после рождения ребенка и в дальнейшей жизни (фетальное программирование).

Эффективность лечения детей с ХНЗЛ зависит от своевременной диагностики клинического варианта заболевания и этиологии возбудителя вторичного воспалительного процесса, осуществленных с использованием комплекса клинико-инструментальных методов, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, проведение (по показаниям) морфологической верификации диагноза, иммуногистохимических исследований биоптата лёгкого, генетических тестов. Это является одной из возможных основ научно-обоснованной первичной профилактики дизонтогенетических нарушений бронхолегочной си-

стемы, особенно тканевых пороков легких 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. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В. Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 61. С.31–35. <https://doi.org/10.12737/21436>
2. Чучалин А.Г. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2010. Т.89, №4. С.6–15. EDN: MRXUUN.
3. Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Хабаровского края в 2023 году. Хабаровск: Министерство природных ресурсов Хабаровского края. 2024. 259 с.
4. Супрун С.В., Евсеева Г.П., Кудряшова О.С., Кудерова Н.И., Лебедько О.А. Эколого-этнические особенности микроэлементного статуса крови у беременных женщин Приамурья // Микроэлементы в медицине. 2021. Т.22, №S1. С.65–66. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2021-S1-32>
5. Супрун С.В., Кудерова Н.И., Евсеева Г.П., Лебедько О.А. Комплексная оценка фактического питания беременных женщин Приамурья // Вопросы питания. 2018. Т.87, №S5. С.43–44. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10127>.
6. Евсеева Г.П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2009. 44 с. EDN: NKZMPJ.
7. Козлов В.К., Лебедько О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний у детей // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т.14, №3. С.22–31. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-3-22-31>
8. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. Влияние введения нитрата свинца беременным крысам на легкие их потомства // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т.139, №6. С.621–623. <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0369-0>
9. Cheres P., Kim S.J., Tulasiram S., Kamp D.W. Oxidative stress and pulmonary fibrosis // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1832, Iss.7. P.1028–1040. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.11.021>
10. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Демидова О.В. Влияние антиоксиданта эхинохрома А на блеомицин-индуцированный пневмофиброз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т.159, №3. С.329–332. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2960-3>
11. Lee I.T., Yang C.M. Role of NADPH oxidase/ROS in proinflammatory mediators-induced airway and pulmonary disease // Biochem. Pharmacol. 2012. Vol.84, Iss.5. P.581–590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.005>
12. Santos-Silva M.A., Pires K.M., Trajano E.T., Martins V., Nesi R.T., Benjamin C.F., Caetano M.S., Sternberg C., Machado M.N., Zin W.A., Valença S.S., Porto L.C. Redox imbalance and pulmonary function in bleomycin-induced fibrosis in C57BL/6, DBA/2, and BALB/c mice // Toxicol. Pathol. 2012. Vol.40, Iss.5. P.731–741. <https://doi.org/10.1177/0192623312441404>
13. Лебедько О.А., Гусева О.Е., Козлов В.К. Нарушение оксидативного метаболизма при хронических бронхообструктивных заболеваниях легких у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2007. Вып.27. С.12–13. EDN: NCKEND.
14. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медпрактика, 1988. 336 с.
15. Козлов В.К., Целых Е.Д., Евсеева Г.П., Супрун С.В. Фактическое питание, микроэлементозы и дефицитные состояния у детей и подростков. Владивосток, 2010. 320 с. ISBN: 978-5-8044-1126-9.
16. Акинфеев А.А., Рыжавский Б.Я., Гандуров С.Г. Морфологическая характеристика альвеол у детей с гипоплазией легких // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. №2. С.71–77. EDN: PИHYMX.
17. Клинические рекомендации «Бронхолегочная дисплазия». М. 2024. 99 с.
18. Butler M.G. Imprinting disorders in humans: a review // Curr. Opin. Pediatr. 2020. Vol.32, Iss.6. P.719–729. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000965>
19. Altmae S., Stavreus-Evers A., Ruiz J.R., Laanpere M., Syvanen T., Yngve A., Salumets A., Nilsson T.K. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility // Fertil. Steril. 2010. Vol.94, Iss.1. P.130–137. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.025>
20. Сугурова А.Т., Ящук А.Г., Тюрина А.А., Ялаев Б.И., Харисова З.И., Хусаинова Р.И. Исследование полиморфизма генов фолатного цикла у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы репродукции. 2023. Т.29, №1. С.39–47.

<https://doi.org/10.17116/repro20232901139>

21. Супрун С.В., Ларина Т.Н., Козлов В.К., Чижова Г.В., Морозова О.Н., Кудряшова О.С. Структура полиморфизма гена фолатного цикла (MTHFR) у беременных женщин коренного и пришлого населения // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т.16, №2-2. С.115–118. EDN: TFRHUV.

22. Гордеева Л.А., Оскорбина О.С., Воронина Е.Н., Соколова, Е.А. Шаталина И.В., Оленникова Р.В., Нерсесян С.Л., Филипенко М.Л., Глушков А.Н. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности // Медицинская иммунология. 2017. Т.19, №5. С.585–596. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-585-596>

23. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Субботина А.А., Ярома А.В. Полиморфизм гена микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 (rs1051740) у часто болеющих детей, проживающих в промышленном регионе юга Сибири // Якутский медицинский журнал. 2023. №3(83). С.65–67. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.83.16>

24. Akparova A., Abdrakhmanova B., Banerjee N., Bersimbaev R. EPHX1 Y113H polymorphism is associated with increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in Kazakhstan population // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ Mutagen. 2017. Vol.816-817. P.1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.02.004>

25. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Путинцев А.Н. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т.65, №5. С.7–11. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11>

26. Орлова С.В., Коденцова В.М., Никитина Е.А., Пронина О.Е., Прокопенко Е.В., Водолазская А.Н. Состояние нутритивного статуса женщины как одного из механизмов фетального программирования // Медицинский алфавит. 2020. №26. С.6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-6-11>

27. de Boo H.A., Harding J.E. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis // Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol. 2006. Vol.46, Iss.1. P.4–14. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x>

28. Meck W.H., Williams C.L. Metabolic imprinting of choline by its availability during gestation: implications for memory and attentional processing across the lifespan // Neurosci. Biobehav. Rev. 2003. Vol.27, Iss.4. P.385–399. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00069-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00069-1)

29. Высокогорский В.Е., Курч Н.М. Метаболический импринтинг пренатальной алкогольной интоксикации // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т.34, №1. С.5–9. EDN: SMXVIII.

30. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Саган Е.В. Олейник О.А. Метаболический импринтинг в формировании ожирения у детей // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контр-версии». Сочи, 2022. С.115–116. EDN: OSKPGV.

31. Островская О.В., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Ивахнишина Н.М., Сидорчук Н.Г. Результаты генодиагностики репродуктивно значимых инфекций у беременных женщин г. Хабаровска // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. №4. С.22–26. EDN: YKYVIP.

32. Козлов В.К., Пичугина С.В., Гандуров С.Г., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Чайка М.С., Лебедько О.А. Клинические особенности врожденного стридора у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.39–46. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-39-46>

33. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. М.: ПедиатрЪ, 2013. 176 с.

34. Пичугина С.В., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Сиротина-Карпова М.С., Кузнецова М.С., Е.И. Яковлев, Телепнева Р.С., Козлов В.К., Лебедько О.А. Исходы бронхолегочной дисплазии у детей // Амурский медицинский журнал. 2018. Т.24, №4. С.14–17. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2018.4.14-17>

35. Козлов В.К., Лебедько О.А., Морозова Н.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Гандуров С.Г., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Наговицына Е.Б., Кудерова Н.И. Хронические бронхолегочные заболевания у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.62–73. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-62-73>

36. Бушмелев В.А., Стерхова Е.В. Врожденные пороки развития легких в структуре хронических заболеваний легких у детей (диагностика и лечение) // Практическая медицина. 2008. №7(31). С.74–80. EDN: LEYXED.

37. Блинова С.А., Орипов Ф.С., Хамидова Ф.М. Клеточные и молекулярные механизмы развития пороков легких // Гены и Клетки. 2021. Т.16, №1. С.24–28. <https://doi.org/10.23868/202104003>

38. Andrade C.F., Ferreira H.P., Fischer G.B. Congenital lung malformations // J. Bras. Pneumol. 2011. Vol.37, Iss.2. P.259–271. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000200017>

39. Wong K.K.Y., Flake A.W., Tibboel D., Rottier R.J., Tam P.K.H. Congenital pulmonary airway malformation: advances and controversies // Lancet Child Adolesc. Health. 2018. Vol.2, P.290–297. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30035-X)

40. Caldeira I., Fernandes-Silva H., Machado-Costa D., Correia-Pinto J., Moura R.S. Developmental pathways underlying lung development and congenital lung disorders // Cells. 2021. Vol.10, Iss.11. Article number:2987. <https://doi.org/10.3390/cells10112987>

41. Danopoulos S., Shiosaki J., Al Alam D. FGF signaling in lung development and disease: human versus mouse //

Front. Genet. 2019. Vol.10. Article number:170. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00170>

42. Swarr D.T., Peranteau W.H., Pogoriler J., Frank D.B., Scott Adzick N., Hedrick H.L., Morley M., Zhou S., Morrisey E.E. Novel molecular and phenotypic insights into congenital lung malformations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. Vol.197, Iss.10, P.1328–1339. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201706-1243OC>

43. Яковлев Е.И., Евсева Г.П., Пичугина С.В., Гандуров С.Г., Книжникова Е.В., Козлов В.К., Супрун С.В., Галлянт О.И., Ракицкая Е.В., Лебедько О.А. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей Приамурья // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019. Вып.74. С.70–77. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-70-77>

44. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R., Brody A.S., Castile R.G., Dell S., Fan L., Hamvas A., Hilman B.C., Langston C., Noguee L.M., Redding G.J. American Thoracic Society committee on childhood interstitial lung disease (chILD) and the chILD research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol.188, Iss.3. P.376–394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0923ST>

45. Deterding R.R. Children's interstitial and diffuse lung disease: progress and future horizons // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015. Vol.12. P.1451–1457. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201508-558PS>

46. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких // *Педиатр.* 2016. Т.7, №2. С.104–112. <https://doi.org/10.17816/PED72104-112>

47. Fan L.L., Dishop M.K., Galambos C., Askin F.B., White F.V., Langston C., Liptzin D.R., Kroehl M.E., Deutsch G.H., Young L.R., Kurland G., Hagood J., Dell S., Trapnell B.C., Deterding R.R. Children's interstitial and diffuse lung disease research Network (chILD RN). Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the child classification scheme // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015. Vol.12, Iss.10. P.498–505. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-064OC>

48. Лев Н.С., Розина Н.Н., Шмелев Е.И. Интерстициальные болезни легких у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014. №1. С.15–21. EDN: RWIMUZ.

49. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., Fan L.L., Dell S.D., Bean J.A., Brody A.S., Noguee L.M., Trapnell B.C., Langston C., Pathology Cooperative Group, Albright E.A., Askin F.B., Baker P., Chou P.M., Cool C.M., Coventry S.C., Cutz E., Davis M.M., Dishop M.K., Galambos C., Patterson K., Travis W.D., Wert S.E., White F.V. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol.176, Iss.11. P.1120–1128. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-393OC>

50. Saggi V., Beggs S., Bennetts B., Harrison J., Hime N., Kapur N., Lipsett J., Noguee L.M., Phu A., Suresh S., Schultz A., Selvadurai H., Sherrard S., Strachan R., Vyas J., Zurynski Y., Jaffè A. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017. Vol.12, Iss.1. P.133. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0637-x>

51. Soares J.J., Deutsch G.H., Moore P.E., Fazili M.F., Austin E.D., Brown R.F., Sokolow A.G., Hilmes M.A., Young L.R. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis // *Pediatrics.* 2013. Vol.132, Iss.4. P.684–691. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1780>

52. O'Reilly R., Kilner D., Ashworth M., Aurora P. Diffuse lung disease in infants less than 1 year old age: histopathological diagnoses and clinical outcome // *Pediatr. Pulmonol.* 2015. Vol.50, Iss.10. P.1000–1008. <https://doi.org/10.1002/ppul.23124>

53. Doan M.L., Guilleman R.P., Dishop M.K., Noguee L.M., Langston C., Mallory G.B., Sockrider M.M., Fan L.L. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children // *Thorax.* 2008. Vol.63, Iss.4. P.366–373. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083766>

54. Wambach J.A., Casey A.M., Fishman M.P., Wegner S.E., Cole F.S., Hamvas A., Noguee L.M. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol.189. P.1538–1543. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0342OC>

55. Whittett J.A., Kalin T.V., Xu Y., Kalinichenko V.V. Building and regenerating the lung cell by cell // *Physiol. Rev.* 2019. Vol.99, Iss.1. P.513–554. <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2018>

56. Deterding R.R., Deboer E.M., Cidon M.J., Robinson T.E., Warburton D., Deutsch J.H., Yong L.R. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol.200, Iss.10. P.1219–1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0544CI>

57. Банкалари Э. Легкие новорожденных: проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. П. Полина; пер. с англ.; под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Логосфера, 2015. 672 с. ISBN: 978-5-98657-039-6.

58. Волков В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: взгляд педиатра // *Лечащий врач.* 2011. №8. С.78–85. EDN: SGXTAN.

59. Röhl A., Baek S.H., Kachroo P., Morrow J.D., Tantisira K., Silverman E.K., Weiss S.T., Sharma A., Glass K., DeMeo D.L. Protein interaction networks provide insight into fetal origins of chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2022; Vol.23, Iss.1. Article number:69. <https://doi.org/10.1186/s12931-002-01963-5>

60. Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей: эволюция, реалии, перспективы // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого. М.: Медпрактика, 2018. Вып.18. С.9–12. EDN: VQRFDМ.
61. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т.64, №5. С.123–133. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>
62. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфаные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика, 2015. 240 с. ISBN: 978-5-98803-347-9.
63. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N., Milla C., Daniel S.J., Kimple A.J., Manion M., Knowles M.R., Leigh M.Q. Diagnosis, monitoring and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of art review // *Pediatr. Pulmonol.* 2016. Vol.51, Iss.2. P.115–132 <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>
64. Геппе Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С., Чокроборти Г. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов // *Русский медицинский журнал.* 2012. №24. С.1222–1227. EDN: PNBUEL.
65. Козлов В.К. Здоровье детей и подростков на Дальнем Востоке. Хабаровск: ДВГМУ, 2020. 456 с. ISBN: 978-5-85797-407-0.

REFERENCES

1. Evseeva G.P., Kholodok G.N., Morozova N.V., Suprun E.N., Kozlov V.K., Lazar K.G. [Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk territory]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 61:31–35 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/21436>
2. Chuchalin A.G. [Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children]. *Pediatrics. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2010; 89(4):6–15 (in Russian).
3. [State Report on the state and Environmental Protection of the Khabarovsk Territory in 2023]. Khabarovsk: Ministerstvo prirodnikh resursov Khabarovskogo kraja; 2024 (in Russian).
4. Suprun S.V., Evseeva G.P., Kudryashova O.S., Kuderova N.I., Lebed'ko O.A. [Ecological and ethnic features of the microelement status of blood in pregnant women of Priamurie]. *Mikroelementy v medizhine = Trace elements in medicine* 2021; 22(S1):65–66 (in Russian). <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2021-S1-32>
5. Suprun S.V., Kuderova N.I., Evseeva G.P., Lebed'ko O.A. [Comprehensive assessment of the actual nutrition of pregnant women in the Amur region]. *Problems of Nutrition* 2018; 87(S5):43–44 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10127>
6. Evseeva G.P. [Microelement status and the relationship of its imbalance with the development of diseases in children: abstract of Doctor's degree dissertation thesis]. Khabarovsk, 2009 (in Russian).
7. Kozlov V.K., Lebedko O.A., Pichugina S.V., Sirotina-Karpova M.S., Evseeva G.P., Gandurov S.G. [Relevant problems of chronic obstructive pulmonary diseases in children]. *Clinical Practice in Pediatrics* 2019; 14(3):22–31 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-3-22-31>
8. Lebed'ko O.A., Ryzhavskaia B.Ya. [Effect of administration of lead nitrate to pregnant rats on the lungs in their offspring]. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2005; 139(6):621–623 (in Russian). <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0369-0>
9. Cheresh P., Kim S.J., Tulasiram S., Kamp D.W. Oxidative stress and pulmonary fibrosis. *Boichim. Biophys. Acta.* 2013; 1832(7):1028–1040. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.11.021>
10. Lebed'ko O.A., Ryzhavskiy B.Y., Demidova O.V. [Effect of antioxidant echinochrome A on bleomycin-induced pulmonary fibrosis]. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2015; 159(3):351–354 (in Russian). <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2960-3>
11. Lee I.T., Yang C.M. Role of NADPH oxidase/ROS in proinflammatory mediators-induced airway and pulmonary disease. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 84(5):581–590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.005>
12. Santos-Silva M.A., Pires K.M., Trajano E.T., Martins V., Nesi R.T., Benjamin C.F., Caetano M.S., Sternberg C., Machado M.N., Zin W.A., Valença S.S., Porto L.C. Redox imbalance and pulmonary function in bleomycin-induced fibrosis in C57BL/6, DBA/2, and BALB/c mice. *Toxicol. Pathol.* 2012; 40(5):731–741. <https://doi.org/10.1177/0192623312441404>
13. Lebedko O.A., Gusyeva O.E., Kozlov V.K. [Damages of oxidative metabolism in children with chronic broncho-obstructive diseases]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2007; 27:12–13 (in Russian).
14. Sarkisov D.S. [Essays on the history of general pathology]. Moscow: Medpraktika; 1998 (in Russian).
15. Kozlov V.K., Tselykh E.D., Evseeva G.P., Suprun S.V. [Actual nutrition, microelementoses and deficiency conditions in children and adolescents]. Vladivostok; 2010 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1126-9.

16. Akinfeev A.A., Ryzhavsky B.Ya., Gandurov S.G. [Morphological characteristics of the alveoli in children with pulmonary hypoplasia]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2004; 2:71–77 (in Russian).
17. [Clinical recommendations «Bronchopulmonary dysplasia»]. Moscow; 2024 (in Russian).
18. Butler M.G. Imprinting disorders in humans: a review. *Curr. Opin. Pediatr.* 2020; 32(6):719–729. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000965>
19. Altmae S., Stavreus-Evers A., Ruiz J.R., Laanpere M., Syvanen T., Yngve A., Salumets A., Nilsson T.K. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility. *Fertil. Steril.* 2010; 94(1):130–137. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.025>
20. Sugurova A.T., Yashchuk A.G., Tyurina A.A., Yalaev B.I., Kharisova Z.I., Khusainova R.I. [Influence of polymorphism of folate cycle genes in assisted reproductive technologies programs in women with infertility and miscarriage]. *Russian Journal of Human Reproduction* 2023; 29(1):39–47 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20232901139>
21. Suprun S.V., Larina T.N., Kozlov V.K., Chizhova G.V., Morozova O.N., Kudryashova O.S. [Structure of folate cycle gene polymorphism (MTHFR) in pregnant indigenous and alien women]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* 2013; 16(2-2):115–118 (in Russian).
22. Gordeeva L.A., Oskorbina O.S., Voronina E.N., Sokolova E.A., Shatalina I.V., Olennikova R.V., Nersesyan S.L., Filipenko M.L., Glushkov A.N. [Association between cytokine gene polymorphisms and recurrent miscarriage]. *Medical Immunology (Russia)* 2017; 19(5):585–596 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-585-596>
23. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Subbotina A.A., Yaroma A.V. [Polymorphism of the microsomal epoxide hydrolase EPHX1 gene (rs1051740) in often ill children living in the industrial region of Southern Siberia]. *Yakut Medical Journal* 2023; 3(83):65–67 (in Russian). <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.83.16>
24. Akparova A., Abdrakhmanova B., Banerjee N., Bersimbaev R. EPHX1 Y113H polymorphism is associated with increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in Kazakhstan population. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ Mutagen.* 2017; 816-817:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.02.004>
25. Demikova N.S., Lapina A.S., Podolnaya M.A., Putintsev A.N. [The value of genetic analysis in the study of the nature of congenital malformations]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020; 65(5):7–11 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11>
26. Orlova S.V., Kodentsova V.V., Nikitina E.A., Pronina O.E., Prokopenko E.V., Vodolazkaya A.N. [State of nutritional status of woman as one of mechanisms of fetal programming]. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020; 26:6–11 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-6-11>
27. de Boo H.A., Harding J.E. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 2006; 46(1):4–14. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x>
28. Meck W.H., Williams C.L. Metabolic imprinting of choline by its availability during gestation: implications for memory and attentional processing across the lifespan. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003; 27(4):385–399. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00069-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00069-1)
29. Vysokogorskiy V.Ye., Kurch N.M. [Metabolic imprinting in fetal alcoholic intoxication]. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2014; 34(1):5–9 (in Russian).
30. Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Sagan E.V., Oleinik O.A. [Metabolic imprinting in the development of obesity in children. In: Abstracts of the XVI All-Russian Seminar «Reproductive Potential of Russia: Versions and Counter-versions»]. Sochi; 2022:115–116 (in Russian).
31. Ostrovskaya O.V., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Ivakhnishina N.M., Sidorchuk N.G. [Results of gene diagnostics of reproductively significant infections in pregnant women in Khabarovsk]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2017; 4:22–26 (in Russian).
32. Kozlov V.K., Pichugina S.V., Gandurov S.G., Evseeva G.P., Suprun S.V., Chaika M.S., Lebed'ko O.A. [Clinical features of congenital stridor in children]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:39–46 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-39-46>
33. Baranova A.A., Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V., editors. [Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia]. Moscow: Pediatr; 2013 (in Russian).
34. Pichugina S.V., Evseeva G.P., Suprun S.V., Sirotina-Karpova M.S., Kuznetsova M.S., Iakovlev E.I., Telepneva R.S., Kozlov V.K., Lebedko O.A. [Outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children]. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2018; 24(4):14–17 (in Russian). <https://doi.org/10.22448/AMJ.2018.4.14-17>
35. Kozlov V.K., Lebed'ko O.A., Morozova N.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Gandurov S.G., Evseeva G.P., Suprun S.V., Nagovitsyna E.B., Kuderova N.I. [Chronic bronchopulmonary diseases in children with bronchial obstruction syndrome]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 82: 62–73 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-62-73>
36. Bushmelev V.A., Sterkhova E.V. [Congenital lung malformations in the structure of chronic lung diseases in children (diagnosis and treatment)]. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2008; 7(31):74–80 (in Russian).
37. Blinova S.A., Oripov F.S., Khamidova F.M. [Cellular and molecular mechanisms of pulmonary malformations].

Genes and Cells 2021; 16(1):24–28 (in Russian). <https://doi.org/10.23868/202104003>

38. Andrade C.F., Ferreira H.P., Fischer G.B. Congenital lung malformations. *J. Bras Pneumol.* 2011; 37(2):259–71. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000200017>

39. Wong K.K.Y., Flake A.W., Tibboel D., Rottier R.J., Tam P.K.H. Congenital pulmonary airway malformation: advances and controversies. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2018; 2:290–297. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30035-X)

40. Caldeira I., Fernandes-Silva H., Machado-Costa D., Correia-Pinto J., Moura R.S. Developmental pathways underlying lung development and congenital lung disorders. *Cells* 2021; 10(11):2987. <https://doi.org/10.3390/cells10112987>

41. Danopoulos S., Shiosaki J., Al Alam D. FGF signaling in lung development and disease: human versus mouse. *Front. Genet.* 2019; 10:170. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00170>

42. Swarr D.T., Peranteau W.H., Pogoriler J., Frank D.B., Scott Adzick N., Hedrick H.L., Morley M., Zhou S., Morrissey E.E. Novel molecular and phenotypic insights into congenital lung malformations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197(10):1328–1339. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201706-1243OC>

43. Yakovlev E.I., Evseeva G.P., Pichugina S.V., Gandurov S.G., Knizhnikova E.V., Kozlov V.K., Suprun S.V., Galyant O.I., Rakitskaya E.V., Lebed'ko O.A. Epidemiological aspects of congenital malformations of the bronchopulmonary system in children of the Amur Region]. *Bulleten' fiziologii patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:70–77 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-70-77>

44. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R., Brody A.S., Castile R.G., Dell S., Fan L.L., Hamvas A., Hilman B.C., Langston C., Noguee L.M., Redding G.J. American Thoracic Society committee on childhood interstitial lung disease (chILD) and the chILD research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(3):376–394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0923ST>

45. Deterding R.R. Children's interstitial and diffuse lung disease: progress and future horizons. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12:1451–1457. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201508-558PS>

46. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. [On the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of growth and development of the lungs]. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)* 2016; 7(2):104–112 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PED72104-112>

47. Fan L.L., Dishop M.K., Galambos C., Askin F.B., White F.V., Langston C., Liptzin D.R., Kroehl M.E., Deutsch G.H., Young L.R., Kurland G., Hagood J., Dell S., Trapnell B.C., Deterding R.R. Children's interstitial and diffuse lung disease research Network (chILD RN). Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the child classification scheme. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12(10):1498–1505. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-064OC>

48. Lev N.S., Rozinova N.N., Shmelev E.I. [Interstitial lung diseases in children]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2014; 1:15–21 (in Russian).

49. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., Fan L.L., Dell S.D., Bean J.A., Brody A.S., Noguee L.M., Trapnell B.C., Langston C., Pathology Cooperative Group, Albright E.A., Askin F.B., Baker P., Chou P.M., Cool C.M., Coventry S.C., Cutz E., Davis M.M., Dishop M.K., Galambos C., Patterson K., Travis W.D., Wert S.E., White F.V. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(11):1120–1128. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-393OC>

50. Saddi V., Beggs S., Bennetts B., Harrison J., Hime N., Kapur N., Lipsett J., Noguee L.M., Phu A., Suresh S., Schultz A., Selvadurai H., Sherrard S., Strachan R., Vyas J., Zurynski Y., Jaffé A. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12(1):133. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0637-x>

51. Soares J.J., Deutsch G.H., Moore P.E., Fazili M.F., Austin E.D., Brown R.F., Sokolow A.G., Hilmes M.A., Young L.R. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics* 2013; 132(4):684–691. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1780>

52. O'Reilly R., Kilner D., Ashworth M., Aurora P. Diffuse lung disease in infants less than 1 year old age: histopathological diagnoses and clinical outcome. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50(10):1000–1008. <https://doi.org/10.1002/ppul.23124>

53. Doan M.L., Guillerman R.P., Dishop M.K., Noguee L.M., Langston C., Mallory G.B., Sockrider M.M., Fan L.L. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008; 63(4):366–373. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083766>

54. Wambach J.A., Casey A.M., Fishman M.P., Wegner S.E., Cole F.S., Hamvas A., Noguee L.M. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189:1538–1543. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0342OC>

55. Whittsett J.A., Kalin T.V., Xu Y., Kalinichenko V.V. Building and regenerating the lung cell by cell. *Physiol. Rev.* 2019; 99(1):513–554. <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2018>

56. Deterding R.R., Deboer E.M., Cidon M.J., Robinson T.E., Warburton D., Deutsch J.H., Yong L.R. Approaching

clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2019; 200(10):1219–1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0544CI>

57. Bancalari E. [The newborn lung: neonatology questions and controversies]. Moscow: izdatel'stvo Logosfera; 2015 (in Russian).

58. Volkov I.K. [Chronic obstructive pulmonary disease – a pediatrician's view]. *Lechashchiy vrach = Lechaschi Vrach* 2011; 8:78–85 (in Russian).

59. Röhl A., Baek S.H., Kachroo P., Morrow J.D., Tantisira K., Silverman E.K., Weiss S.T., Sharma A., Glass K., DeMeo D.L. Protein interaction networks provide insight into fetal origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2022; 23(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12931-002-01963-5>

60. Mizernitsky Yu.L. [Chronic lung diseases in children: evolution, realities, prospects. In: Mizernitsky Yu.L., editor. Pulmonology of childhood: problems and solutions]. Moscow: Medpraktika; 2018; 18:9–12 (in Russian).

61. Bogorad A.E., Diakova S.E., Mizernitsky Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2019; 64(5):38–46 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>

62. Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. [Orphan lung diseases in children]. Moscow: Medpraktika; 2015 (in Russian).

63. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N., Milla C., Daniel S.J., Kimple A.J., Manion M., Knowles M.R., Leigh M.Q. Diagnosis, monitoring and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51(2):115–132. <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>

64. Gepe N.A., Ozyorskaya I.V., Malyavina U.S., Tchokroborti G. [Effects of medications on ciliary epithelium in pediatric patients with viral respiratory infections]. *Russian Medical Journal* 2012; 24:1222–1227 (in Russian).

65. Kozlov V.K. [Health of children and adolescents in the Far East of Russia]. Khabarovsk: Dal'nevostochnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2020 (in Russian). ISBN: 978-5-85797-407-0.

Информация об авторах:

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

Author information:

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

Поступила 24.03.2025
Принята к печати 30.05.2025

Received March 07, 2025
Accepted May 30, 2025

УДК 616.24-008.811.6-036.12[616.155.018(578.822.9:577.152.313)+(615.322:582.622.2)]

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-33-44

УРОВЕНЬ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТА И КАПСАИЦИН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ
ИЗМЕНЕНИЯ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ В
МОНОНУКЛЕАРАХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ЛЕГКИХ

И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Котова, А.В.Конев, Е.Г.Шелудько

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Энергетическое обеспечение клеток – ключевой аспект их функционирования, осуществляемый митохондриями. Несмотря на сообщения о наличии энергетического дефицита при ХОБЛ, ранее мы выявили увеличение мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$) в лейкоцитах больных лиц. В то же время при ХОБЛ отмечалась повышенная экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом TRPV1, что вызывает вопросы о возможной роли этих рецепторов в регуляции митохондриальных функций. **Цель.** Оценить уровень $\Delta\Psi_m$ и аденозинтрифосфата (АТФ) в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ, а также уточнить эффект агониста TRPV1 – капсаицина – на $\Delta\Psi_m$. **Материалы и методы.** В исследование было включено 42 больных ХОБЛ различной степени тяжести, 11 лиц контрольной группы без признаков бронхиальной обструкции. Всем испытуемым проведена спирометрия и бодиплетизмография для оценки вентиляционной функции легких. Количество АТФ измеряли люминометрическим методом на планшетном анализаторе, после чего рассчитывали среднее содержание АТФ на одну клетку. $\Delta\Psi_m$ определяли методом проточной цитометрии с использованием ратиометрического катионного карбонилцианинового красителя JC-1. Вычисляли динамику $\Delta\Psi_m$ в ответ на активацию TRPV1 капсаицином, результаты выражали в % к значению $\Delta\Psi_m$ в клетках, которым стимуляцию не проводили. **Результаты.** Выявлено, что содержание АТФ в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ было выше, чем у лиц контрольной группы (0,96 (0,36; 1,79) фмоль/кл. против 0,14 (0,11; 0,21) фмоль/кл., $p = 0,001$). Капсаицин вызывал значимые изменения $\Delta\Psi_m$ в мононуклеарах больных ХОБЛ: 33,1 (-19,0; 86,0)% для лимфоцитов и 48,2 (0,0; 126,7)% для моноцитов ($p = 0,001$). Тем не менее, $\Delta\Psi_m$ не имел значимых различий между больными ХОБЛ и лицами контрольной группы ни исходно, ни на фоне действия капсаицина. При более высоких значениях объема форсированного выдоха за 1 секунду у больных ХОБЛ $\Delta\Psi_m$ был выше как в лимфоцитах (0,69 (0,64; 0,86) против 0,51 (0,35; 0,61), $p = 0,004$), так и в моноцитах (0,28 (0,21; 0,37) против 0,18 (0,13; 0,29), $p = 0,015$). **Заключение.** Мы не выявили признаков энергетического дефицита в мононуклеарах больных ХОБЛ, однако у пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми вентиляционными нарушениями может происходить некоторое снижение $\Delta\Psi_m$, не влияющее на выработку АТФ. Повышенная продукция АТФ при ХОБЛ может быть опосредована увеличенной экспрессией TRPV1 и может играть патологическую роль за счет активации пуринергического сигналинга.

Ключевые слова: мембранный потенциал митохондрий, митохондрии, АТФ, TRPV1, хроническая обструктивная болезнь легких, активные формы кислорода, мононуклеары.

ADENOSINE TRIPHOSPHATE LEVELS AND CAPSAICIN-INDUCED CHANGES IN
MITOCHONDRIAL MEMBRANE POTENTIAL IN MONONUCLEAR CELLS OF
PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Контактная информация

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ivanka_888@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ivana Yu. Sugaylo, PhD (Med.), Staff Scientist, 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: ivanka_888@mail.ru

Для цитирования:

Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Конев А.В., Шелудько Е.Г. Уровень аденозинтрифосфата и капсаицин-индуцированные изменения мембранного потенциала митохондрий в мононуклеарах больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.33–44. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-33-44

For citation:

Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Konev A.V., Sheludko E.G. Adenosine triphosphate level and capsaicin-induced changes in mitochondrial membrane potential in mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):33–44 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-33-44

I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Kotova, A.V.Konev, E.G.Sheludko

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

SUMMARY. Introduction. Cellular energy supply is a key aspect of their functioning, mediated by mitochondria. Despite reports of energy deficiency in COPD, we previously found an increase in mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$) in the leukocytes of affected individuals. At the same time, increased expression of transient receptor potential channels TRPV1 was observed in COPD, raising questions about their potential role in regulating mitochondrial functions. **Aim.** To assess $\Delta\Psi_m$ and adenosine triphosphate (ATP) levels in peripheral blood mononuclear cells of COPD patients and to clarify the effect of the TRPV1 agonist capsaicin on $\Delta\Psi_m$. **Materials and methods.** The study included 42 COPD patients of varying severity and 11 control subjects without signs of bronchial obstruction. All participants underwent spirometry and body plethysmography to assess lung function. The amount of ATP was measured by the luminometric method on a plate analyzer, with mean ATP content per cell calculated. $\Delta\Psi_m$ was determined by flow cytometry using the ratio-metric cationic carbonylcyanine dye JC-1. The dynamics of $\Delta\Psi_m$ in response to TRPV1 activation by capsaicin were assessed and the results were expressed as a percentage of $\Delta\Psi_m$ in unstimulated cells. **Results.** It was found that the ATP content in the peripheral blood mononuclear cells of COPD patients was higher than in the control group (0.96 (0.36; 1.79) fmol/cell vs. 0.14 (0.11; 0.21) fmol/cell, $p = 0.001$). Capsaicin caused significant changes in $\Delta\Psi_m$ in the mononuclear cells of COPD patients: 33.1 (-19.0; 86.0)% for lymphocytes and 48.2 (0.0; 126.7)% for monocytes ($p = 0.001$). However, $\Delta\Psi_m$ did not differ significantly between COPD patients and the control group either at baseline or under capsaicin stimulation. In COPD patients with higher FEV₁ values, $\Delta\Psi_m$ was elevated in both lymphocytes (0.69 (0.64; 0.86) vs. 0.51 (0.35; 0.61), $p = 0.004$) and monocytes (0.28 (0.21; 0.37) vs. 0.18 (0.13; 0.29), $p = 0.015$). **Conclusion.** We found no evidence of energy deficiency in mononuclear cells from COPD patients, however, in patients with severe and very severe ventilatory impairment, some decrease in $\Delta\Psi_m$ may occur without affecting ATP production. Increased ATP production in COPD may be mediated by increased TRPV1 expression and could play a pathological role by activating purinergic signaling.

Key words: mitochondrial membrane potential, mitochondria, ATP, TRPV1, chronic obstructive pulmonary disease, reactive oxygen species, PBMC.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это тяжелое прогрессирующее заболевание, возникающее в результате комплексного воздействия генетических, экологических (аэрополлютанты), индивидуальных (эпигенетических) и поведенческих факторов (табакокурение). ХОБЛ характеризуется хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отделение мокроты), возникающими вследствие нарушений в дыхательных путях (бронхит, бронхиолит) и/или альвеолах (эмфизема), приводящих к развитию стойкой, часто прогрессирующей бронхиальной обструкции [1]. В настоящее время наблюдаются высокие темпы роста заболеваемости ХОБЛ – ожидается, что к 2050 году число страдающих данной патологией достигнет 645,6 млн человек [2]. ХОБЛ занимает 3-е место в структуре смертности, ежегодно умирает около 3 млн человек, а к 2060 году число смертей может достигнуть 5,4 млн [1]. Риск ХОБЛ возрастает с продолжительностью и интенсивностью потребления табака в течение жизни, в среднем от момента начала курения до постановки диагноза может пройти 30 лет [3].

Известно, что митохондрии являются не только энергетическими станциями клетки, но также служат центром восприятия и трансдукции сигналов воспалительного повреждения. Встроенная во внутреннюю мембрану митохондрий дыхательная цепь состоит из ряда белковых комплексов (I-IV) и аденозинтрифосфат (АТФ)-синтазы, которые совместно образуют основные компоненты для митохондриального производства

энергии и ее «упаковывания» в виде молекулы АТФ. Белковые комплексы функционируют последовательно для переноса электронов, полученных из никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и флавинадениндинуклеотида (ФАДН₂), необходимых для формирования электрохимического градиента. Разность восстановительного потенциала, инициирующая движение электронов через комплексы I, III, IV, используется для перекачки протонов, что создает протондвижущую силу через внутреннюю мембрану митохондрии. Результирующий электрохимический градиент управляет синтезом АТФ, поскольку протоны возвращаются в митохондриальный матрикс через АТФ-синтазу, тем самым связывая транспорт электронов с окислительным фосфорилированием [4]. Таким образом, электрическая поляризация мембраны митохондрий определяет электрохимический потенциал ионов водорода, представляя собой механизм превращения энергии окисления дыхательных субстратов и ее запасаения в форме АТФ.

Важно подчеркнуть, что электрохимический градиент, также называемый мембранным потенциалом митохондрий ($\Delta\Psi_m$), поддерживается даже в условиях гипоксии и реализуется за счет гидролиза клеточного АТФ. Помимо образования АТФ, к функциям $\Delta\Psi_m$ относятся обеспечение транспорта внутрь митохондрий катионов металлов и белков, необходимых для поддержания метаболизма и структуры данной органеллы, экспорт анионов, в том числе нуклеиновых кислот, вероятно, для управления экспрессией ядерных генов.

Кроме этого, $\Delta\Psi_m$ – мощный регулятор генерации активных форм кислорода (АФК), выполняющих физиологические и патологические функции. Также он является ключевым элементом в механизме утилизации неправильно функционирующих митохондрий. Таким образом, поддержание адекватного $\Delta\Psi_m$ представляет собой критически важный механизм гомеостаза, а его нарушение служит индикатором клеточного патологического фенотипа [5]. При высоком $\Delta\Psi_m$ митохондриальная цепь становится производителем большого количества АФК, вызывая окислительный стресс, а при неадекватно низких значениях $\Delta\Psi_m$ происходит недостаточная выработка не только АТФ, но и АФК, что приводит к обратному и не менее пагубному для гомеостаза восстановительному стрессу [6].

Некоторые заболевания, включая ХОБЛ, сопровождаются нарушением нормальных биологических процессов, происходящих в митохондриях, приводя к так называемой митохондриальной дисфункции – под этим понятием понимается любое нарушение процессов, происходящих в митохондриях [7]. Так, нарушение функции митохондрий было обнаружено в скелетных и дыхательных мышцах больных ХОБЛ. В частности, было зафиксировано снижение скорости потребления кислорода и блокада транспортной цепи электронов, при этом генерация АФК была повышена [8]. Аналогичные нарушения наблюдали в гладкой мускулатуре дыхательных путей: для пациентов с ХОБЛ было характерно снижение $\Delta\Psi_m$ и уровня АТФ на фоне высокой продукции АФК [9]. В мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ ранее также отмечали признаки снижения активности митохондрий – уменьшение скорости потребления кислорода, нарушение активности сукцинатдегидрогеназы и окислительные повреждения [10, 11]. Проведя собственное исследование, мы выявили значимое увеличение $\Delta\Psi_m$ в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ [12], что противоречит данным других авторов. Интересно, что сходный результат был получен при изучении мононуклеаров у больных тяжелой бронхиальной астмой, при этом выявленные изменения были интерпретированы как адаптивная перестройка энергетического метаболизма, обусловленная активацией клеток иммунной системы. Повышенная митохондриальная активность воспроизводилась в клетках здоровых лиц при добавлении плазмы пациентов, что указывает на важную роль неустановленных плазменных факторов, предположительно, ассоциированных с воспалением [13].

Одними из самых чувствительных молекулярных сенсоров окислительно-восстановительного статуса клетки являются каналы с транзитным рецепторным потенциалом (TRP). Ранее мы обнаружили, что моноциты больных ХОБЛ отличаются повышенной экспрессией TRPV1 [14]. Известно, что данные каналы экспрессируются во многих клетках, в том числе в эпи-

тели дыхательных путей и мононуклеарах, способны активироваться АФК и продуктами перекисного окисления, опосредовать продукцию провоспалительных цитокинов, факторов нейрогенного воспаления и, тем самым, вызывать кашель и бронхоспазм [15, 16]. Информация о влиянии данных каналов на митохондрии остается противоречивой. С. Lozano et al. показали, что капсаицин, агонист TRPV1, способен корректировать митохондриальную дисфункцию в кардиомиоцитах мышцей, улучшая функционирование белковых комплексов I и II [17]. В то же время, согласно другим данным, обработка человеческих эндотелиальных клеток капсаицином приводила к уменьшению $\Delta\Psi_m$, снижению скорости потребления кислорода и повышению уровня митохондриального кальция (Ca^{2+}) [18]. Ранее мы изучали динамику изменений $\Delta\Psi_m$ в ответ на провоспалительную стимуляцию и обнаружили взаимосвязь экспрессии TRPV1 с реакцией $\Delta\Psi_m$ [12].

Таким образом, учитывая противоречивые данные о состоянии энергетического метаболизма мононуклеаров у больных ХОБЛ, а также о влиянии TRPV1 на $\Delta\Psi_m$, целью настоящей работы было оценить уровень АТФ в мононуклеарах периферической крови больных ХОБЛ и уточнить эффект агониста TRPV1 – капсаицина – на $\Delta\Psi_m$.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Исследование было выполнено на выборке, состоящей из 42 больных ХОБЛ (85% курильщики) и 11 условно-здоровых лиц контрольной группы (45% курильщики), не имевших хронических бронхолегочных заболеваний. Критериями включения в основную группу явились: подтвержденный диагноз ХОБЛ, возраст от 40 до 80 лет, индекс курения более 10 пачкалет; критериями исключения – эндокринные, острые инфекционные, онкологические заболевания, а также другие респираторные заболевания, кроме ХОБЛ. Возраст лиц в обследованных группах составил $63,0 \pm 1,08$ лет и $46,5 \pm 4,19$ лет соответственно ($p < 0,001$), индекс курения – $33,8 \pm 3,75$ и $12,7 \pm 4,73$ пачка-лет соответственно ($p < 0,001$). Среди больных ХОБЛ было 86% мужчин, в контрольной группе – 73% ($p = 0,30$). Большинство больных ХОБЛ имели среднюю (27,5%) и тяжелую (57,5%) степень заболевания, у 5% и 10% отмечалась легкая и крайне тяжелая ХОБЛ соответственно.

С целью оценки степени бронхиальной обструкции

всем больным было выполнено спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария). При этом определяли форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), величины объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ, пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость на уровнях 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), а также среднюю объемную скорость (СОС₂₅₋₇₅). Функцию внешнего дыхания также оценивали методом бодиплетизмографии на аппарате PowerCube Body+ (Гансхорн, Германия) с определением сопротивления дыхательных путей (Raw), специфического сопротивления дыхательных путей (sRaw), отношения остаточного объема легких (RV) к общей емкости легких (TLC) как индикатора легочной гиперинфляции.

Венозную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 минут при 1000g для получения лейкоцитов. К отобраным клеткам добавляли фосфатно-солевой буфер (ФСБ) до конечного объема 9 мл и перемешивали. В новой пробирке объемом 15 мл полученную суспензию медленно наслаивали на 3 мл фиколла с плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) и затем центрифугировали при 700g в течение 20 минут при температуре 23°C. Интерфазу, содержащую мононуклеары периферической крови, переносили в стерильную коническую пробирку объемом 15 мл. С целью удаления тромбоцитов полученные клетки трижды отмывали стерильным ФСБ. После третьей отмывки супернатант декантировали и ресуспендировали осадок в 0,5 мл среды RPMI-1640 (Corning, США). Отбирали аликвоты для волюметрического подсчета концентрации клеток на проточном цитометре SinoCyte (BioSino, КНР), а также для последующего определения концентрации АТФ. В последнем случае, аликвоту суспензии клетки объемом 5 мкл помещали в 100 мкл коммерческого реакционного буфера StayBrite (BioVision, США) и замораживали при -80°C. Оставшиеся клетки подвергали криоконсервации в среде с добавлением 10% диметилсульфоксида и 40% фетальной бычьей сыворотки.

Определение количества АТФ проводили с использованием коммерческих наборов StayBrite Highly Stable ATP Bioluminescence Assay Kit (BioVision, США) согласно инструкции производителя. Результат считывали в режиме люминесцентных измерений на планшетном анализаторе ClariostarPlus (BMG Labtech, Германия). Полученные значения количества АТФ в каждом образце (в фмоль) нормировали на количество клеток, взятых для анализа, вычисляя среднее содержание АТФ на одну клетку.

$\Delta\psi_m$ определяли методом проточной цитометрии с использованием ратиометрического катионного карбоцианинового красителя JC-1 (Люмипроб РУС, Россия). Криоконсервированные клетки оттаивали на водяной бане, отмывали 10-кратным объемом среды RPMI-1640 (Corning, США), ресуспендировали в этой

же среде и делили на аликвоты. В одну из аликвот добавляли JC-1 в концентрации 1 мкг/мл, инкубировали 15 минут в темноте при комнатной температуре, после чего анализировали на проточном цитометре. Во вторую аликвоту вносили капсаицин до конечной концентрации 50 мкМ, инкубировали 15 минут, затем добавляли JC-1 и инкубировали еще 15 минут, после чего анализировали на проточном цитометре. Значение, отражающее величину $\Delta\psi_m$, рассчитывали, как отношение медианной интенсивности флуоресценции (MFI) на каналах BV605 и FITC [19]. $\Delta\psi_m$ определяли отдельно для лимфоцитов и моноцитов, которые гейтировали на графике прямого и бокового светорассеяния (FSC-H/BSC-H). Дополнительно вычисляли динамику $\Delta\psi_m$ в ответ на активацию TRPV1, результаты выражали в % к значению $\Delta\psi_m$ в клетках, которым стимуляцию не проводили.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в формате Me (Q1; Q3) – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия U Манна-Уитни. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. Ассоциации для качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Мы не выявили значимых различий $\Delta\psi_m$ в лимфоцитах или моноцитах между больными ХОБЛ и лицами контрольной группы ни исходно, ни на фоне стимуляции капсаицином. При этом содержание АТФ в мононуклеарах больных ХОБЛ было значимо выше по сравнению с группой контроля (табл. 1). Корреляционные взаимоотношения между $\Delta\psi_m$ в мононуклеарах (исходно либо после экспозиции с капсаицином) и уровнем АТФ отсутствовали.

Капсаицин вызывал значимые изменения $\Delta\psi_m$ в лимфоцитах и моноцитах больных ХОБЛ ($p = 0,001$), но не у здоровых лиц, что может быть связано с небольшой численностью контрольной группы. Относительная динамика $\Delta\psi_m$ у больных ХОБЛ составила 33,1 (-19,0; 86,0)% для лимфоцитов и 48,2 (0,0; 126,7)% для моноцитов, в контрольной группе соответствующие показатели составляли 39,7 (-63,8; 64,2)% и 59,1 (-54,7; 96,8)%. Статистически значимых различий в относительной динамике между группами обнаружено не было. В целом, увеличение $\Delta\psi_m$ в ответ на капсаицин в лимфоцитах отмечалось у 71,4% больных ХОБЛ и 54,5% лиц контрольной группы ($p = 0,28$), в моноцитах – у 73,8% и 63,6% соответственно ($p = 0,50$).

$\Delta\psi_m$ и уровень АТФ в клетках не зависели от статуса и продолжительности курения, а также от выраженности симптомов ХОБЛ согласно оценочному

тесту COPD assessment test (CAT). При этом отмечались различия $\Delta\Psi_m$ между больными ХОБЛ в зависимости от степени бронхиальной обструкции (табл. 2). В частности, у больных с тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости

значения $\Delta\Psi_m$ в лимфоцитах и моноцитах были значимо ниже по сравнению с больными, имевшими обструкцию легкой и средней тяжести. Различия в $\Delta\Psi_m$ не сопровождалось какими-либо особенностями уровня АТФ.

Таблица 1
Значения мембранного потенциала митохондрий и содержания АТФ в мононуклеарах периферической крови у больных ХОБЛ и лиц контрольной группы

Показатель	Больные ХОБЛ	Контрольная группа	Значимость (p)
$\Delta\Psi_m$ (лимфоциты)	0,60 (0,41; 0,79)	0,63 (0,56; 1,20)	0,31
$\Delta\Psi_m$ (моноциты)	0,21 (0,14; 0,32)	0,31 (0,21; 0,45)	0,12
$\Delta\Psi_m$, капсаицин (лимфоциты)	0,85 (0,60; 1,03)	0,88 (0,36; 1,13)	0,71
$\Delta\Psi_m$, капсаицин (моноциты)	0,33 (0,22; 0,49)	0,45 (0,21; 0,61)	0,51
АТФ, фмоль/кл.	0,96 (0,36; 1,79)	0,14 (0,11; 0,21)	0,001

Таблица 2
Значения мембранного потенциала митохондрий и содержания АТФ в мононуклеарах периферической крови у больных ХОБЛ в зависимости от степени бронхиальной обструкции

Показатель	ОФВ ₁ \geq 50%	ОФВ ₁ < 50%	Значимость (p)
$\Delta\Psi_m$ (лимфоциты)	0,69 (0,64; 0,86)	0,51 (0,35; 0,61)	0,004
$\Delta\Psi_m$ (моноциты)	0,28 (0,21; 0,37)	0,18 (0,13; 0,29)	0,015
$\Delta\Psi_m$, капсаицин (лимфоциты)	0,91 (0,73; 1,03)	0,79 (0,55; 1,02)	0,33
$\Delta\Psi_m$, капсаицин (моноциты)	0,35 (0,28; 0,49)	0,31 (0,22; 0,46)	0,28
АТФ, фмоль/кл.	0,69 (0,36; 1,00)	1,29 (0,37; 1,89)	0,32

Кроме этого были установлены прямые корреляции между $\Delta\Psi_m$ в лимфоцитах и моноцитах и показате-

лями вентиляционной функции легких (табл. 3).

Таблица 3
Корреляционные взаимосвязи мембранного потенциала митохондрий и содержания АТФ в мононуклеарах периферической крови с показателями вентиляционной функции легких у больных

Показатель	$\Delta\Psi_m$ (лимфоциты)	$\Delta\Psi_m$ (моноциты)	АТФ, фмоль/кл.
ФЖЕЛ, % должн.	$\rho = 0,30, p = 0,06$	$\rho = 0,26, p = 0,10$	$\rho = 0,14, p = 0,38$
ОФВ ₁ , % должн.	$\rho = 0,39, p = 0,01$	$\rho = 0,36, p = 0,02$	$\rho = 0,04, p = 0,78$
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	$\rho = 0,39, p = 0,01$	$\rho = 0,40, p = 0,01$	$\rho = -0,06, p = 0,71$
ПОС, % должн.	$\rho = 0,37, p = 0,01$	$\rho = 0,31, p = 0,04$	$\rho = 0,04, p = 0,78$
МОС ₅₀ , % должн.	$\rho = 0,34, p = 0,03$	$\rho = 0,28, p = 0,07$	$\rho = 0,02, p = 0,88$
МОС ₇₅ , % должн.	$\rho = 0,35, p = 0,03$	$\rho = 0,36, p = 0,02$	$\rho = -0,04, p = 0,79$
СОС ₂₅₋₇₅ , % должн.	$\rho = 0,37, p = 0,02$	$\rho = 0,32, p = 0,04$	$\rho = 0,05, p = 0,75$

Аналогичные взаимосвязи отмечались между $\Delta\Psi_m$ и показателями общей (Raw) и специфической резистентности (sRaw) дыхательных путей по данным бодиплетизмографии, однако, поскольку резистентность

и проходимость дыхательных путей отражают противоположные по смыслу явления, все корреляции были обратными (табл. 4).

Таблица 4

Корреляционные взаимосвязи мембранного потенциала митохондрий и содержания АТФ в мононуклеарах периферической крови с показателями сопротивления дыхательных путей по данным бодиплетизмографии

Показатель	$\Delta\Psi_m$ (лимфоциты)	$\Delta\Psi_m$ (моноциты)	АТФ, фмоль/кл.
Raw общ., см H ₂ O/л/сек	$\rho = -0,36, p = 0,09$	$\rho = -0,40, p = 0,06$	$\rho = 0,24, p = 0,27$
Raw выд., см H ₂ O/л/сек	$\rho = -0,48, p = 0,02$	$\rho = -0,50, p = 0,02$	$\rho = 0,20, p = 0,36$
Raw вд., см H ₂ O/л/сек	$\rho = -0,31, p = 0,16$	$\rho = -0,33, p = 0,14$	$\rho = 0,22, p = 0,32$
RV/TLC, %	$\rho = -0,49, p = 0,02$	$\rho = -0,42, p = 0,05$	$\rho = 0,10, p = 0,66$
sRaw общ., см H ₂ O×сек/л	$\rho = -0,48, p = 0,02$	$\rho = -0,45, p = 0,03$	$\rho = 0,18, p = 0,44$
sRaw выд., см H ₂ O×сек/л	$\rho = -0,54, p = 0,008$	$\rho = -0,55, p = 0,007$	$\rho = 0,18, p = 0,42$
sRaw вд., см H ₂ O×сек/л	$\rho = -0,39, p = 0,08$	$\rho = -0,38, p = 0,08$	$\rho = 0,20, p = 0,38$

Таким образом, полученные нами значения $\Delta\Psi_m$ указывают на отсутствие энергетического дефицита у больных ХОБЛ. При этом ранее, используя краситель TMRE, мы выявили достоверное увеличение $\Delta\Psi_m$ в клетках больных лиц [12]. Наблюдаемые расхождения могут быть обусловлены особенностями проведения методики. Во-первых, красители TMRE и JC-1 имеют различную химическую структуру и обусловленные ей свойства. TMRE более чувствительный, но не является ратиометрическим (измерение проводят на одной длине волны), тогда как оценка $\Delta\Psi_m$ с использованием JC-1 может быть более грубой, но при этом учитывает возможные различия в эффективности загрузки клеток или вариации числа митохондрий. Кроме этого, для JC-1 отмечается нарушение формирования J-агрегатов в присутствии перекиси водорода, что может снижать точность получаемых результатов и маскировать повышенный $\Delta\Psi_m$ в условиях оксидативного стресса [20]. Во-вторых, негативные последствия для функции митохондрий могла иметь криоконсервация. В любом случае, факт энергетического дефицита у больных ХОБЛ не поддерживается данными, указывающими на повышенное содержание АТФ в клетках.

Митохондрии являются не только биоэнергетическими и биосинтетическими органеллами, но и играют важную роль в регуляции клеток врожденного и приобретенного иммунитета. Например, известна зависимость фенотипа макрофагов от функциональной активности митохондрий: тогда как в M1 подклассе макрофагах даже в аэробных условиях возрастает активность гликолиза, M2-клетки, напротив, демонстрируют повышенное потребление кислорода. При этом, экспериментальное нарушение функции митохондрий делает невозможной дифференцировку в фенотип M2 [21]. Окислительное фосфорилирование и генерация АФК также являются важными факторами, необходимыми для активации и пролиферации Т-клеток. Экспериментальная дисфункция комплекса III в транспортной цепи электронов сопровождалась снижением выработки АФК, нарушением активации транс-

крипционного фактора NFAT (Nuclear Factor of Activated T Cells) и продукции интерлейкина (IL)-2 [22]. Митохондрии способны регулировать активность клеток иммунной системы не только с помощью АФК, но и при непосредственном участии АТФ. При этом АТФ высвобождается из клетки через паннексисовые каналы или с помощью везикулярного транспорта и, действуя ауто-, пара- или эндокринно, выступает в роли сигнальной молекулы, активирующей пуринергические рецепторы (ионотропные (P2X) или метаботропные (P2Y)), расположенные как на цитоплазматической мембране, так и внутриклеточно. На фоне апрегуляции *NLPR3* белка криопирин (основной компонент одноименного типа инфламмасом) и продукции предшественников IL-1 β и IL-18 под действием микробных компонентов, активация пуринергических рецепторов стимулирует выход из клетки ионов калия (K⁺) и хлора (Cl⁻), возрастание продукции АФК и сборку инфламмасы NLRP3, опосредующей активацию каспазы-1 и образование активных форм IL-1 β и IL-18 [23]. В качестве примера пуринергического сигналинга можно привести аутокринную P2Y2-опосредованную активацию нейтрофилов, сопровождаемую окислительным взрывом и дегрануляцией клеток [24].

Несмотря на то, что мы не обнаружили исследований, в которых бы проводилось непосредственное измерение внутриклеточного уровня АТФ в лейкоцитах больных ХОБЛ, достаточно много работ посвящены роли внеклеточной АТФ в патогенезе заболевания. Известно, что в бронхоальвеолярном лаваже курильщиков уровень внеклеточной АТФ повышен, а у больных ХОБЛ отмечаются ее наиболее высокие концентрации, прямо коррелирующие с числом нейтрофильных лейкоцитов, но имеющие обратную взаимосвязь с вентиляционной функцией легких [25]. Блокада пуринергических P2Y рецепторов у мышей предотвращала развитие воспалительной инфильтрации и эмфиземы легких при воздействии сигаретного дыма [26]. Кроме этого, установлено, что сигаретный дым дей-

ствительно способен увеличивать уровень внеклеточной АТФ, продуцируемой нейтрофилами [27]. Данные наблюдения косвенно подтверждают обнаруженный нами повышенный синтез АТФ в лейкоцитах больных ХОБЛ, поскольку сомнительно, чтобы трансмембранный транспорт данных молекул увеличивался в ущерб базовому энергетическому обеспечению жизнедеятельности клеток. Таким образом, можно сделать вывод, что повышенная продукция АТФ при ХОБЛ (среди прочих причин, предположительно опосредованная апрегуляцией TRPV1) участвует в воспалительной активации иммунных клеток, в том числе стимулирует рекрутинг и активацию нейтрофилов, оказывающих повреждающее действие на паренхиму легких.

Ионы Ca^{2+} являются важными внутриклеточными посредниками в передаче различных сигналов и, как известно, способны регулировать функцию митохондрий. Повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле за счет его поступления из внеклеточного пространства или выхода из эндоплазматического ретикулума также сопровождается накоплением Ca^{2+} в данных органеллах. За исключением крайних случаев, когда происходит перегрузка митохондрий Ca^{2+} , увеличение данных ионов, как правило, активирует ферменты цикла Кребса, благодаря чему повышается $\Delta\Psi_m$, возрастает генерация АФК и продукция АТФ [28, 29]. Первичную роль в Ca^{2+} -сигналинге, способствующем активации митохондрий в клетках иммунной системы играют различные паттерн-распознающие рецепторы, в том числе некоторые Toll-подобные рецепторы [30], в то время как дальнейшее поддержание активного состояния может обеспечиваться чувствительными к АФК катионными каналами TRP, в том числе TRPV1. В нашем эксперименте воздействие на клетки агониста TRPV1 вызывало увеличение $\Delta\Psi_m$, что согласуется с повышенным энергетическим метаболизмом клеток и увеличенной экспрессией на них данных каналов [14]. Ранее мы также определяли корреляционные взаимоотношения повышенной экспрессии TRPV1 с уровнем $\Delta\Psi_m$ в ответ на форбол-12-миристинат-13-ацетатом (РМА) [12]. Эффект РМА объясняется активацией протеинкиназы С (PKC) и воспроизводит воспалительную активацию клеток у больных ХОБЛ. PKC фосфорилирует TRPV1, что приводит к его сенсibilизации, а также стимулирует образование АФК, что в совокупности обеспечивает повышенный TRPV1-сигналинг [31]. Таким образом, TRPV1 представляется важным звеном в длительном поддержании воспалительного потенциала мононуклеаров у больных ХОБЛ: активируясь АФК и продуктами перекисного окисления, канал опосредует повышение концентрации Ca^{2+} в цитозоле и митохондриях, что, в свою очередь, приводит к активации Ca^{2+} -зависимых митохондриальных дегидрогеназ, повышению $\Delta\Psi_m$, выработке АТФ и АФК, которые повторно активируют TRPV1 и замыкают порочный круг.

Используя краситель JC-1, мы выявили корреля-

ционные взаимосвязи $\Delta\Psi_m$ с показателями вентиляционной функции легких. С одной стороны, снижение $\Delta\Psi_m$ у больных с тяжелой и крайне-тяжелой ХОБЛ можно объяснить большей степенью оксидативного стресса, в результате которого может нарушаться образование J-агрегатов красителя, вследствие чего значения $\Delta\Psi_m$ будут искусственно занижаться. С другой стороны, снижение $\Delta\Psi_m$ может действительно иметь место вследствие развития митохондриальной дисфункции, возникающей в результате окислительного повреждения различных компонентов митохондрий, включая ферменты дыхательной цепи, мембраны и митохондриальную ДНК. Тем не менее, снижение $\Delta\Psi_m$ у больных с тяжелой обструкцией не влияло на уровень АТФ, возможно, за счет компенсаторной активации гликолиза, как при нормальном (эффект Варбурга), так и сниженном уровне кислорода в крови. Поскольку гликолиз протекает независимо от митохондрий, даже в условиях снижения $\Delta\Psi_m$ становится возможным быстрое образование большого количества АТФ в ущерб эффективному использованию глюкозы как энергетического субстрата. На примере сепсиса показано, что воспаление вызывает метаболическое переключение в сторону аэробного гликолиза в мононуклеарах периферической крови, а цикл трикарбоновых кислот и окислительное фосфорилирование угнетаются [32]. По некоторым данным, такие изменения могут быть свойственны и для больных ХОБЛ [32]. При этом другие авторы утверждают, что для больных ХОБЛ характерен метаболический сдвиг в сторону окисления жирных кислот, тогда как активации гликолиза не происходит [33]. Таким образом, вопрос о преобладающем типе энергетического метаболизма у больных ХОБЛ различной тяжести остается открытым.

Среди ограничений проведенного исследования можно отметить небольшой размер выборки, использование криоконсервированных клеток, а также невозможность гарантировать абсолютно селективный эффект капсаицина по отношению к TRPV1. Тем не менее, перечисленные недостатки в некоторой мере компенсируются тем фактом, что полученные результаты согласуются с ранними наблюдениями, сделанными на независимых выборках пациентов. Дополнительно, представляется необходимым провести сравнительный анализ значений $\Delta\Psi_m$, измеренных с помощью TMRE и JC-1, чтобы выявить возможные систематические расхождения, вызванные окислительным стрессом, и исключить артефакты при интерпретации АФК-зависимой митохондриальной дисфункции.

Выводы

Мы подтвердили отсутствие признаков энергетического дефицита в мононуклеарах больных ХОБЛ, напротив, клетки больных лиц отличались повышенным содержанием АТФ. Несмотря на то, что у больных с тяжелыми и крайне тяжелыми нарушениями вентиля-

ционной функции легких $\Delta\psi_m$ был снижен, это не оказывало влияния на уровень АТФ, что может свидетельствовать о преобладающем образовании АТФ в ходе гликолиза. TRPV1 может являться важным звеном, опосредующим увеличение $\Delta\psi_m$ и продукцию АТФ у больных ХОБЛ, тем самым способствуя поддержанию повышенного энергетического метаболизма в мононуклеарах периферической крови на фоне хронического воспаления. Повышенный синтез АТФ может быть ассоциирован с активацией пуринергического сигналинга, который, в свою очередь, стимулирует процессы воспаления, ремоделирования и гиперсекреции. Это открывает новые возможности для терапии, направленной на модуляцию активности TRPV1 и регуляцию функции митохондрий в клетках больных ХОБЛ, что может способствовать снижению воспаления и более благоприятному течению заболевания. Сравнительный анализ уровней внутриклеточного и внеклеточного АТФ во взаимосвязи с экспрессией

TRPV1 поможет дополнить структуру наших знаний о митохондриальной дисфункции при ХОБЛ, позволяя лучше понять причины и следствия нарушения энергетического обмена при данном заболевании.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2025-0009)

Funding Sources

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2025-0009)

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2025. URL: <http://www.goldcopd.org>
2. Boers E., Barrett M., Vuong V., Benjafield A., Su J., Kaye L., Tellez D., Nunez C., Malhotra A. An estimate of the global COPD prevalence in 2050: Disparities by income and gender // *Eur. Respir. J.* 2022. Vol.60, Suppl.66. Article number:4608. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.4608>
3. Rey-Brandariz J., Pérez-Ríos M., Ahluwalia J.S., Beheshtian K., Fernández-Villar A., Represas-Represas C., Piñeiro M., Alfageme I., Ancochea J., Soriano J.B., Casanova C., Cosío B.G., García-Río F., Miravittles M., de Lucas P., Rodríguez González-Moro J.M., Soler-Cataluña J.J., Ruano-Ravina A. Tobacco patterns and risk of chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study // *Arch. Bronconeumol.* 2023. Vol.59, Iss.11. P.717–724. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.07.009>
4. Zong Y., Li H., Liao P., Chen L., Pan Y., Zheng Y., Zhang C., Liu D., Zheng M., Gao J. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy // *Signal Transduct. Target Ther.* 2024. Vol.9, Suppl.1. Article number:124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>
5. Зорова Л.Д., Попков В.А., Плотников Е.Ю., Силадчев Д.Н., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Зоров Д.Б. Функциональная значимость митохондриального мембранного потенциала // *Биологические мембраны.* 2017. Т.34, №6. С.93–100. <https://doi.org/10.7868/S0233475517060020>
6. Rajasekaran N.S., Connell P., Christians E.S., Yan L.J., Taylor R.P., Orosz A., Zhang X.Q., Stevenson T.J., Peshock R.M., Leopold J.A., Barry W.H., Loscalzo J., Odelberg S.J., Benjamin I.J. Human alpha B-crystallin mutation causes oxido-reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice // *Cell.* 2007. Vol.130, Iss.3. P.427–439. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.044>
7. Li C.L., Liu J.F., Liu S.F. Mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: unraveling the molecular nexus // *Biomedicines.* 2024. Vol.12, Suppl.4. Article number:814. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040814>
8. Puente-Maestu L., Pérez-Parra J., Godoy R., Moreno N., Tejedor A., González-Aragoneses F., Bravo J.L., Alvarez F.V., Camaño S., Agustí A. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol.33, Iss.5. P.1045–1052. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112408>
9. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol.136, Iss.3. P.769–780. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>
10. Agarwal A.R., Kadam S., Brahme A., Agrawal M., Apte K., Narke G., Kekan K., Madas S., Salvi S. Systemic immuno-metabolic alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Res.* 2019. Vol.20, Iss.1. Article number:171. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1139-2>
11. Бельских Э.С., Урясьев О.М., Звягина В.И., Фалетрова С.В. Развитие вторичной митохондриальной дисфункции мононуклеарных лейкоцитов крови у больных хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом // *Казанский медицинский журнал.* 2018. Т.99, №5. С.741–747. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-741>

12. Сугайло И.Ю., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Котова О.О., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Состояние мембранного потенциала митохондрий в лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.25–35. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-25-35>
13. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial function in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) is enhanced, together with increased reactive oxygen species, in severe asthmatic patients in exacerbation // *J. Clin. Med.* 2019. Vol.8, Iss.10. Article number:1613. <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>
14. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2023. Т.38, №4. С.125–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>
15. Ogawa N., Kurokawa T., Mori Y. Sensing of redox status by TRP channels // *Cell Calcium.* 2016. Vol.60, Iss.2. P.115–122. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.02.009>
16. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol.171. P.2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>
17. Lang H., Li Q., Yu H., Li P., Lu Z., Xiong S., Yang T., Zhao Y., Huang X., Gao P., Zhang H., Shang Q., Liu D., Zhu Z. Activation of TRPV1 attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy through improvement of mitochondrial function // *Br. J. Pharmacol.* 2015. Vol.172, Iss.23. P.5548–5558. <https://doi.org/10.1111/bph.12987>
18. Otto M., Bucher C., Liu W., Müller M., Schmidt T., Kardell M., Driessen M.N., Rossaint J., Gross E.R., Wagner N.M. 12(S)-HETE mediates diabetes-induced endothelial dysfunction by activating intracellular endothelial cell TRPV1 // *J. Clin. Investig.* 2020. Vol.130, Iss.9. P.4999–5010. <https://doi.org/10.1172/JCI136621>
19. Perelman A., Wachtel C., Cohen M., Haupt S., Shapiro H., Tzur A. JC-1: alternative excitation wavelengths facilitate mitochondrial membrane potential cytometry // *Cell Death Dis.* 2012. Vol.3, Iss.11. Article number:e430. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.171>
20. Perry S.W., Norman J.P., Barbieri J., Brown E.B., Gelbard H.A. Mitochondrial membrane potential probes and the proton gradient: a practical usage guide // *Biotechniques.* 2011. Vol.50, Iss.2. P.98–115. <https://doi.org/10.2144/000113610>
21. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity // *Immunity.* 2015. Vol.42, Iss.3. P.406–417. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>
22. Sena L.A., Li S., Jairaman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildeman D.A., Wang C.R., Schumacker P.T., Licht J.D., Perlman H., Bryce P.J., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling // *Immunity.* 2013. Vol.38, Iss.2. P.225–236. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.020>
23. Kelley N., Jeltema D., Duan Y., He Y. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol.20, Iss.13. Article number:3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
24. Bao Y., Ledderose C., Seier T., Graf A.F., Brix B., Chong E., Junger W.G. Mitochondria regulate neutrophil activation by generating ATP for autocrine purinergic signaling // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol.289, Iss.39. P.26794–26803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.572495>
25. Lommatzsch M., Cicko S., Müller T., Lucattelli M., Bratke K., Stoll P., Grimm M., Dürk T., Zissel G., Ferrari D., Di Virgilio F., Sorichter S., Lungarella G., Virchow J.C., Idzko M. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.181, Iss.9. P.928–934. <https://doi.org/10.1164/rccm.200910-1506OC>
26. Cicko S., Lucattelli M., Müller T., Lommatzsch M., De Cunto G., Cardini S., Sundas W., Grimm M., Zeiser R., Dürk T., Zissel G., Boeynaems J.M., Sorichter S., Ferrari D., Di Virgilio F., Virchow J.C., Lungarella G., Idzko M. Purinergic receptor inhibition prevents the development of smoke-induced lung injury and emphysema // *J. Immunol.* 2010. Vol.185, Iss.1. P.688–697. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904042>
27. Mortaz E., Braber S., Nazary M., Givi M.E., Nijkamp F.P., Folkerts G. ATP in the pathogenesis of lung emphysema // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. Vol.619, Iss.1-3. P.92–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.07.022>
28. Denton R.M. Regulation of mitochondrial dehydrogenases by calcium ions // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol.1787, Iss.11. P.1309–1316. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.01.005>
29. Ponnalagu D., Singh H. Insights into the role of mitochondrial ion channels in inflammatory response // *Front. Physiol.* 2020. Vol.11. Article number:258. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00258>
30. Kong F., You H., Zheng K., Tang R., Zheng C. The crosstalk between pattern-recognition receptor signaling and calcium signaling // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. Vol.192. P.745–756. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.014>
31. Bhave G., Hu H.J., Glauner K.S., Zhu W., Wang H., Brasier D.J., Oxford G.S., Gereau R.W.4th. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol.100, Iss.21. P.12480–12485. <https://doi.org/10.1073/pnas.2032100100>
32. Kao C.C., Hsu J.W., Bandi V., Hanania N.A., Kheradmand F., Jahoor F. Glucose and pyruvate metabolism in severe

chronic obstructive pulmonary disease // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2012. Vol.112, Iss.1. P.42–47. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00599.2011>

33. Ferreira B.L., Sousa M.B., Leite G.G.F., Brunialti M.K.C., Nishiduka E.S., Tashima A.K., van der Poll T., Salomão R. Glucose metabolism is upregulated in the mononuclear cell proteome during sepsis and supports endotoxin-tolerant cell function // *Front. Immunol.* 2022. Vol.13. Article number:1051514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051514>

REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2025. Available at: <http://www.goldcopd.org>

2. Boers E., Barrett M., Vuong V., Benjafield A., Su J., Kaye L., Tellez D., Nunez C., Malhotra A. An estimate of the global COPD prevalence in 2050: disparities by income and gender. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(66):4608. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.4608>

3. Rey-Brandariz J., Pérez-Ríos M., Ahluwalia J.S., Beheshtian K., Fernández-Villar A., Represas-Represas C., Piñeiro M., Alfageme I., Ancochea J., Soriano J.B., Casanova C., Cosío B.G., García-Río F., Miravittles M., de Lucas P., Rodríguez González-Moro J.M., Soler-Cataluña J.J., Ruano-Ravina A. Tobacco patterns and risk of chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study. *Arch. Bronconeumol.* 2023; 59(11):717–724. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.07.009>

4. Zong Y., Li H., Liao P., Chen L., Pan Y., Zheng Y., Zhang C., Liu D., Zheng M., Gao J. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct. Target Ther.* 2024; 9(1):124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>

5. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.J., Silachev D.N., Pevzner I.B., Yankauskas S.S., Zorov S.D., Babenko V.A., Zorov D.B. [Role of mitochondrial membrane potential]. *Biologicheskie membrany* 2017; 34(6):93–100 (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S0233475517060020>

6. Rajasekaran N.S., Connell P., Christians E.S., Yan L.J., Taylor R.P., Orosz A., Zhang X.Q., Stevenson T.J., Peshock R.M., Leopold J.A., Barry W.H., Loscalzo J., Odelberg S.J., Benjamin I.J. Human alpha B-crystallin mutation causes oxido-reductive stress and protein aggregation cardiomyopathy in mice. *Cell* 2007; 130(3):427–439. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.06.044>

7. Li C.L., Liu J.F., Liu S.F. Mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: unraveling the molecular nexus. *Biomedicines* 2024; 12(4):814. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040814>

8. Puente-Maestu L., Pérez-Parra J., Godoy R., Moreno N., Tejedor A., González-Aragoneses F., Bravo J.L., Alvarez F.V., Camaño S., Agustí A. Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(5):1045–1052. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112408>

9. Wiegman C.H., Michaeloudes C., Haji G., Narang P., Clarke C.J., Russell K.E., Bao W., Pavlidis S., Barnes P.J., Kanerva J., Bittner A., Rao N., Murphy M.P., Kirkham P.A., Chung K.F., Adcock I.M., COPDMAP. Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136(3):769–780. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.046>

10. Agarwal A.R., Kadam S., Brahme A., Agrawal M., Apte K., Narke G., Kekani K., Madas S., Salvi S. Systemic Immuno-metabolic alterations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Res.* 2019; 20(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1139-2>

11. Bel'skikh E.S., Uryas'ev O.M., Zvyagina V.I., Faletrova S.V. [Development of secondary mitochondrial dysfunction of mononuclear blood leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis]. *Kazan Medical Journal* 2018; 99(5):741–747 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-741>

12. Sugaylo I.Yu., Gassan D.A., Naumov D.E., Kotova O.O., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. [The state of mitochondrial membrane potential in peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 89:25–35 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-25-35>

13. Ederlé C., Charles A.L., Khayath N., Poirot A., Meyer A., Clere-Jehl R., Andres E., De Blay F., Geny B. Mitochondrial function in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) is enhanced, together with increased reactive oxygen species, in severe asthmatic patients in exacerbation. *J. Clin. Med.* 2019; 8(10):1613. <https://doi.org/10.3390/jcm8101613>

14. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. [Expression of transient receptor potential channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2023; 38(4):125–132 (in Russian). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>

15. Ogawa N., Kurokawa T., Mori Y. Sensing of redox status by TRP channels. *Cell Calcium* 2016; 60(2):115–122. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.02.009>

16. Grace M.S., Baxter M., Dubuis E., Birrell M.A., Belvisi M.G. Transient receptor potential (TRP) channels in the airway: role in airway disease. *Br. J. Pharmacol.* 2014; 171:2593–2607. <https://doi.org/10.1111/bph.12538>

17. Lang H., Li Q., Yu H., Li P., Lu Z., Xiong S., Yang T., Zhao Y., Huang X., Gao P., Zhang H., Shang Q., Liu D., Zhu Z. Activation of TRPV1 attenuates high salt-induced cardiac hypertrophy through improvement of mitochondrial function. *Br. J. Pharmacol.* 2015; 172(23):5548–5558. <https://doi.org/10.1111/bph.12987>
18. Otto M., Bucher C., Liu W., Müller M., Schmidt T., Kardell M., Driessen M.N., Rossaint J., Gross E.R., Wagner N.M. 12(S)-HETE mediates diabetes-induced endothelial dysfunction by activating intracellular endothelial cell TRPV1. *J. Clin. Investig.* 2020; 130(9):4999–5010. <https://doi.org/10.1172/JCI136621>
19. Perelman A., Wachtel C., Cohen M., Haupt S., Shapiro H., Tzur A. JC-1: alternative excitation wavelengths facilitate mitochondrial membrane potential cytometry. *Cell Death Dis.* 2012; 3(11):e430. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.171>
20. Perry S.W., Norman J.P., Barbieri J., Brown E.B., Gelbard H.A. Mitochondrial membrane potential probes and the proton gradient: a practical usage guide. *Biotechniques* 2011; 50(2):98–115. <https://doi.org/10.2144/000113610>
21. Weinberg S.E., Sena L.A., Chandel N.S. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity* 2015; 42(3):406–417. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.02.002>
22. Sena L.A., Li S., Jairaman A., Prakriya M., Ezponda T., Hildeman D.A., Wang C.R., Schumacker P.T., Licht J.D., Perlman H., Bryce P.J., Chandel N.S. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity* 2013; 38(2):225–236. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.020>
23. Kelley N., Jeltama D., Duan Y., He Y. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(13):3328. <https://doi.org/10.3390/ijms20133328>
24. Bao Y., Ledderose C., Seier T., Graf A.F., Brix B., Chong E., Junger W.G. Mitochondria regulate neutrophil activation by generating ATP for autocrine purinergic signaling. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(39):26794–26803. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.572495>
25. Lommatzsch M., Cicko S., Müller T., Lucattelli M., Bratke K., Stoll P., Grimm M., Dürk T., Zissel G., Ferrari D., Di Virgilio F., Sorichter S., Lungarella G., Virchow J.C., Idzko M. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181(9):928–934. <https://doi.org/10.1164/rccm.200910-1506OC>
26. Cicko S., Lucattelli M., Müller T., Lommatzsch M., De Cunto G., Cardini S., Sundas W., Grimm M., Zeiser R., Dürk T., Zissel G., Boeynaems J.M., Sorichter S., Ferrari D., Di Virgilio F., Virchow J.C., Lungarella G., Idzko M. Purinergic receptor inhibition prevents the development of smoke-induced lung injury and emphysema. *J. Immunol.* 2010; 185(1):688–697. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0904042>
27. Mortaz E., Braber S., Nazary M., Givi M.E., Nijkamp F.P., Folkerts G. ATP in the pathogenesis of lung emphysema. *Eur. J. Pharmacol.* 2009; 619(1-3):92–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.07.022>
28. Denton R.M. Regulation of mitochondrial dehydrogenases by calcium ions. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1787(11):1309–1316. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.01.005>
29. Ponnalagu D., Singh H. Insights into the role of mitochondrial ion channels in inflammatory response. *Front. Physiol.* 2020; 11:258. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00258>
30. Kong F., You H., Zheng K., Tang R., Zheng C. The crosstalk between pattern-recognition receptor signaling and calcium signaling. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021; 192:745–756. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.10.014>
31. Bhave G., Hu H.J., Glauner K.S., Zhu W., Wang H., Brasier D.J., Oxford G.S., Gereau R.W. Protein kinase C phosphorylation sensitizes but does not activate the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(21):12480–12485. <https://doi.org/10.1073/pnas.2032100100>
32. Kao C.C., Hsu J.W., Bandi V., Hanania N.A., Kheradmand F., Jahoor F. Glucose and pyruvate metabolism in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2012; 112(1):42–47. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00599.2011>
33. Ferreira B.L., Sousa M.B., Leite G.G.F., Brunialti M.K.C., Nishiduka E.S., Tashima A.K., van der Poll T., Salomão R. Glucose metabolism is upregulated in the mononuclear cell proteome during sepsis and supports endotoxin-tolerant cell function. *Front. Immunol.* 2022; 13:1051514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051514>

Информация об авторах:

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

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

Author information:

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

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

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук., зав. лабораторией механизмов 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, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук., старший научный сотрудник, лаборатория механизмов 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, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

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

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

Елизавета Григорьевна Шелудко, 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, 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

*Поступила 30.04.2025
Принята к печати 02.06.2025*

*Received April 30, 2025
Accepted June 02, 2025*

УДК 616.24-008.811.6-036.12:616.155.33-008.13(615.322:582.622.2)]612-092.6

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-45-51

ВЛИЯНИЕ КАПСАИЦИНА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, И.Ю.Сугайло, О.О.Котова, А.В.Конев, Е.Ю.Афанасьева

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) – широко распространенное заболевание, занимающее третье место среди причин смертности в глобальных масштабах. Для этой патологии может быть характерно нарушение фагоцитоза и эффероцитоза, что способствует хроническому воспалению и повышает риск бактериальных инфекций дыхательных путей. Ранее нами была установлена гиперэкспрессия каналов TRPV1 в моноцитах и макрофагах пациентов с ХОБЛ. **Цель.** Изучить фагоцитарную активность моноцитов у больных ХОБЛ и оценить влияние агониста TRPV1 – капсаицина – на эффективность фагоцитоза *in vitro*. **Материалы и методы.** В исследование было включено 42 больных ХОБЛ различной степени тяжести и 11 лиц, не имевших бронхиальной обструкции (контрольная группа). Фагоцитарную активность моноцитов тестировали методом проточной цитометрии с использованием компетентных клеток *E. coli* XL1-Blue, трансформированных плазмидой pTurboGFP-В. **Результаты.** Результаты исследования показали отсутствие статистически значимых различий в исходной фагоцитарной активности моноцитов между пациентами с ХОБЛ и здоровыми добровольцами (78,6 (73,4–87,4)% против 84,8 (65,6–88,3)%, $p = 0,77$). Воздействие капсаицина вызывало значимое угнетение фагоцитоза *E. coli* в обеих группах: у больных ХОБЛ (с 78,6 (73,4–87,4) % до 64,4 (55,9–71,8)%, $p < 0,001$) и в контрольной группе (с 84,8 (65,6–88,3) % до 71,4 (65,7–74,0)%, $p < 0,01$). При этом степень подавления фагоцитоза под действием капсаицина была выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контролем (–17,5 (–24,9;–13,1)% против –9,4 (–16,4;–3,3)%, $p = 0,03$). Тем не менее, после экспозиции с капсаицином достоверные различия в уровне фагоцитоза между исследуемыми группами также отсутствовали. **Заключение.** Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что моноциты пациентов с ХОБЛ не демонстрируют значимых отклонений в фагоцитарной активности *in vitro*. Стимуляция TRPV1 капсаицином приводит к статистически значимому угнетению фагоцитоза *E. coli* в обеих группах, причем более выраженное снижение наблюдается при ХОБЛ, что, вероятно, подтверждает роль этого рецептора в модуляции иммунных функций моноцитов, учитывая повышенную экспрессию TRPV1 и наличие эндогенных активирующих стимулов.

Ключевые слова: TRP-каналы, моноциты, фагоцитоз, ХОБЛ.

EFFECT OF CAPSAICIN ON PHAGOCYtic ACTIVITY OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

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

SUMMARY. Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common disorder and the third leading cause of death globally. It may be characterized by impaired phagocytosis and efferocytosis, which contributes to chronic

Контактная информация

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, зав. лабораторией 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: dani-shi@mail.ru

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Конев А.В., Афанасьева Е.Ю. Влияние капсаицина на фагоцитарную активность моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.45–51. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-45-51

For citation:

Gassan D.A., Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Konev A.V., Afnas'eva E.Y. Effect of capsaicin on phagocytic activity of peripheral blood monocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):45–51 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-45-51

inflammation and increases the risk of bacterial respiratory infections. Previously, we established hyperexpression of TRPV1 channels in monocytes and macrophages of patients with COPD. **Aim.** To study the phagocytic activity of monocytes in patients with COPD and to evaluate the effect of the TRPV1 agonist capsaicin on the efficiency of phagocytosis *in vitro*. **Materials and methods.** The study included 42 patients with COPD of varying severity and 11 control subjects. Phagocytic activity of monocytes was tested by flow cytometry using competent *E. coli* XL1-Blue cells transformed with pTurboGFP-B plasmid. **Results.** The results of the study showed no statistically significant differences in the initial phagocytic activity of monocytes between patients with COPD and healthy volunteers (78.6 (73.4–87.4)% vs. 84.8 (65.6–88.3)%, $p=0.77$). Exposure to capsaicin caused significant inhibition of *E. coli* phagocytosis in both groups: in COPD patients (from 78.6 (73.4–87.4)% to 64.4 (55.9–71.8)%, $p<0.001$) and in the control group (from 84.8 (65.6–88.3)% to 71.4 (65.7–74.0)%, $p<0.01$). Moreover, the degree of phagocytosis suppression under the influence of capsaicin was higher in COPD patients compared to the control (–17.5 (–24.9; –13.1)% vs. –9.4 (–16.4; –3.3)%, $p=0.03$). However, after exposure to capsaicin, there were also no significant differences in the level of phagocytosis between the study groups. **Conclusion.** Thus, our data indicate that monocytes from COPD patients do not exhibit significant abnormalities in phagocytic activity *in vitro*. Stimulation of TRPV1 with capsaicin results in statistically significant inhibition of *E. coli* phagocytosis in both groups, with a more pronounced decrease observed in COPD, which confirms the role of this receptor in modulating the immune functions of monocytes, given the increased expression of TRPV1 and the presence of endogenous activating stimuli.

Key words: TRP channels, monocytes, phagocytosis, COPD.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой глобальную медико-социальную проблему. Согласно последним данным, распространенность ХОБЛ составляет около 10% среди населения в возрасте старше 40 лет, причем заболевание является третьей ведущей причиной смертности во всем мире [1]. Основными этиологическими факторами заболевания являются курение табака и воздействие вредных частиц или газов. В основе развития ХОБЛ лежит окислительный стресс, воспаление, апоптоз и старение клеток [2]. Обострения ХОБЛ обычно связаны с вирусной или бактериальной инфекцией, а также с дисфункцией альвеолярных макрофагов, которые приводят к постепенному ухудшению симптомов и более быстрому снижению функции легких [3, 4].

Ключевым патогенетическим механизмом ХОБЛ является хроническое воспаление дыхательных путей, сопровождающееся нарушением функции иммунной системы. Врожденный иммунный ответ играет неотъемлемую роль в очищении и предотвращении инфекции в легких [5]. Эта сложная система включает несколько видов защитных клеток, в том числе макрофаги. Их основная функция – удаление микроорганизмов и апоптотических клеток посредством фагоцитоза, а также регуляция воспаления [6]. Это достигается за счет высвобождения сигнальных молекул, включая хемокины и цитокины, которые модулируют локальный и системный иммунный ответ [7].

Особый интерес представляет дисфункция моноцитарно-макрофагального звена при ХОБЛ. Исследования последних лет демонстрируют, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается значительное снижение фагоцитарной активности макрофагов в отношении патогенных бактерий по сравнению со здоровыми лицами [8], при этом степень нарушения фагоцитоза может коррелировать с тяжестью заболевания [9]. Также важным аспектом патогенеза ХОБЛ является нарушение клиренса апоптотических клеток (эффероцитоза). Verenson C. et

al. показали, что моноциты больных ХОБЛ поглощают на 40% меньше нейтрофилов в состоянии апоптоза по сравнению с клетками контрольной группы [10].

TRPV1 – это мембранный белок из семейства TRP-каналов, функционирующий как неселективный катионный канал с высокой проницаемостью для кальция (Ca^{2+}) и натрия (Na^+), играющий ключевую роль в ноцицепции, терморегуляции и нейрогенном воспалении. TRPV1 активируется под воздействием множества экзо- и эндогенных факторов, в том числе капсаицина [11]. TRPV1, первоначально связанный исключительно с сенсорными нейронами, присутствует почти во всех органах, включая клетки иммунной системы, где, как было показано, он играет важную роль в регуляции их функциональной активности [12]. Экспрессия TRPV1 была продемонстрирована почти во всех типах иммунных клеток млекопитающих – макрофагах и дендритных клетках, лимфоцитах и моноцитах, естественных киллерах и нейтрофилах [13, 14]. Исследования показали повышенную экспрессию TRPV1 в тотальных лёгочных гомогенатах у пациентов с ХОБЛ и в эпителии дыхательных путей у астматиков [15]. В проведенных нами ранее исследованиях мы также установили повышенную экспрессию TRPV1 на моноцитах и макрофагах больных ХОБЛ, включая возможность их эндогенной активации [16].

Целью настоящей работы было изучение фагоцитарной активности моноцитов у больных ХОБЛ и оценка влияния агониста TRPV1 – капсаицина – на эффективность фагоцитоза *in vitro*.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. Все исследуемые лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии

с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Были обследованы 42 больных ХОБЛ различной степени тяжести (основная группа) и 11 лиц, не имевших бронхиальной обструкции (контрольная группа). Критериями включения в основную группу были подтвержденный диагноз ХОБЛ, индекс курения не менее 10 пачка-лет, возраст от 40 до 80 лет. Критериями исключения было наличие эндокринных, онкологических, инфекционных заболеваний, а также прочих респираторных заболеваний, кроме ХОБЛ и хронического необструктивного бронхита (у курильщиков). В группе с ХОБЛ 86% были мужчинами, в контрольной группе – 73%. Средний возраст составлял $63,0 \pm 1,08$ лет и $46,5 \pm 4,19$ лет, индекс курения – $33,8 \pm 3,75$ и $12,7 \pm 4,73$ пачка-лет, в основной и в контрольной группах, соответственно ($p < 0,001$). Больные ХОБЛ имели легкую (5%), среднюю (27,5%), тяжелую (57,5%) и крайне тяжелую (10%) степень заболевания.

Венозную кровь исследуемых лиц собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 минут при 1000g для получения осадка лейкоцитов. Лейкоциты отбирали и переносили в новую пробирку. К полученным клеткам добавляли фосфатно-солевой буфер (ФСБ) до конечного объема 9 мл и аккуратно перемешивали. Полученную суспензию наслаивали на 3 мл фиколла плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) и центрифугировали при 700g в течение 20 минут при температуре 23°C. Удалив верхнюю часть плазмы, оставляли 1-2 мл жидкости над интерфазой, содержащей клетки. Затем отбирали мононуклеары периферической крови. Полученные клетки отмывали 3 раза стерильным ФСБ и осаждали центрифугированием при 150g 10 минут. Супернатант отбирали, а осадок ресуспендировали в 0,5 мл среды RPMI-1640 (Corning, США). Получившиеся клетки за-

мораживали в среде с добавлением 40% фетальной бычьей сыворотки и 10% диметилсульфоксида.

С целью тестирования фагоцитарной активности использовали компетентные клетки *E. coli* штамм XL1-Blue, трансформированные плазмидой pTurboGFP-B (Евроген, Россия) и экспрессирующие зеленый флуоресцентный белок. Культуру бактериальных клеток инактивировали и фиксировали 2,5% глutarовым альдегидом в течение 30 минут, после чего дважды отмывали и ресуспендировали в ФСБ.

После оттаивания замороженные мононуклеары отмывали и разделяли на две аликвоты. К первой добавляли растворитель диметилсульфоксид в концентрации 0,1%, ко второй – капсаицин (агонист TRPV1) до конечной концентрации 50 мкМ, после чего выдерживали 15 минут при 37°C. Спустя 15 минут, к клеткам из первой и второй аликвот добавляли *E. coli*, инкубировали еще 15 минут при 37°C, отмывали в ФСБ и анализировали на проточном цитометре SinoCyte (BioSino, КНР), регистрируя флуоресцентный сигнал на канале FITC. Результат выражали как процент положительно окрашенных клеток или в виде медианной интенсивности флуоресценции (MFI).

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

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования не было выявлено достоверных отличий в фагоцитарной активности клеток между больными ХОБЛ и здоровыми добровольцами (табл. 1).

Таблица 1

Фагоцитарная активность моноцитов периферической крови больных ХОБЛ и здоровых лиц исходно

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Значимость (p)
Фагоцитирующие моноциты, %	78,6 (73,4-87,4)	84,8 (65,6-88,3)	0,77
Фагоцитирующие моноциты, MFI	5580,5 (4694,0-8274,0)	7491,0 (3411,0-9653,0)	0,57

Добавление капсаицина достоверно снижало фагоцитоз *E. coli* как у больных ХОБЛ ($p < 0,001$), так и среди лиц группы контроля ($p < 0,01$), однако после его воздействия статистически значимые различия в уровне фагоцитоза между исследуемыми группами по-прежнему отсутствовали (табл. 2). При этом относительное снижение фагоцитоза (в процентах) в ответ на

капсаицин среди больных ХОБЛ было более выраженным по сравнению с контрольной группой (-17,5 (-24,9;-13,1)) % против (-9,4 (-16,4;-3,3)) %, $p = 0,03$. Соответствующее снижение показателя MFI составило -39,8 (-50,1;-24,2) против -27,4 (-35,1;-10,9) в основной и контрольной группах соответственно ($p = 0,20$).

Таблица 2

Фагоцитарная активность моноцитов периферической крови больных ХОБЛ и здоровых лиц на фоне стимуляции TRPV1

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	Значимость (p)
Фагоцитирующие моноциты (капсаицин), %	64,4 (55,9-71,8)	71,4 (65,7-74,0)	0,16
Фагоцитирующие моноциты (капсаицин), MFI	3618,0 (2475,0-5003,0)	4959,0 (3743,0-6238,0)	0,19

Полученные данные указывают на то, что моноциты больных ХОБЛ не отличаются существенными нарушениями активности фагоцитоза в условиях *in vitro*. Нам не удалось обнаружить аналогичных исследований в доступных литературных источниках. При этом нарушения фагоцитоза апоптотических клеток и бактерий неоднократно обнаруживались для альвеолярных макрофагов больных ХОБЛ, а также для макрофагов, дифференцированных *in vitro* из моноцитов лиц, страдающих данным заболеванием [17], и были ассоциированы с повышенной частотой развития обострений [18]. Тем не менее, данные нарушения также проявляются избирательно и зависят от типа патогена. Например, снижение фагоцитоза было отмечено для *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, но не для *S. pneumoniae* или латексных частиц [19].

Вероятно, что активация TRPV1-каналов, происходящая эндогенно у больных ХОБЛ под действием активных форм кислорода, низкого pH (ацидоза), продуктов перекисного окисления липидов, воспалительных медиаторов и других факторов, способна снижать фагоцитарную активность моноцитов. Данное наблюдение согласуется с результатами исследования Toth V.I. et al., установивших ингибирующий эффект капсаицина на фагоцитоз бактерий дендритными клетками [20]. Мы считаем, что больные ХОБЛ в большей степени предрасположены к TRPV1-опосредованному подавлению фагоцитоза, что может быть обусловлено более высоким уровнем экспрессии каналов TRPV1 на моноцитах и макрофагах.

Выводы

Таким образом, проведенное нами исследование демонстрирует, что базовый уровень фагоцитарной активности моноцитов у пациентов с ХОБЛ не имеет

статистически значимых отличий от такового у контрольной группы в условиях *in vitro*. Однако более выраженная ингибирующая реакция в ответ на активацию TRPV1 в клетках больных ХОБЛ может свидетельствовать о повышенной активности данного сигнального пути, вероятно, обусловленной более высокой экспрессией соответствующих рецепторов. В тоже время у здоровых лиц перечисленные эндогенные стимулы, активирующие TRPV1, отсутствуют, поэтому, несмотря на отсутствие статистически значимых различий *in vivo*, при ХОБЛ, видимо, происходит снижение фагоцитарной активности моноцитов вследствие повышенной экспрессии TRPV1. По нашему мнению, полученные данные подтверждают важную роль TRPV1 в регуляции фагоцитарной функции моноцитов и указывают на вероятное участие данного канала в патогенезе ХОБЛ за счет формирования нарушений фагоцитоза в моноцитах и макрофагах, что служит фактором дальнейшего развития хронического воспалительного процесса.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках программы фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования РФ (FGWF-2025-0009)

Funding Sources

This study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the Program for Basic Research (FGWF-2025-0009)

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022-2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet. 2024. Vol.403, Iss.10440. P.2204–2256. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8)
2. MacNee W., Tuder R.M. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I // Proc. Am. Thorac. Soc. 2009. Vol.6, Iss.6. P.527–531. <https://doi.org/10.1513/pats.200905-027DS>
3. Hurst J., Skolnik N., Hansen J., Anzueto A., Donaldson G., Dransfield M., Varghese P. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life // Eur. J. Intern. Med. 2020. Vol.73. P.1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.014>
4. Belchamber K.B.R., Donnelly L. Macrophage dysfunction in respiratory disease // Results Probl. Cell Differ. 2017.

Vol.62. P.299–313. https://doi.org/10.1007/978-3-319-54090-0_12

5. Barnes P. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD // COPD. 2004. Vol.1, Iss.6. P.59–70. <https://doi.org/10.1081/COPD-120028701>

6. Kopf M., Schneider C., Nobs S. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells // Nat. Immunol. 2015. Vol.16, Iss.1. P.36–44. <https://doi.org/10.1038/ni.3052>

7. Joshi N., Walter J., Misharin A. Alveolar macrophages // Cell Immunol. 2018. Vol.330. P.86–90. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.01.005>

8. Taylor A., Finney-Hayward T., Quint J., Thomas C., Tudhope S. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD // Eur. Respir J. 2010. Vol.35, №5. P.1039–1047. <https://doi.org/10.1183/09031936.00036709>

9. Hodge S., Hodge G., Ahern J., Jersmann H., Holmes M., Reynolds P. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability implications in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2007. Vol.37, №6. P.748–755. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0025OC>

10. Berenson C., Garlipp M., Grove L., Maloney J., Sethi S. Impaired phagocytosis of nontypeable Haemophilus influenzae by human alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease // J. Infect. Dis. 2006. Vol.194, Iss.10. P.1375–1384. <https://doi.org/10.1086/508428>

11. Alawi K., Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation // Pharmacol. Ther. 2010. Vol.125, Iss.2. P.181–195. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.005>

12. Caterina M., Leffler A., Malmberg A., Martin W., Trafton J., Petersen-Zeitz K., Koltzenburg M., Basbaum A., Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor // Science. 2000. Vol.288, Iss. 5464. P.306–313. <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.306>

13. Omari S., Adams M., Geraghty D. TRPV1 channels in immune cells and hematological malignancies // Adv. Pharmacol. 2017. Vol.79. P.173–198. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.01.002>

14. Bertin S., Aoki-Nonaka Y., de Jong P., Nohara L., Xu H., Stanwood S., Srikanth S., Lee J., To K., Abramson L. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4+ T cells // Nat. Immunol. 2014. Vol.15, Iss.11. P.1055–1063. <https://doi.org/10.1038/ni.3009>

15. Kim J. The emerging role of TRPV1 in airway inflammation // Allergy Asthma Immunol. Res. 2018. Vol.10, Iss.3. P.187–188. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.3.187>

16. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Шелудько Е.Г. Экспрессия каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) на лейкоцитах периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023. Т.38, №4. P.125–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>

17. Berenson C.S., Kruzel R.L., Eberhardt E., Sethi S. Phagocytic dysfunction of human alveolar macrophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease // J. Infect. Dis. 2013. Vol.208, Iss.12. P.2036–2045. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit400>

18. Jubrail J., Kurian N., Niedergang F. Macrophage phagocytosis cracking the defect code in COPD // Biomed. J. 2017. Vol.40, №6. P.305–312. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.09.004>

19. Singh R., Belchamber K.B.R., Fenwick P.S., Chana K., Donaldson G., Wedzicha J.A., Barnes P.J., Donnelly L., COPDMAP consortium. Defective monocyte-derived macrophage phagocytosis is associated with exacerbation frequency in COPD // Respir. Res. 2021. Vol.22, №1. Article number:113. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01718-8>

20. Tóth B.I., Benko S., Szöllosi A.G., Kovács L., Rajnavölgyi E., Bíró T. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling inhibits differentiation and activation of human dendritic cells // FEBS Lett. 2009. Vol.583, №10. P.1619–1624. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.04.031>

REFERENCES

1. GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022–2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024; 403(10440):2204–2256. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00685-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00685-8)

2. MacNee W., Tuder R.M. New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6(6):527–531. <https://doi.org/10.1513/pats.200905-027D>

3. Hurst J., Skolnik N., Hansen J., Anzueto A., Donaldson G., Dransfield M., Varghese P. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 73:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.014>

4. Belchamber K.B.R., Donnelly L. Macrophage dysfunction in respiratory disease. *Results Probl. Cell Differ.* 2017; 62:299–313. https://doi.org/10.1007/978-3-319-54090-0_12

5. Barnes P. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD* 2004; 1(6):59–70. <https://doi.org/10.1081/COPD-120028701>

6. Kopf M., Schneider C., Nobs S. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells.

Nat. Immunol. 2015; 16(1):36–44. <https://doi.org/10.1038/ni.3052>

7. Joshi N., Walter J., Misharin A. Alveolar macrophages. *Cell Immunol.* 2018; 330:86–90. <https://doi.org/10.1016/j.celimm.2018.01.005>

8. Taylor A., Finney-Hayward T., Quint J., Thomas C., Tudhope S. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. *Eur. Respir J.* 2010; 35(5):1039–1047. <https://doi.org/10.1183/09031936.00036709>

9. Hodge S., Hodge G., Ahern J., Jersmann H., Holmes M., Reynolds P. Smoking alters alveolar macrophage recognition and phagocytic ability implications in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007; 37(6):748–755. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0025OC>

10. Berenson C., Garlipp M., Grove L., Maloney J., Sethi S. Impaired phagocytosis of nontypeable Haemophilus influenzae by human alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Infect. Dis.* 2006; 194(10):1375–1384. <https://doi.org/10.1086/508428>

11. Alawi K., Keeble J. The paradoxical role of the transient receptor potential vanilloid 1 receptor in inflammation. *Pharmacol. Ther.* 2010; 125(2):181–195. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.005>

12. Caterina M., Leffler A., Malmberg A., Martin W., Trafton J., Petersen-Zeit K., Koltzenburg M., Basbaum A., Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288(5464): 306–313. <https://doi.org/10.1126/science.288.5464.306>

13. Omari S., Adams M., Geraghty D. TRPV1 channels in immune cells and hematological malignancies. *Adv. Pharmacol.* 2017; 79:173–198. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.01.002>

14. Bertin S., Aoki-Nonaka Y., de Jong P., Nohara L., Xu H., Stanwood S., Srikanth S., Lee J., To K., Abramson L. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4+ T cells. *Nat. Immunol.* 2014; 15(11):1055–1063. <https://doi.org/10.1038/ni.3009>

15. Kim J. The emerging role of TRPV1 in airway inflammation. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10(3):187–188. <https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.3.187>

16. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Y.G., Sheludko E.G. [Expression of transient receptor potential channels on peripheral blood leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2023; 38(4):125–132 (in Russian) <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-659>

17. Berenson C.S., Kruzel R.L., Eberhardt E., Sethi S. Phagocytic dysfunction of human alveolar macrophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Infect. Dis.* 2013; 208(12):2036–2045. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit400>

18. Jubrail J., Kurian N., Niedergang F. Macrophage phagocytosis cracking the defect code in COPD. *Biomed. J.* 2017; 40(6):305–312. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2017.09.004>

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

20. Tóth B.I., Benko S., Szöllosi A.G., Kovács L., Rajnavölgyi E., Biró T. Transient receptor potential vanilloid-1 signaling inhibits differentiation and activation of human dendritic cells. *FEBS Lett.* 2009; 583(10):1619–1624. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.04.031>

Информация об авторах:

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

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

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

Author information:

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

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

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

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов 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, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

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

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

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

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

*Поступила 30.04.2024
Принята к печати 02.06.2024*

*Received April 30, 2024
Accepted June 02, 2024*

УДК 616.248:57.088:577.121.7(303.732.4)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-52-61

ХАРАКТЕР МЕЖСИСТЕМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Е.В.Кондратьева

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Нарушение взаимодействий параметров окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток приводит к срыву адаптационных механизмов, что способствует прогрессированию патологических изменений при бронхиальной астме (БА). **Цель.** Установить характер межсистемных взаимодействий при БА легкой и средней степеней тяжести контролируемого и частично контролируемого течения. **Материалы и методы.** В исследование были включены 244 больных БА и 60 условно здоровых лиц. Определяли 25 параметров организма: экспрессию рецепторов к интерлейкину-4, интерлейкину-6 (IL-6R), толл-подобных рецепторов (TLR) 2 и 4, коэффициент митохондриального мембранного потенциала (кММП) CD4⁺ и CD8⁺ клеток, уровни малонового диальдегида (MDA), 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина (8-OHdG), тиоредоксина (Trx-1), общей антиоксидантной активности (АОА), глутатиона (общего, окисленного и восстановленного), интерлейкина-4, интерлейкина-6, состав жирных кислот мембран митохондрий лейкоцитов. Для анализа межсистемных взаимодействий применяли метод корреляционных плеяд Терентьева. **Результаты.** Применение алгоритма Терентьева позволило выделить 4 группы наиболее сильно связанных признаков для каждой группы больных БА. Предикторами для БА легкой степени тяжести являлись уровень Trx-1 и соотношение MDA/АОА при контролируемом течении, уровни Trx-1 и 8-OHdG – при частично контролируемом течении. При БА средней степени тяжести контролируемого течения центральные положения в корреляционных плеядах занимали уровень Trx-1 и кММП CD4⁺ клеток. Для частично контролируемой БА средней степени тяжести были установлены пять предикторов: 8-OHdG, кММП CD4⁺, антиоксидантная активность, экспрессия IL-6R и TLR2 на CD4⁺ клетках. При прогрессировании БА происходило увеличение мощности и крепости плеяд. **Заключение.** Анализ межсистемных взаимодействий при БА показал, что на первое место в формировании плеяд выходят параметры, отражающие интенсивность деструктивных процессов, активацию воспалительного звена иммунной системы и дестабилизацию сигнальных взаимодействий. Утяжеление течения и снижение степени контроля влекут за собой дестабилизацию межсистемных регуляторных процессов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, системный анализ, системное воспаление, окислительный стресс, клеточный сигналинг, энергетическое состояние клеток.

CHARACTER OF INTERSYSTEM INTERACTIONS IN PATIENTS WITH ASTHMA

E.V.Kondratyeva

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

SUMMARY. Introduction. Disruption of the interactions among parameters of oxidative homeostasis, cell signalling and cellular energetic status leads to failure of adaptive mechanisms, which favours progression of pathological changes in asthma. **Aim.** To determine the character of intersystem interactions in mild and moderate controlled and partially con-

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Кондратьева Е.В. Характер межсистемных взаимодействий у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.52–61. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-52-61

For citation:

Kondratyeva E.V. Character of intersystem interactions in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):52–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-52-61

trolled asthma. **Materials and methods.** The study enrolled 244 patients with asthma and 60 conditionally healthy subjects. Twenty-five parameters were assessed: expression of interleukin-4 receptors, interleukin-6 receptors (IL-6R), Toll-like receptors (TLR) 2 and 4; the mitochondrial membrane potential coefficient (cMMP) of CD4⁺ and CD8⁺ cells; levels of malondialdehyde (MDA), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), thioredoxin-1 (Trx-1), total antioxidant activity (TAA), glutathione (total, oxidised and reduced), interleukin-4 and interleukin-6; and the fatty-acid composition of leukocyte mitochondrial membranes. Intersystem interactions were analysed with Terentyev's correlation pleiad method. **Results.** Application of the Terentyev algorithm identified four groups of the most strongly linked indicators for each asthma cohort. In mild controlled asthma, the predictors were Trx-1 level and the MDA/TAA ratio, whereas in mild partially controlled asthma they were Trx-1 and 8-OHdG levels. In moderate controlled asthma, Trx-1 level and the cMMP of CD4⁺ cells occupied the central positions within the correlation pleiads. Five predictors were defined for moderate partially controlled asthma: 8-OHdG, cMMP of CD4⁺ cells, total antioxidant activity, and expression of IL-6R and TLR2 on CD4⁺ cells. Progression of asthma was accompanied by an increase in the power and robustness of the pleiads. **Conclusion.** Analysis of intersystem interactions in asthma showed that parameters reflecting the intensity of destructive processes, activation of the inflammatory arm of the immune system and destabilisation of signalling interactions take the leading positions within the pleiads. Disease progression and reduced control destabilise intersystem regulatory processes.

Key words: asthma, systems analysis, systemic inflammation, oxidative stress, cell signalling, cellular energetic status.

В основе патофизиологических изменений при бронхиальной астме лежит локальное воспаление в дыхательных путях, приводящее к бронхиальной обструкции, нарушению газообмена, деструктивным процессам и ремоделированию бронхолегочной ткани [1–3]. Наряду с развитием местного воспаления формируется системный воспалительный процесс, который рассматривается как платформа последующих патофизиологических изменений и системных эффектов. В развитие системной воспалительной реакции значительный вклад вносят процессы повреждения биомолекул, формируемые в условиях окислительного стресса, нарушения клеточных сигнальных механизмов и функциональных изменений субклеточных структур [4–7]. Поддержание структурной гармонии внутренней среды организма и эффективное выполнение функциональных задач предполагают координированное взаимодействие всех систем, участвующих в регуляции гомеостаза. Дисфункция указанных процессов неизбежно влечет за собой нарушение адаптационных механизмов, что способствует прогрессированию патологических изменений при БА [4, 8–11].

Целью исследования явилось установление характера межсистемных взаимодействий при БА легкой и средней степеней тяжести контролируемого и частично контролируемого течения.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 244 больных БА (57 с контролируемой (к.), 74 с частично контролируемой (ч.к.) БА легкой степени тяжести; 55 с к., 58 с ч.к. БА средней степени тяжести). Группу контроля составили 60 практически здоровых добровольцев. Контрольная и основные группы были сопоставимы по возрасту и полу. Средний возраст обследуемых составил $42,5 \pm 4,4$ года. Диагноз БА был выставлен в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы, Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы и Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Исследование

было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации (2013), одобрено этическим комитетом Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (протокол № 9 от 24.11.2021). На проведение обследования от каждого пациента было получено добровольное информированное согласие. Критерии включения: контролируемая и частично контролируемая БА легкой и средней степени тяжести. Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов острых инфекционных заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов в фазе обострения, хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации, неконтролируемая БА.

Материалом исследования явилась периферическая кровь. У обследуемых изучали 25 параметров организма, отражающих состояние процессов перекисидации, тиолдисульфидного звена системы антиоксидантной защиты, клеточного сигналинга и энергетического состояния иммунокомпетентных клеток. Экспрессию рецепторов к интерлейкину-4 (IL-4R), интерлейкину-6 (IL-6R), толл-подобных рецепторов 2 (TLR2) и 4 (TLR4) для CD4⁺ и CD8⁺ клеток определяли методом проточной цитофлуориметрии на аппарате «BD FACS Canto II» (США). Нарушения уровней митохондриального мембранного потенциала (ММП) фиксировали при помощи набора Mitoprobe JC-1 Assay Kit, Thermo Fisher Scientific (США), коэффициент ММП (кММП) для CD4⁺ и CD8⁺ оценивали с использованием авторской методики [12]. Уровни малонового диальдегида (MDA, нмоль/мл), 8-гидрокси-2'-деокси-гуанозина (8-OHdG, нг/мл) и тиоредоксина (Trx-1, пг/мл) выявляли с использованием наборов MyBioSource (США), IL-4 (пг/мл) и IL-6 (пг/мл) – наборами Вектор-БЕСТ (Россия) методом иммуноферментного анализа. Общую антиоксидантную активность (АОА, ммоль/л) определяли с использованием набора Abscam (США), глутатиона (общего, окисленного (GSSG) и

восстановленного, мкмоль/л) реактивами ArborAssays (США) методом колориметрического анализа. Исследование всех биохимических анализов выполнялось в соответствии с инструкциями производителей наборов реагентов. Митохондрии из лейкоцитов выделяли методом дифференциального центрифугирования в сахарозной среде [13]. Липиды экстрагировали из мембран митохондрий лейкоцитов по методу Bligh E.G., Dyer W.J. [14], получали метиловые эфиры ЖК по методу Carreau J.P., Duback J.P. [15] с последующим экстрагированием и очищением микро-тонкослойной хроматографией в бензоле. Методом газовой хроматографии анализировали метиловые эфиры ЖК на хроматографе «Shimadzu GC-2010» (Япония). Оценивали суммарные показатели жирных кислот: насыщенных (НЖК), моноеновых (МЖК), полиненасыщенных (ПНЖК), 20n-6 (эйкозодиеновая и арахидоновая кислота), соотношение 18:1n9 (олеиновая кислота)/18:0 (стеариновая кислота).

Анализ данных проводился в программе «STATISTICA 10.0». Для оценки характера межсистемных взаимодействий параметров окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток при БА легкой и средней степени тяжести был применен метод корреляционных плеяд Терентьева [16]. Степень взаимосвязи между исследуемыми параметрами оценивали посредством вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r_s). Определяли: G – мощность плеяд (число признаков, членов плеяды), G/k – относительная мощность (k – общее число исследуемых признаков), D – крепость плеяд (средняя арифметическая абсолютных величин внутрплеядных коэффициентов корреляции). Уровень значимости различий принимался при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе сложных динамических систем возникает необходимость всестороннего изучения как характеристик отдельных компонентов данных систем, так и закономерностей их взаимосвязей. Одним из широко применяемых способов для анализа этих взаимосвязей является метод корреляционных плеяд. Вариации в структуре систем и условиях их функционирования могут проявляться через модификации как отдельных элементов системы, так и характера их взаимодействия. При исследовании межсистемных взаимодействий параметров окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток у больных БА были сформированы 4 плеяды. Первая плеяда ($G = 19$, $G/k = 0,76$, $D = 0,73$), полученная в результате анализа параметров при БА легкой степени тяжести контролируемого течения, формировала два центральных предиктора – уровень Ttx-1 и соотношение MDA/AOA (рис. 1). Максимально сильные связи для тиоредоксина выявлялись с экспрессией IL-6R на CD4⁺ ($r_s = 0,88$), TLR2 на CD4⁺ ($r_s = 0,88$), суммой ПНЖК мембран митохондрий ($r_s = 0,85$), 8-OHdG ($r_s = 0,83$). Также сильные корреляции были получены

с коэффициентом MDA/AOA ($r_s = 0,78$), суммарным показателем насыщенных жирных кислот ($r_s = 0,79$) и МЖК ($r_s = 0,72$) митохондрий. Более слабые взаимодействия Ttx-1 наблюдались с экспрессией IL-4R на CD4⁺ ($r_s = 0,69$) и соотношением 18:1n9/18:0 ($r_s = 0,69$). Показатель MDA/AOA образовывал максимальную корреляцию с IL-6 ($r_s = 0,82$) и экспрессией его рецептора IL-6R на CD4⁺ ($r_s = 0,81$), сильные корреляции с Ttx-1 ($r_s = 0,78$), 8-OHdG ($r_s = 0,75$), суммой ПНЖК ($r_s = 0,77$) и насыщенных жирных кислот (НЖК) митохондрий ($r_s = 0,70$). Менее прочные связи MDA/AOA были определены с экспрессией TLR2 на CD4⁺ ($r_s = 0,66$), TLR4 на CD4⁺ ($r_s = 0,65$), GSSG ($r_s = 0,64$), суммой МЖК ($r_s = 0,65$) и суммой 20n-6 ЖК митохондрий ($r_s = 0,66$).

В ходе ранее проведенного нами исследования [17] установлено, что при БА легкой степени тяжести контролируемого течения наблюдался дисбаланс в системе антиоксидантной защиты организма, что сопровождалось повышением уровня маркеров окислительного стресса. Коэффициент MDA/AOA отражает соотношение между концентрацией малонового диальдегида, являющегося продуктом перекисного окисления липидов, и активностью антиоксидантной системы. Значимость данного коэффициента указывает на усиление процессов перекисного окисления липидов и активацию окислительного стресса при БА [18, 19]. Сильные межсистемные связи MDA/AOA с уровнем IL-6 и экспрессией его рецептора могут свидетельствовать о формировании системного воспалительного процесса при БА легкой степени тяжести, так как IL-6 является активным стимулятором иммунного ответа [20]. Таким образом, как показал анализ, значительный вклад в формирование воспалительного процесса при БА вносит окислительный дисбаланс. Тиоредоксиновая система выполняет ключевую функцию в поддержании окислительно-восстановительного баланса клеточной среды и обеспечивает защиту биологических структур от окислительного повреждения, регулируя тиолдисульфидный гомеостаз. Ее активация происходит в условиях повышенного синтеза активных форм кислорода, выполняя их элиминацию и осуществляя репарацию биомолекул [21, 22]. Центральное положение концентрации Ttx-1 в плеяде при контролируемой БА легкой степени тяжести может служить индикатором активации компенсаторных процессов, которые способствуют детоксикации и нейтрализации продуктов окислительного стресса [17].

Вторая плеяда ($G = 20$, $G/k = 0,8$, $D = 0,76$) отражала взаимодействия параметров исследуемых систем у больных БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения (рис. 2). Предикторами плеяды являлись Ttx-1 и 8-OHdG. В этой плеяде тиоредоксин формировал максимальные взаимодействия с экспрессией IL-6R на CD4⁺ ($r_s = 0,88$), AOA ($r_s = 0,88$), 8-OHdG ($r_s = 0,87$), экспрессией TLR4 ($r_s = 0,85$) и IL-4R ($r_s = 0,84$) на CD4⁺ клетках, MDA ($r_s = 0,82$), а также сильные связи с IL-4 ($r_s = 0,77$), GSSG ($r_s = 0,74$), TLR2

на CD4⁺ (rs = 0,72). Более слабые связи Тгх-1 образовывал с суммой насыщенных ЖК (rs = 0,65), соотношением 18:1n9/18:0 ЖК митохондрий (rs = -0,66). В свою очередь 8-OHdG формировал максимальные корреляции с экспрессией IL-6R (rs = 0,86) и TLR4 (rs = 0,86)

на CD4⁺, MDA (rs = 0,86), 18:1n9/18:0 (rs = -0,90). Кроме того, выявлены связи с экспрессией TLR2 (rs = 0,79) и IL-4R (rs = 0,76) на CD4⁺, IL-4 (rs = 0,77), AOA (rs = 0,72) и с суммой 20n-6 ЖК (rs = 0,65).

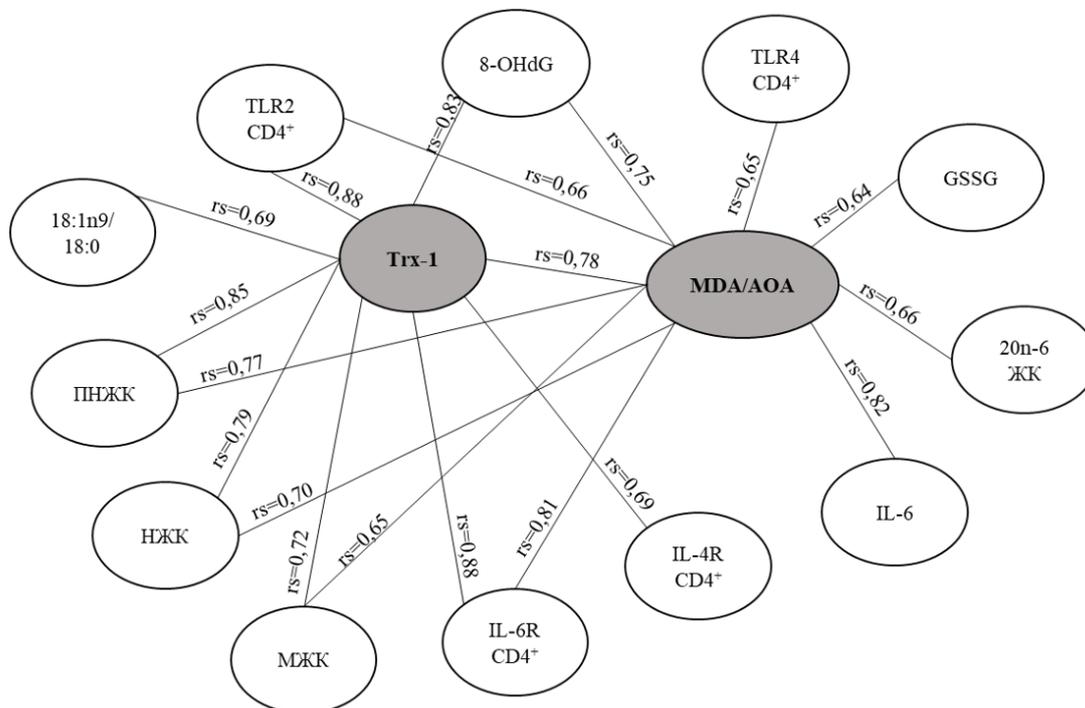


Рис. 1. Корреляционные связи параметров при бронхиальной астме легкой степени тяжести контролируемого течения. Метод корреляционных плеяд Терентьева. Здесь и далее на рисунках овалы темного цвета соответствуют предикторам плеяд.

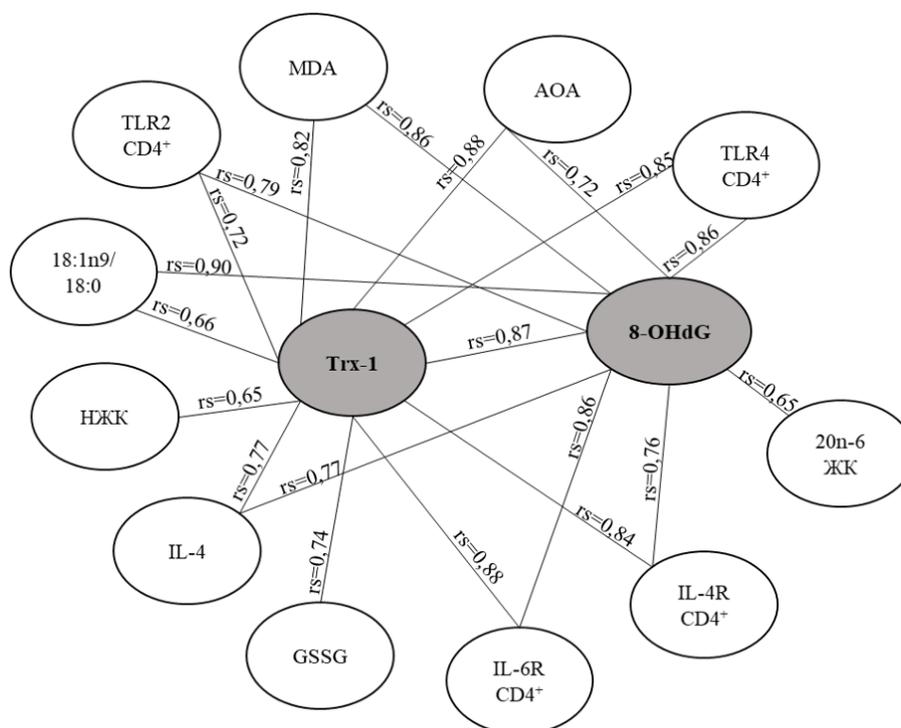


Рис. 2. Корреляционные связи параметров при бронхиальной астме легкой степени тяжести частично контролируемого течения. Метод корреляционных плеяд Терентьева.

При частично контролируемой БА изменялась траектория межсистемных взаимоотношений. В отличие от контролируемого течения заболевания общий окислительный дисбаланс замещался развитием генотоксичности и повреждением нуклеиновых кислот. 8-OHdG является одной из преобладающих форм окислительного повреждения, вызванного свободными радикалами и широко используется в качестве биомаркера окислительного повреждения ДНК [23, 24]. Увеличение уровня 8-OHdG при легкой БА частично контролируемого течения свидетельствует об усилении процессов свободно-радикального окисления нуклеиновых кислот в клетке, что указывает на доминирование прооксидантных реакций [23, 24]. Взаимодействия 8-OHdG с экспрессией TLR2, TLR4, IL-6R и IL-4R на CD4⁺ клетках могут быть связаны со стимуляцией иммунных реакций, способствующих прогрессированию хронического воспаления. Уровень 8-OHdG тесно коррелировал с уровнем Trx-1, который также яв-

ляется предиктором данной плеяды, что, по нашему мнению, свидетельствует о включении репаративных процессов при частично контролируемой легкой БА.

В центре третьей плеяды ($G = 21$, $G/k = 0,84$, $D = 0,74$), сформированной для БА средней степени тяжести контролируемого течения, располагались Trx-1 и коэффициент ММП на CD4⁺ (рис. 3). Тиоредоксин образовывал сильные связи с MDA ($r_s = 0,89$), суммой митохондриальных ПНЖК ($r_s = 0,83$), экспрессией TLR2 ($r_s = 0,82$) на CD4⁺ клетках, GSH ($r_s = 0,80$), а также с IL-4 ($r_s = 0,79$) и 8-OHdG ($r_s = 0,66$). Максимально высокие связи кММП CD4⁺ формировал с MDA/AOA ($r_s = 0,85$), IL-6 ($r_s = 0,83$), экспрессией TLR4 на CD4⁺ ($r_s = 0,83$), 18:1n9/18:0 ($r_s = 0,81$). Высокая теснота связей была установлена для IL-4 ($r_s = 0,72$), суммы НЖК ($r_s = 0,72$) и суммы ПНЖК митохондрий ($r_s = 0,76$), значимая связь – для суммы 20n-6 ЖК митохондрий ($r_s = 0,66$).

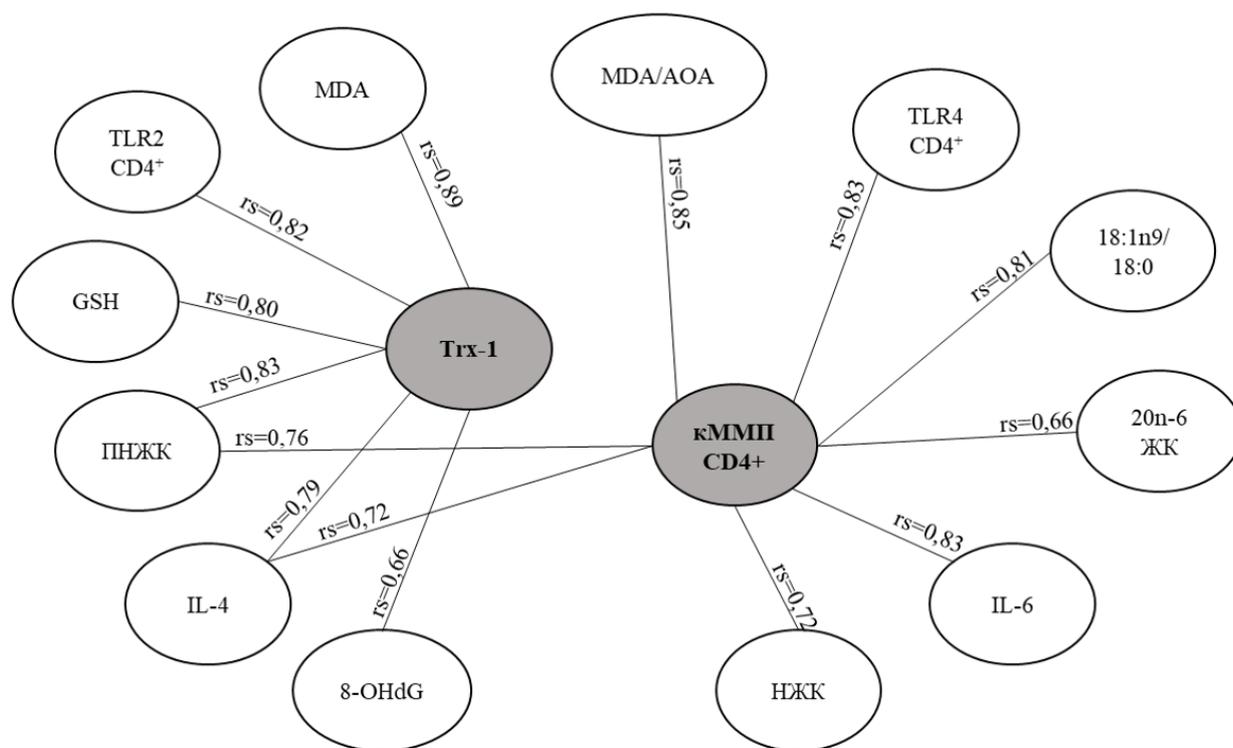


Рис. 3. Корреляционные связи параметров при бронхиальной астме средней степени тяжести контролируемого течения. Метод корреляционных плеяд Терентьева.

При БА средней степени тяжести контролируемого течения наряду с Trx-1, который является предиктором данной плеяды, (что могло свидетельствовать об активных компенсаторных репаративных процессах в ответ на возрастание уровня окислительного стресса), центральную роль занимали субклеточные нарушения. Коэффициент ММП CD4⁺ клеток, отражающий нарушения энергетических процессов, коррелировал с суммарными показателями жирных кислот мембран митохондрий. Известно, что при бронхиальной астме происходит снижение уровня энергетической обес-

печенности клетки, это связано с интегральной целостностью структурных элементов мембран митохондрий, важнейшими из которых являются жирные кислоты [13, 25–27].

Межсистемные взаимодействия у больных БА средней степени тяжести частично контролируемого течения отражены в четвертой плеяде ($G = 21$, $G/k = 0,84$, $D = 0,79$) (рис. 4). В этой плеяде было выделено пять предикторов: 8-OHdG, кММП CD4⁺, АОА, IL-6R и TLR2 на CD4⁺ клетках. Уровень 8-OHdG формировал корреляционные связи с MDA/AOA ($r_s = 0,87$), экс-

прессией IL-4R на CD4⁺ (rs = 0,84), 18:1n9/18:0 (rs = 0,80), суммой МЖК митохондрий (rs = 0,72), IL-6 (rs = 0,70). Для показателя κММΠ CD4⁺ были выделены связи с GSH (rs = 0,92), экспрессией IL-6R (rs = 0,88) и TLR2 (rs = 0,86) на CD4⁺, суммой ПНЖК (rs = 0,85) и суммой МЖК митохондрий (rs = 0,77), АОА (rs = 0,73). Межсистемные взаимодействия АОА были установлены с экспрессией TLR2 (rs = 0,91) и IL-6R (rs = 0,85) на CD4⁺, суммой НЖК (rs = 0,82) и ПНЖК митохондрий (rs = 0,82), GSH (rs = 0,78), κММΠ CD4⁺ (rs = 0,73).

Экспрессия IL-6R CD4⁺ была связана с κММΠ CD4⁺ (rs = 0,88), TLR2 CD4⁺ (rs = 0,86), АОА (rs = 0,85), GSH (rs = 0,85), суммой митохондриальных ПНЖК (rs = 0,85) и НЖК (rs = 0,75), экспрессией IL-6R (rs = 0,74) и TLR4 (rs = 0,72) на CD8⁺ клетках. Корреляции экспрессии TLR2 формировались с АОА (rs = 0,91), GSH (rs = 0,88), IL-6R CD4⁺ (rs = 0,86), κММΠ CD4⁺ (rs = 0,86), суммой ПНЖК (rs = 0,87) и НЖК митохондрий (rs = 0,69).

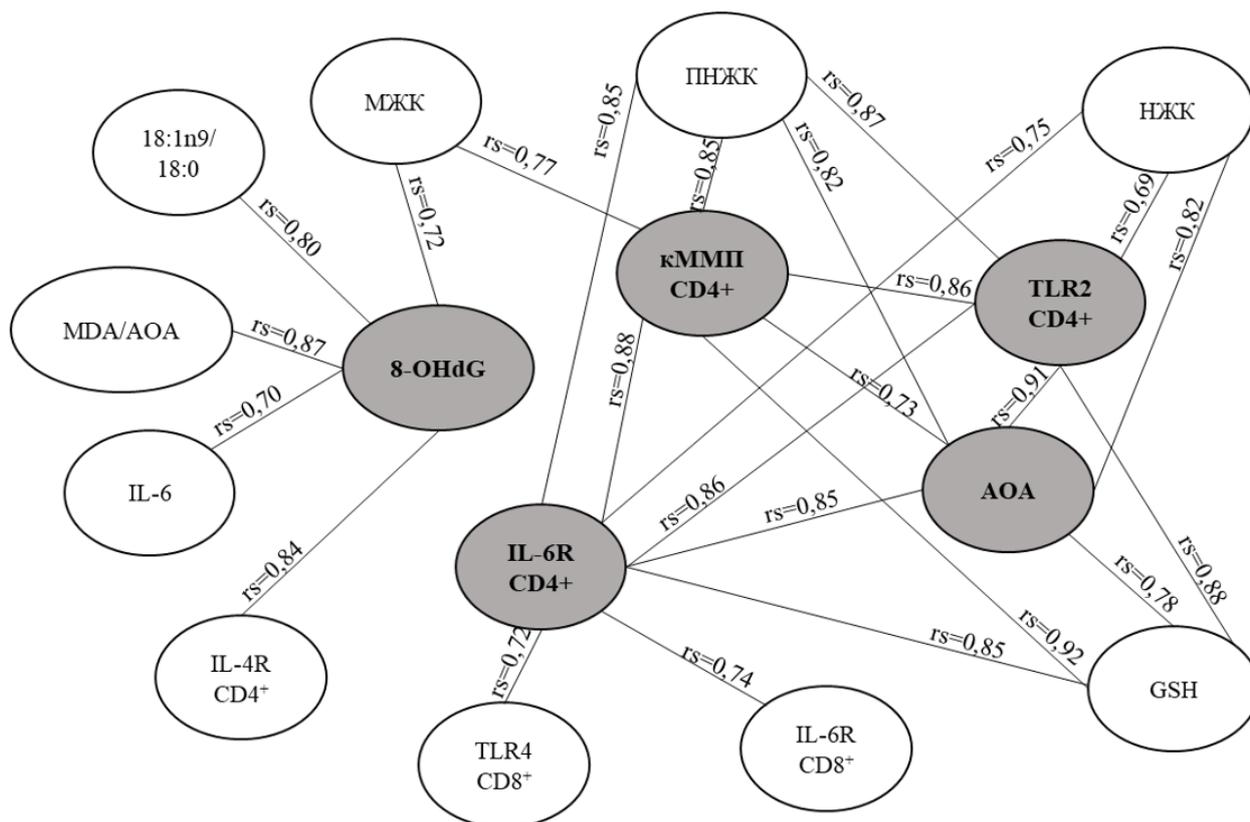


Рис. 4. Корреляционные связи параметров при бронхиальной астме средней степени тяжести частично контролируемого течения. Метод корреляционных плеяд Терентьева.

У больных БА средней степени тяжести частично контролируемого течения наблюдался выраженный дисбаланс процессов как на субклеточном, так и на клеточном уровне. Происходило нарушение окислительных и антиоксидантных процессов, энергетического состояния клетки и клеточного сигналинга. Повышенный уровень экспрессии IL-6R на CD4⁺ клетках спо-

собствует усилению воспалительного процесса и более тяжелому течению БА [20].

Для анализа взаимодействий параметров окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток были рассчитаны параметры, характеризующие мощность и крепость плеяд (табл.).

Таблица

Характеристика корреляционных плеяд при бронхиальной астме, у.е.

Показатели			G	G/k	D
БА легкой степени тяжести	к.	n = 57	19	0,76	0,73
	ч.к.	n = 74	20	0,80	0,76
БА средней степени тяжести	к.	n = 55	21	0,84	0,74
	ч.к.	n = 58	21	0,84	0,79

При контролируемом течении заболевания на 2 у.е. увеличивалась мощность корреляционных плеяд показателей окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток у пациентов с БА средней степени тяжести по сравнению с астмой легкой степени тяжести. При контролируемой БА легкой степени тяжести в плеяду не вошел кММП, что могло свидетельствовать о начальном этапе окислительного стресса, при котором митохондриальный аппарат поддерживает относительное постоянство субклеточных процессов. При контролируемой БА средней степени тяжести появилась корреляция IL-4 с экспрессией его рецептора IL-4R на CD8⁺ клетках. Исследования сигналинга CD8⁺ клеток при БА на данный момент в литературных источниках практически отсутствуют, но имеющиеся в доступных источниках данные свидетельствуют об их важности для системного воспаления. При частично контролируемом течении заболевания мощность корреляционных плеяд увеличилась на 1 у.е. при средней степени тяжести по сравнению с БА легкой степени тяжести. В плеяде, сформированной для частично контролируемой БА средней степени тяжести, отсутствует показатель Tgх-1, что возможно связано с формированием процессов декомпенсации. Однако, наблюдается подключение экспрессии IL-6R и TLR4 на CD8⁺ клетках и связь этих процессов с экспрессией IL-6R на CD4⁺. Известно, что CD8⁺ клетки играют преимущественно провоспалительную роль, способствуя усилению воспаления 2-го типа и прогрессированию БА [28], что может объяснить появление цитотоксических клеток в плеядах при БА средней степени тяжести.

При анализе крепости плеяд установлено, что по сравнению с контролируемым течением при частично контролируемом течении наблюдалось возрастание D, причем при БА средней степени тяжести процесс был

активнее. Наблюдалось увеличение крепости плеяд при утяжелении БА, что говорит об образовании более сильных взаимосвязей между участниками плеяд.

Заключение

Анализ межсистемных взаимодействий показателей окислительного гомеостаза, клеточного сигналинга и энергетического состояния клеток у пациентов с БА показал, что на первое место в формировании плеяд при утяжелении течения заболевания выходят параметры, отражающие интенсивность деструктивных процессов, активацию воспалительного звена иммунной системы и дестабилизацию сигнальных путей. В качестве предикторов выступают биомолекулы, характеризующие процессы генотоксичности и деградации митохондриального аппарата. При легком течении БА между изучаемыми показателями формируется множество перекрестных разноуровневых связей, которые характерны для развития компенсаторных реакций и направлены на стабилизацию. Анализ предикторов корреляционных плеяд может явиться основой выделения важнейших маркеров утяжеления течения БА, способной внести значимый вклад в разработку диагностических, прогностических и профилактических технологий.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Asher M.I., Rutter C.E., Bissell K., Chiang C.Y., El Sony A., Ellwood E., Ellwood P., Garcia-Marcos L., Marks G.B., Morales E., Mortimer K., Perez-Fernandez V., Robertson S., Silverwood R.J., Strachan D.P., Pearce N. Global asthma network phase I study group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study // Lancet. 2021. Vol.398, Iss.10311. P.1569–1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01450-1)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). URL: <https://ginasthma.org/>
3. Mortimer K., Lesosky M., Garcia-Marcos L., Asher M.I., Pearce N., Ellwood E., Bissell K., El Sony A., Ellwood P., Marks G.B., Martkinez-Torres A., Morales E., Perez-Fernandez V., Robertson S., Rutter C.E., Silverwood R.J., Strachan D.P., Chiang C.Y. Global asthma network phase I study group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN phase I study // Eur. Respir. J. 2022. Vol.60, Iss.3. Article number:2102865. <https://doi.org/10.1183/13993003.02865-2021>
4. Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Виткина Т.И., Кнышова В.В., Бочарова Н.В. Регуляторные механизмы системного воспаления при респираторной патологии / под общ. ред. Т.П. Новгородцевой. Владивосток: Изд-во Дальневосточного федерального университета, 2021. 278 с. ISBN: 978-5-7444-5052-6.
5. Precision approaches to heterogeneity in asthma // Advances in Experimental Medicine and Biology / Eds. A.R. Brasier, N.N. Jarjour. Cham, Switzerland: Springer, 2023. 416 p. ISBN 978-3-031-32258-7.
6. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications

- for the pathogenesis and potential therapeutics // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021. Vol.2021. Article number:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>
7. Zhu Z., Camargo C.A.Jr., Hasegawa K. Metabolomics in the prevention and management of asthma // *Expert. Rev. Respir. Med.* 2019. Vol.13, Iss.12. P.1135–1138. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1674650>
8. Alves N.D.O., Martins Pereira G., Di Domenico M., Costanzo G., Benevenuto S., de Oliveira Fonoff A.M., de Souza Xavier Costa N., Ribeiro Junior G., Satoru Kajitani G., Cestari Moreno N., Fotoran W., Iannicelli Torres J., de Andrade J.B., Matera Veras M., Artaxo P., Menck C.F.M., de Castro Vasconcellos P., Saldiva P. Inflammation response, oxidative stress and DNA damage caused by urban air pollution exposure increase in the lack of DNA repair XPC protein // *Environ. Int.* 2020. Vol.145. Article number:106150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106150>
9. El Hadri K., Smith R., Duplus E., El Amri C. Inflammation, oxidative stress, senescence in atherosclerosis: thioredoxine-1 as an emerging therapeutic target // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.23, Iss.1. Article number:77. <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>
10. Farraia M., Cavaleiro Rufo J., Paciencia I., Castro Mendes F., Delgado L., Laerte Boechat J., Moreira A. Metabolic interactions in asthma // *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.51, Iss.5, P.196–205. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.101>
11. 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>
12. Способ прогнозирования обострений при бронхиальной астме лёгкой и средней степени тяжести: пат. 2835342 RU / авторы и заявители Т.И. Виткина, Е.В. Кондратьева, Е.Е. Минеева, Т.А. Гвозденко; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявл.05.10.2023; опубл. 24.02.2025.
13. Денисенко Ю.К., Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Борщев П.В. Спектр жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов больных хроническим необструктивным бронхитом // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013. Вып.50. С.34–38. EDN: RPTHEH.
14. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959. Vol.37, Iss.8, P.911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>
15. Carreau J.P., Duback J.P. Adaptation of a macroscale method to the microscale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract // *J. Chromatogr. A.* 1978. Vol.151. P.384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)
16. Терентьев П.В. Метод корреляционных плеед // *Вестник Ленинградского университета.* 1959. №9. С.137–141.
17. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Показатели окислительного гомеостаза и генотоксичности больных бронхиальной астмой при воздействии твердых взвешенных частиц атмосферного воздуха // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2024. Вып.94. С.95–103. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-95-103>
18. Erdal H., Gunaydin F., Karaoglanoglu S. Oxidative stress in asthma // *Adv. Health Sports Technol. Sci.* 2023. Vol.4, Iss.1, P.62–70. <https://doi.org/10.54152/asujshr.1290539>
19. Karadogan B., Beyaz S., Gelincik A., Buyukozturk S., Arda N. Evaluation of oxidative stress biomarkers and antioxidant parameters in allergic asthma patients with different level of asthma control // *J. Asthma.* 2022. Vol.59, Iss.4, P.663–672. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1870129>
20. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma // *Immunity.* 2019. Vol.50, Iss.4. P.975–991. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>
21. Boukhenouna S., Wilson M.A., Bahmed K., Kosmider B. Reactive oxygen species in chronic obstructive pulmonary disease // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018. Vol.2018. Article number:5730395. <https://doi.org/10.1155/2018/5730395>
22. Zhou J., Wang C., Wu J., Fukunaga A., Cheng Z., Wang J., Yamauchi A., Yodoi J., Tian H. Anti-allergic and anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of thioredoxin on respiratory system diseases // *Antioxid. Redox. Signal.* 2020. Vol.32, Iss.11, P.785–801. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7807>
23. Chen P.Y., Chen C.W., Su Y.J., Chang W.H., Kao W.F., Yang C.C., Wang I.J. Associations between levels of urinary oxidative stress of 8-OHdG and risk of atopic diseases in children // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol.17, Iss.21. Article number:8207. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218207>
24. Shayoli S. Biomarkers of asthma // *IJPPR Human J.* 2020. Vol.18, Iss.2, P.531–536.
25. Кондратьева Е.В., Виткина Т.И. Функциональное состояние митохондрий при хронических респираторных заболеваниях // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.84. С.116–126. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-116-126>
26. Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Антонюк М.В., Кнышова В.В., Жукова Н.В. Взаимосвязь модификации состава жирных кислот с формированием системного воспаления при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013. Вып.49. С.16–23. EDN: RBQOFB.

27. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021. Vol.2021. Article number:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>

28. Lourenco O., Fonseca A.M., Taborda-Barata L. Human CD8⁺ T cells in asthma: possible pathways and roles for NK-like subtypes // *Front. Immunol.* 2016. Vol.7. Article number:638. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00638>

REFERENCES

1. Asher M.I., Rutter C.E., Bissell K., Chiang C.Y., El Sony A., Ellwood E., Ellwood P., Garcia-Marcos L., Marks G.B., Morales E., Mortimer K., Perez-Fernandez V., Robertson S., Silverwood R.J., Strachan D.P., Pearce N. Global asthma network phase I study group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. *Lancet* 2021; 398(10311):1569–1580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01450-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01450-1)

2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). Available at: <https://ginasthma.org/>

3. Mortimer K., Lesosky M., Garcia-Marcos L., Asher M.I., Pearce N., Ellwood E., Bissell K., El Sony A., Ellwood P., Marks G.B., Martkinez-Torres A., Morales E., Perez-Fernandez V., Robertson S., Rutter C.E., Silverwood R.J., Strachan D.P., Chiang C.Y. Global asthma network phase I study group. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN phase I study. *Eur. Respir. J.* 2022; 60(3):2102865. <https://doi.org/10.1183/13993003.2102865-2021>

4. Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Vitkina T.I., Knysheva V.V., Bocharova N.V. [Regulatory mechanisms of systemic inflammation in respiratory pathology edited. Novgorodtseva T.P., editor]. Vladivostok: Dal'nevostochnyy federal'nyy universitet; 2021 (in Russian). ISBN: 978-5-7444-5052-6.

5. Brasier A.R., Jarjour N.N., editors. Precision Approaches to Heterogeneity in Asthma. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Cham, Switzerland: Springer; 2023. ISBN 978-3-031-32258-7.

6. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>

7. Zhu Z., Camargo C.A.Jr., Hasegawa K. Metabolomics in the prevention and management of asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019; 13(12):1135–1138. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1674650>

8. Alves N.D.O., Martins Pereira G., Di Domenico M., Costanzo G., Benevenuto S., de Oliveira Fonoff A.M., de Souza Xavier Costa N., Ribeiro Junior G., Satoru Kajitani G., Cestari Moreno N., Fotoran W., Iannicelli Torres J., de Andrade J.B., Matera Veras M., Artaxo P., Menck C.F.M., de Castro Vasconcellos P., Saldiva P. Inflammation response, oxidative stress and DNA damage caused by urban air pollution exposure increase in the lack of DNA repair XPC protein. *Environ. Int.* 2020; 145:106150. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106150>

9. El Hadri K., Smith R., Duplus E., El Amri C. Inflammation, oxidative stress, senescence in atherosclerosis: thioredoxine-1 as an emerging therapeutic target. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 23(1):77. <https://doi.org/10.3390/ijms23010077>

10. Farraia M., Cavaleiro Rufo J., Paciencia I., Castro Mendes F., Delgado L., Laerte Boechat J., Moreira A. Metabolic interactions in asthma. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 51(5):196–205. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.101>

11. 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>

12. Vitkina T.I., Kondrateva E.V., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A. Patent 2835342 RU. [Method for predicting exacerbations of mild to moderate bronchial asthma]; published 24.02.2025 (in Russian).

13. Denisenko Yu.K., Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Kondrateva E.V., Zhukova N.V., Borshchev P.V. [Fatty acid spectrum of mitochondrial thrombocytes membranes in patients with chronic non-obstructive bronchitis]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; 50:34–38 (in Russian).

14. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959; 37(8):911–917. <https://doi.org/10.1139/o59-099>

15. Carreau J.P., Duback J.P. Adaptation of a macroscale method to the microscale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract. *J. Chromatogr. A.* 1978; 151:384–390. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)

16. Terentev P.V. [The method of correlation pleiades]. *Vestnik Leningradskogo universiteta* 1959; 9:137–141 (in Russian).

17. Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. [Indicators of oxidative homeostasis and genotoxicity in patients with asthma under exposure to solid suspended atmospheric particulate matter]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 94:95–103 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-95-103>

18. Erdal H., Gunaydin F., Karaoglanoglu S. Oxidative stress in asthma. *Adv. Health Sports Technol. Sci.* 2023; 4(1):62–70. <https://doi.org/10.54152/asujshr.1290539>

19. Karadogan B., Beyaz S., Gelincik A., Buyukozturk S., Arda N. Evaluation of oxidative stress biomarkers and an-

tioxidant parameters in allergic asthma patients with different level of asthma control. *J. Asthma* 2022; 59(4):663–672. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1870129>

20. Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V. The cytokines of asthma. *Immunity* 2019; 50(4):975–991. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.018>

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

22. Zhou J., Wang C., Wu J., Fukunaga A., Cheng Z., Wang J., Yamauchi A., Yodoi J., Tian H. Anti-allergic and anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of thioredoxin on respiratory system diseases. *Antioxid. Redox. Signal.* 2020; 32(11):785–801. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7807>

23. Chen P.Y., Chen C.W., Su Y.J., Chang W.H., Kao W.F., Yang C.C., Wang I.J. Associations between levels of urinary oxidative stress of 8-OHdG and risk of atopic diseases in children. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2020; 17(21):8207. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218207>

24. Shayoli S. Biomarkers of asthma. *IJPPR Human J.* 2020; 18(2):531–536.

25. Kondratyeva E.V., Vitkina T.I. [Functional state of mitochondria in chronic respiratory diseases]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:116–126 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-116-126>

26. Novgorodtseva T.P., Karaman Yu.K., Knyshova V.V., Zhukova N.V., Bival'kevich N.V. [The composition of fatty acids of erythrocyte membranes in patients with chronic bronchopulmonary diseases]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2013; 48:33–38 (in Russian).

27. Zhou W.C., Qu J., Xie S.Y., Sun Y., Yao H.W. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021:5188306. <https://doi.org/10.1155/2021/5188306>

28. Lourenco O., Fonseca A.M., Taborda-Barata L. Human CD8+ T cells in asthma: possible pathways and roles for NK-like subtypes. *Front. Immunol.* 2016; 7:638. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00638>

Информация об авторах:

Елена Викторовна Кондратьева, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Author information:

Elena V. Kondratyeva, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of the Far Eastern Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: elena.v.kondratyeva@yandex.ru

Поступила 15.04.2025
Принята к печати 29.05.2025

Received April 15, 2025
Accepted May 29, 2025

УДК 612.121[(577.127.4+547.295.96)001.8:(618.39:616-037)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-62-69

ИССЛЕДОВАНИЕ 8 ИЗОПРОСТАНА И 12-ГИДРОКСИЭЙКОЗАТЕТРАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С COVID-19

Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.Н.Дорофиенко, И.В.Довжикова

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Согласно современным исследованиям новая коронавирусная инфекция (COVID-19) оказывает неблагоприятное воздействие на течение беременности и ее исходы. Однако данные относительно причин преждевременных родов у женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, представлены недостаточно полно. **Цель.** Определить значения концентраций 8-изопростана и 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (НЕТЕ) в сыворотке крови для прогнозирования преждевременных родов у беременных с COVID-19. **Материалы и методы.** В проспективное сравнительное исследование вошли три группы беременных женщин: основная (n = 42) – пациентки с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) и угрозой преждевременных родов; группа сравнения – пациентки (n = 51) с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) без угрозы преждевременных родов; контрольная (n = 35) – пациентки без угрозы преждевременных родов, не болевшие COVID-19 ранее и на момент обследования. Верификацию диагноза осуществляли путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом полимеразной цепной реакции, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики (по показаниям). В сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа исследовали содержание 8-изопростана с помощью наборов реагентов «Cayman Chemical» (США), 12-НЕТЕ – «Enzo Life Sciences» (США). **Результаты.** У женщин основной группы концентрации 8-изопростана (381,85 (375,43; 388,30) пг/мл) и 12-НЕТЕ (8,73 (8,48; 8,81) нг/мл) были выше, чем в группе сравнения (200,0 (185,33; 210,99) пг/мл и 2,99 (2,31; 3,41) нг/мл, соответственно) и в контрольной группе (178,20 (173,35; 184,0) пг/мл, p < 0,001 и 2,22 (1,96; 2,35) нг/мл, p < 0,001, соответственно). На основе дискриминантного анализа была разработана математическая модель расчета прогностического индекса риска развития преждевременных родов (ПИПР): $ПИПР = -7,607 + 0,022 \times 8\text{-изопростан} + 0,309 \times 12\text{-НЕТЕ}$. Пороговое значение ПИПР составило 3,244. При значениях $ПИПР \geq 3,244$ риск наступления преждевременных родов был высоким, т.е. абсолютные значения ПИПР прямо пропорциональны риску преждевременных родов. При $ПИПР < 3,244$ риск наступления преждевременных родов отсутствовал. У 38 женщин основной группы было получено полное совпадение предсказанного и фактического результата (90%). **Заключение.** Выявлено повышение уровней 8-изопростана и 12-НЕТЕ у женщин с COVID-19 в третьем триместре беременности. Концентрация 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке крови у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре гестации является одним из маркеров развития у них преждевременных родов.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, преждевременные роды, 8-изопростан, 12-гидроксиэйкозатетраеновая кислота.

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., Дорофиенко Н.Н., Довжикова И.В. Исследование 8 изопростана и 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты в периферической крови для прогнозирования преждевременных родов у женщин с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.62–69. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-62-69

For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N., Dovzhikova I.V. Investigation of 8-isoprostane and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid in peripheral blood for predicting preterm birth in women with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):62–69 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-62-69

INVESTIGATION OF 8-ISOPROSTANE AND 12-HYDROXYEICOSATETRAENOIC ACID IN PERIPHERAL BLOOD FOR PREDICTING PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH COVID-19

N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, N.N.Dorofienko, I.V.Dovzhikova

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

SUMMARY. Introduction. According to current research, the novel coronavirus infection (COVID-19) has an adverse impact on pregnancy and its outcomes. However, data on the causes of preterm birth in women who had COVID-19 during the current pregnancy remain insufficient. **Aim.** To determine serum concentrations of 8-isoprostane and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) as predictors of preterm birth in pregnant women with COVID-19. **Materials and methods.** This prospective comparative study involved three groups of pregnant women. The main group (n = 42) included patients diagnosed with moderately severe COVID-19 (community-acquired pneumonia) and threatened preterm labor. The comparison group (n = 51) comprised patients with moderately severe COVID-19 (community-acquired pneumonia) but without threatened preterm labor. The control group (n = 35) consisted of patients without threatened preterm labor and no history of COVID-19, either previously or at the time of examination. Diagnosis was confirmed by detecting SARS-CoV-2 RNA in oropharyngeal and nasopharyngeal swabs by polymerase chain reaction (PCR), as well as current clinical and radiological criteria of viral lung involvement using specialized imaging methods (as indicated). Serum 8-isoprostane was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with Cayman Chemical (USA) reagent kits, and 12-HETE was determined using Enzo Life Sciences (USA) reagent kits. **Results.** In the main group, the median serum 8-isoprostane concentration was 381.85 (375.43–388.30) pg/mL and 12-HETE was 8.73 (8.48–8.81) ng/mL – both higher than in the comparison group (200.00 (185.33–210.99) pg/mL and 2.99 (2.31–3.41) ng/mL) and the control group (178.20 (173.35–184.00) pg/mL, p<0.001; 2.22 (1.96–2.35) ng/mL, p<0.001, respectively). Based on discriminant analysis, a mathematical model was developed to calculate a prognostic risk index for preterm birth (PRIPB): $PRIPB = -7.607 + 0.022 \times 8\text{-isoprostane} + 0.309 \times 12\text{-HETE}$. The threshold PRIPB value was 3.244. A PRIPB ≥ 3.244 indicates a high risk of preterm birth, meaning higher PRIPB values are directly proportional to the risk of preterm birth. A PRIPB <3.244 suggests no risk of preterm birth. Among 38 women in the main group, the predicted outcome matched the actual result in 90% of cases. **Conclusion.** For the first time, an elevated level of 12-HETE was identified alongside an increase in 8-isoprostane in women with COVID-19 during the third trimester of pregnancy. In patients with moderately severe COVID-19, serum concentrations of 8-isoprostane and 12-HETE appear to be markers of preterm birth risk.

Key words: pregnancy, COVID-19, preterm birth, 8-isoprostane, 12-hydroxyeicosatetraenoic acid.

В период пандемии COVID-19 контингент беременных женщин был признан группой с высокой угрозой тяжелого течения заболевания и смерти [1]. Так, согласно отчетам американских и европейских коллег, частота госпитализаций беременных женщин с COVID-19 в отделения интенсивной терапии, а также проведения искусственной вентиляции легких значительно выше по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста [2]. Кроме того, COVID-19 связан с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, таких как преждевременные роды [3, 4].

В настоящее время активно обсуждаются основные патофизиологические феномены, сопровождающие досрочное прерывание беременности. В частности, развитие окислительного стресса, при котором увеличивается образование свободных радикалов, способствующих активации ферментов, вызывающих деструкцию коллагеновых волокон и, как следствие, приводящих к разрыву плодных оболочек [5, 6]. По данным A. Ray et al. (2023) формированию окислительного стресса во время инфекции предшествует изменение синтеза 8-изопростана [7]. 8-изопростан является одним из наиболее изученных представителей класса F2-изопростанов, являющихся изомерами про-

стагландина F2, образуемого при окислении жирных кислот. Он был обнаружен еще в 1990 году и стал наиболее часто используемым биомаркером для оценки окислительного стресса в исследованиях. Основанием для этого послужил факт роста его концентрации в случае увеличения продукции активных форм кислорода (АФК) [8]. Он обладает высокой специфичностью для окисления липидов, при этом его концентрация не зависит от поступления липидов с пищей и легко обнаруживается. Кроме этого, в работах с участием Kelly K. Ferguson показана взаимосвязь концентрации 8-изопростана с развитием угрозы невынашивания беременности [9, 10]. Заслуживает внимания и анализ возможного участия в патогенезе преждевременных родов другого метаболита – 12-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (12-HETE). Это производное арахидоновой кислоты, образующееся под действием фермента арахидонат-12-липоксигеназы, способствует развитию воспалению. Его высокий уровень также ассоциирован с активацией свободно-радикальных процессов и развитием осложнений беременности [11]. Несмотря на сделанные открытия, влияние вышеупомянутых факторов на преждевременные роды изучено недостаточно, а изменения их содержания при COVID-19 не описаны. Мы считаем, что выявление потенци-

альных маркеров даст значительную надежду на решение проблемы невынашивания беременности.

Целью исследования было определение значения концентраций 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке крови для прогнозирования преждевременных родов у беременных с COVID-19.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были сформированы три группы исследования: основная ($n = 42$), в которую вошли пациентки с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) и угрозой преждевременных родов; группа сравнения – пациентки ($n = 51$) с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения (внебольничная пневмония) без угрозы преждевременных родов; контрольная ($n = 35$) – пациентки без угрозы преждевременных родов, не болевшие COVID-19 ранее и на момент обследования. Все группы были сравнимы по возрасту ($27,2 \pm 5,8$ года – основная группа; $29,1 \pm 3,4$ – группа сравнения и $28,1 \pm 5,1$ года – контрольная группа), сроку гестации ($29,63 \pm 0,50$ – основная группа, $29,70 \pm 0,40$ – группа сравнения и $30,13 \pm 0,50$ – контрольная группа), соматическому статусу, акушерскому анамнезу. Клиническую часть работы, сбор образцов проводили в пульмонологическом отделении и инфекционном госпитале Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Биохимический анализ и формирование групп исследования были выполнены в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД.

Критерии включения в основную группу и группу сравнения: срок беременности 28–32 недели; одноплодная спонтанная беременность; выявленная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соскобах с носо-/ротоглотки РНК SARS-CoV-2; клинические симптомы респираторного заболевания; признаки вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (по показаниям). Критериями включения в контрольную группу были: срок беременности 28–32 недель; спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19; отсутствие респираторных инфекций и других инфекционно-воспалительных заболеваний во время текущей беременности. Критерии исключения: гестационный срок менее 28 недель и более 32 недель на момент заболевания COVID-19; возраст до 18 лет; многоплодная беременность; сердечно-сосудистые заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний; внелёгочные очаги инфекций; специфические заболевания бронхолёгочной системы; аномалии развития половых органов; инфекции, передающиеся половым путём; гормональная поддержка гестагенами; курение; отказ от участия в исследовании. Все участ-

ницы исследования оформили добровольное согласие, где были приведены методы, характер исследования, необходимость включения полученных результатов и их использование в дальнейшем для публикаций в научных изданиях. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствуют этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. Протокол планируемого исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД.

Верификация диагноза осуществлялась согласно актуальным клинико-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом ПЦР, а также с учетом современных клинико-рентгенологических критериев вирусного поражения легких при использовании специализированных методов лучевой диагностики. Методом иммуноферментного анализа на планшетном фотометре «StatFax-2100» (США) согласно рекомендациям производителей, исследовали содержание 8-изопростана с помощью наборов реагентов «Cayman Chemical» (США), 12-НЕТЕ, используя тест-системы «Enzo Life Sciences» (США).

Результаты исследования подвергались статистической обработке с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены как $Me [Q1; Q3]$ (Me – медиана, $Q1$ – верхний квартиль, $Q3$ – нижний квартиль), $M \pm m$ (M – среднее значение, m – ошибка средней), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. При парном сравнении количественных данных в независимых группах использовали t -критерий Стьюдента в случае нормального распределения признаков, в группах с отличным от нормального распределения – непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение. Для оценки качества построенной прогностической модели был использован ROC-анализ, в ходе которого определяли площадь под кривой ROC AUC (area under curve), а также проводили расчет чувствительности и специфичности. За статистически значимые принимались различия и корреляции при величине достигнутого уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Предполагается, что уровни биомаркеров оксидативного стресса увеличиваются на «доклинических стадиях заболевания» [12]. Данное утверждение яви-

лось основой для проведения исследования концентрации 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке крови у

женщин исследуемых групп (табл.) для прогнозирования преждевременных родов.

Таблица

Показатели 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке крови женщин исследуемых групп

Показатели	Основная группа (n = 42)	Группа сравнения (n = 51)	Контрольная группа (n = 35)
8-изопростан, пг/мл	381,85 [375,43; 388,30] p < 0,001	200,00 [185,33; 210,99]	178,20 [173,35; 184,0]
12-НЕТЕ, нг/мл	8,73 [8,48; 8,81] p < 0,001	2,99 [2,31; 3,41]	2,22 [1,96; 2,35]

Примечание: p – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой.

В ходе исследования были определены статистически значимые количественные изменения исследуемых показателей. В основной группе женщин концентрация 8-изопростана была выше в 1,90 раз, чем в группе сравнения, и в 2,14 раз, чем в контрольной группе (p < 0,001). Показатели 12-НЕТЕ в основной группе женщин были выше в 2,92 раза по сравнению с женщинами без угрозы преждевременных родов и в 3,9 раза, чем в контрольной группе (p < 0,001). Таким образом, нами впервые было выявлено повышение уровня 12-НЕТЕ при одновременном увеличении концентрации 8-изопростана у женщин с COVID-19 в третьем триместре беременности.

Анализ медицинских карт женщин основной группы показал, что у 12 пациенток беременность завершилась преждевременными родами. Данное обстоятельство позволило проверить гипотезу, что уровни 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке периферической крови могут являться прогностическим маркером для оценки риска развития преждевременных родов у женщин со среднетяжелым течением COVID-19. С целью проверки диагностической эффективности количественного определения данных показателей у беременных женщин с COVID-19 и угрозой преждевременных родов на основе дискриминантного анализа

была разработана математическая модель расчета прогностического индекса риска развития преждевременных родов (ПИПР): $ПИПР = -7,607 + 0,022 \times 8\text{-изопростан} + 0,309 \times 12\text{-НЕТЕ}$, где: ПИПР – прогностический индекс преждевременных родов; 8-изопростан – содержание 8-изопростана в сыворотке крови; 12-НЕТЕ – содержание 12-НЕТЕ в сыворотке крови. Пороговое значение прогностического индекса преждевременных родов составило 3,244. При значениях $ПИПР \geq 3,244$ риск наступления преждевременных родов был высоким, то есть абсолютные значения ПИПР были прямо пропорциональны риску наступления преждевременных родов. При $ПИПР < 3,244$ риск наступления преждевременных родов отсутствовал.

Для подтверждения возможности использования концентрации 8-изопростана и 12-НЕТЕ для прогнозирования преждевременных родов был применен ROC-анализ. Качество полученной модели оценивалось с помощью чувствительности и специфичности, а также по значению площади под ROC-кривой (рис.). Сравнение диагностических признаков между собой проводилось на основе расчета площади под каждой ROC-кривой. Критерием порога отсека была требована максимальная чувствительности и специфичности модели.

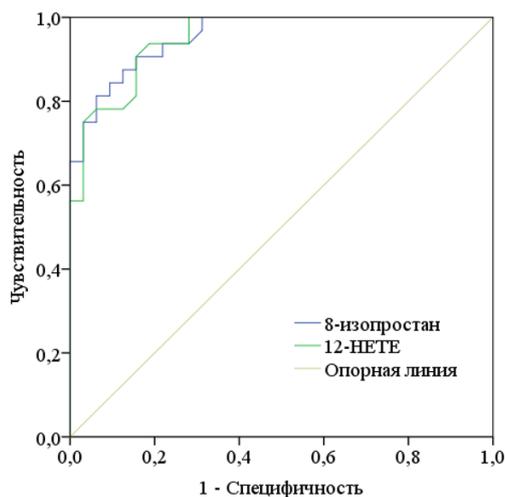


Рис. ROC-кривая прогнозирования преждевременных родов у беременных с COVID-19 в третьем триместре.

Данный метод имел достаточно высокую дискриминантную способность, о чем свидетельствовала область под ROC-кривой (*AUC*) равная для 8-изопростана – 0,956 (иными словами, из 100 обследуемых у 95 может быть верно диагностирован риск развития преждевременных родов); для 12-НЕТЕ – 0,951 (из 100 обследуемых риск может быть верно диагностирован у 95). При расчете порога отсечения (*cut-off*) диагностические значения для 8-изопростана составили 358,0 пг/мл (чувствительность – 81,3%, специфичность – 90,6%), для 12-НЕТЕ – 7,25 нг/мл (чувствительность – 90,6%, специфичность – 84,4%).

Система прогноза строилась нами по 42 случаям. Из них у 38 женщин было получено полное совпадение предсказанного и фактического результата (90%). У 12 женщин величина ПИПР была больше 3,244 и произошли преждевременные роды, а у 26 женщин ПИПР меньше 3,244 и беременность завершилась своевременными родами.

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили целесообразность использования концентрации 8-изопростана и 12-НЕТЕ для прогнозирования преждевременных родов у женщин со среднетяжелым течением COVID-19. Мы полагаем, что одним из ключевых механизмов невынашивания беременности при вирусной инфекции у матери может быть генерация АФК, нарушение динамического равновесия между прооксидантами и антиоксидантной системой с развитием окислительного стресса [13]. Избыточная концентрация АФК и высокий уровень метаболитов окислительного стресса вызывают окислительное повреждение белков, липидов и ДНК, что приводит к структурным и функциональным изменениям клеток [12]. АФК могут действовать как предшественники воспалительных реакций, которые могут преждевременно инициировать процессы родов [14], разрушать коллаген в цервикальной строме или плодных оболочках, ускоряя процесс старения провизор-

ных органов [6, 15, 16], вызывать апоптоз синцитиотрофобласта, нарушая инвазию спиральной артериолы в стенку миометрия и приводя к дисфункциональной плацентации [17]. Кроме того, показано, что 12-НЕТЕ вызывает зависящее от концентрации усиление вазоконстрикции, опосредованное блокадой АТФ-чувствительных калиевых каналов, которые, как известно, играют ключевую роль в связи клеточного метаболизма с возбудимостью мембран гладких мышц сосудов [18]. Помимо связи с окислительным стрессом, эти продукты могут быть маркерами других процессов, которые имеют неблагоприятные последствия для беременности. Так, например, повышенные уровни простагландинов, таких как 8-изопростан, могут быть особенно опасны на поздних сроках беременности из-за их прямого участия в развитии преждевременных родов [14].

Выводы

Впервые выявлено повышение уровня 12-НЕТЕ при одновременном увеличении содержания 8-изопростана у женщин с COVID-19 в третьем триместре беременности.

Концентрация 8-изопростана и 12-НЕТЕ в сыворотке крови у женщин со среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре гестации является одним из маркеров развития у них преждевременных родов.

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. Ellington S., Olson C.K. Safety of mRNA COVID-19 vaccines during pregnancy // *Lancet Infect. Dis.* 2022. Vol.22, Iss.11. P.1514–1515. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00443-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00443-1)
2. Taylor M.M., Kobeissi L., Kim C., Amin A., Thorson A.E., Bellare N.B., Brizuela V., Bonet M., Kara E., Thwin S.S., Kuganatham H., Ali M., Oladapo O.T., Broutet N. Inclusion of pregnant women in COVID-19 treatment trials: a review and global call to action // *Lancet Glob. Health.* 2021. Vol.9, Iss.3. P.e366–e371. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30484-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30484-8)
3. Юпатов Е.Ю., Хаертдинов А.Т., Осипов С.А., Селиванова Е.Е., Мухаметова Р.Р. Клиническое наблюдение родоразрешения у роженицы с преэклампсией, перенесшей COVID-19, с развитием дистресса плода во время преждевременных родов // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2023. Т.17, №4. С.526–532. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.396>
4. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: a systematic review and meta-analysis // *Rev. Med. Virol.* 2021. Vol.31, Iss.5. P.1–16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
5. Dutta E.H., Behnia F., Boldogh I., Saade G.R., Taylor B.D., Kacerovský M., Menon R. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the mem-

- branes // *Mol. Human Reprod.* 2016. Vol.22, Iss.2. P.143–157. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav074>
6. Woods J.R.Jr. Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes – a review // *Placenta.* 2001. Vol.22, Suppl. A: S.38–44. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0638>
7. Ray A., Bhati T., Arora R., Parvez S., Rastogi S. Association of functional superoxide gene polymorphism with chlamydia trachomatis-associated recurrent spontaneous abortion // *Mol. Biol. Rep.* 2023. Vol.50, Iss.6. P.4907–4915. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08405-5>
8. Montuschi P., Barnes P.J., Roberts L.J. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress // *FASEB J.* 2004. Vol.18, Iss.15. P.1791–1800. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2330rev>
9. Ferguson K.K., Chen Y.H., VanderWeele T.J., McElrath T.F., Meeker J.D., Mukherjee B. Mediation of the relationship between maternal phthalate exposure and preterm birth by oxidative stress with repeated measurements across pregnancy // *Environ. Health Perspect.* 2017. Vol.125, Iss.3. P.488–494. <https://doi.org/10.1289/EHP282>
10. Rosen E.M., van't Erve T.J., Boss J., Sathyanarayana S., Barrett E.S., Nguyen R.H.N., Bush N.R., Milne G.L., McElrath T.F., Swan S.H., Ferguson K.K. Urinary oxidative stress biomarkers and accelerated time to spontaneous delivery // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. Vol.130. P.419–425. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.011>
11. Pearson T., Zhang J., Arya P., Warren A.Y., Otori C., Fakis A., Khan R.N., Barrett D.A. Measurement of vasoactive metabolites (hydroxyeicosatetraenoic and epoxyeicosatrienoic acids) in uterine tissues of normal and compromised human pregnancy // *J. Hypertens.* 2010. Vol.28, Iss.12. P.2429–2437. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e86aa>
12. Graille M., Wild P., Sauvain J.J., Hemmendinger M., Guseva Canu I., Hopf N.B. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, Iss.11. Article number:3743. <https://doi.org/10.3390/ijms21113743>
13. Debevec T., Burtscher J., Millet G.P. Preterm birth: potential risk factor for greater COVID-19 severity? // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020. Vol.280. Article number:103484. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103484>
14. Challis J.R., Lockwood C.J., Myatt L., Norman J.E., Strauss J.F., Petraglia F. Inflammation and pregnancy // *Reprod. Sci.* 2009. Vol.2. P.206–215. <https://doi.org/10.1177/1933719108329095>
15. Poletini J., Behnia F., Taylor B.D., Saade G.R., Taylor R.N., Menon R. Telomere fragment induced amnion cell senescence: a contributor to parturition? // *PLoS One.* 2015. Vol.10, Iss.9. Article number:e0137188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137188>
16. Joo E.H., Kim Y.R., Kim N., Jung J.E., Han S.H., Cho H.Y. Effect of endogenous and exogenous oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.18. Article number:10122. <https://doi.org/10.3390/ijms221810122>
17. Ferguson K.K., McElrath T.F., Chen Y.H., Loch-Carusio R., Mukherjee B., Meeker J.D. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol.212, Iss.2. P.208.e1–208.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.007>. Erratum in: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019. Vol.221, Iss.5. Article number:504. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.026>.
18. Aung M.T., Yu Y., Ferguson K.K., Cantonwine D.E., Zeng L., McElrath T.F., Pennathur S., Mukherjee B., Meeker J.D. Prediction and associations of preterm birth and its subtypes with eicosanoid enzymatic pathways and inflammatory markers // *Sci. Rep.* 2019. Vol.1. Article number:17049. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53448-z>

REFERENCES

1. Ellington S., Olson C.K. Safety of mRNA COVID-19 vaccines during pregnancy. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(11):1514–1515. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\) 00443-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22) 00443-1)
2. Taylor M.M., Kobeissi L., Kim C., Amin A., Thorson A.E., Bellare N.B., Brizuela V., Bonet M., Kara E., Thwin S.S., Kuganatham H., Ali M., Oladapo O.T., Broutet N. Inclusion of pregnant women in COVID-19 treatment trials: a review and global call to action. *Lancet Glob. Health* 202; 9(3):e366–e371. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\) 30484-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20) 30484-8)
3. Yupatov Ye.Yu., Khayertdinov A.T., Osipov S.A., Selivanova Ye.E., Mukhametova R.R. [Clinical observation of delivery in a COVID-19-convalescent woman with preeclampsia developing fetal distress during preterm labor]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2023; 17(4):526–532 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2023.396>
4. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2021; 31(5):1–16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208>
5. Dutta E.H., Behnia F., Boldogh I., Saade G.R., Taylor B.D., Kacerovský M., Menon R. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes. *Mol. Human Reprod.* 2016; 22(2):143–157. <https://doi.org/10.1093/molehr/gav074>
6. Woods J.R. Reactive oxygen species and preterm premature rupture of membranes – a review. *Placenta* 2001;

22(Suppl.A):S38–S44. <https://doi.org/10.1053/plac.2001.0638>

7. Ray A., Bhati T., Arora R., Parvez S., Rastogi S. Association of functional superoxide gene polymorphism with chlamydia trachomatis-associated recurrent spontaneous abortion. *Mol. Biol. Rep.* 2023; 50(6):4907–4915. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08405-5>

8. Montuschi P., Barnes P.J., Roberts L.J. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J.* 2004; 18(15):1791–1800. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2330rev>

9. Ferguson K.K., Chen Y.H., VanderWeele T.J., McElrath T.F., Meeker J.D., Mukherjee B. Mediation of the relationship between maternal phthalate exposure and preterm birth by oxidative stress with repeated measurements across pregnancy. *Environ. Health Perspect.* 2017; 125(3):488–494. <https://doi.org/10.1289/EHP282>

10. Rosen E.M., van't Erve T.J., Boss J., Sathyanarayana S., Barrett E.S., Nguyen R.H.N., Bush N.R., Milne G.L., McElrath T.F., Swan S.H., Ferguson K.K. Urinary oxidative stress biomarkers and accelerated time to spontaneous delivery. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 130:419–425. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.011>

11. Pearson T., Zhang J., Arya P., Warren A.Y., Otori C., Fakis A., Khan R.N., Barrett D.A. Measurement of vasoactive metabolites (hydroxyeicosatetraenoic and epoxyeicosatrienoic acids) in uterine tissues of normal and compromised human pregnancy. *J. Hypertens.* 2010; 28(12):2429–2437. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833e86aa>

12. Graille M., Wild P., Sauvain J.J., Hemmendinger M., Guseva Canu I., Hopf N.B. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(11):3743 <https://doi.org/10.3390/ijms21113743>

13. Debevec T., Burtscher J., Millet G.P. Preterm birth: Potential risk factor for greater COVID-19 severity? *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020; 280:103484. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103484>

14. Challis J.R., Lockwood C.J., Myatt L., Norman J.E., Strauss J.F., Petraglia F. Inflammation and pregnancy. *Reprod. Sci.* 2009; 16(2):206–215. <https://doi.org/10.1177/1933719108329095>

15. Polettini J., Behnia F., Taylor B.D., Saade G.R., Taylor R.N., Menon R. Telomere fragment induced amnion cell senescence: a contributor to parturition? *PLoS One* 2015; 10(9):e0137188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137188>

16. Joo E.H., Kim Y.R., Kim N., Jung J.E., Han S.H., Cho H.Y. Effect of endogenous and exogenous oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(18):10122. <https://doi.org/10.3390/ijms221810122>

17. Ferguson K.K., McElrath T.F., Chen Y.H., Loch-Carusio R., Mukherjee B., Meeker J.D. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212(2):208.e1–208.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.007>. Erratum in: *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221(5):504. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.026>

18. Aung M.T., Yu Y., Ferguson K.K., Cantonwine D.E., Zeng L., McElrath T.F., Pennathur S., Mukherjee B., Meeker J.D. Prediction and associations of preterm birth and its subtypes with eicosanoid enzymatic pathways and inflammatory markers. *Sci. Rep.* 2019; 1:17049. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53448-z>

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

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

Николай Николаевич Дорофиевко, 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

Author information:

Natalia A. Ishutina, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor DVO 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

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

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

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

*Поступила 07.02.2025
Принята к печати 31.03.2025*

*Received February 07, 2025
Accepted March 31, 2025*

УДК 618.3-06:578.825.12[616.831-005.4:616-053.31]616.36:576.31

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-70-75

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

Д.А.Гассан, И.Н.Гориков, Н.А.Ишутина, О.О.Котова

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Обострение хронической цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у женщин во время беременности часто сопровождается нарушением у их новорожденных белоксинтезирующей и пигментной функций печени, участвующих в регуляции роста и инактивации токсических форм билирубина, воздействующих на функциональное состояние центральной нервной системы. Несмотря на это, до настоящего времени не исследовалась взаимосвязь изменений ультразвуковых и биохимических показателей печени при церебральной ишемии различной степени тяжести у потомства от матерей, перенесших обострение ЦМВ инфекции. **Цель.** Дать морфофункциональную характеристику печени при церебральной ишемии различной степени тяжести у доношенных новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Исследовалось ультразвуковое строение печени и желчного пузыря, содержание общего белка, альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина в сыворотке пуповинной крови у 43 новорожденных с неотягощенным антенатальным анамнезом (контрольная группа) и у 69 новорожденных с церебральной ишемией, развившейся на фоне обострения хронической ЦМВ инфекции у их матерей на 21-24 неделях гестации (основная группа). Среди пациентов с перинатальным поражением центральной нервной системы выделялись 37 новорожденных с церебральной ишемией I степени (первая подгруппа) и 32 – с церебральной ишемией II степени (вторая подгруппа). **Результаты.** В первой подгруппе основной группы в сравнении с контрольной группой диагностировались более статистически значимые низкие показатели оценки состояния здоровья по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, а также веса новорожденных. Не обнаруживались значимые различия размеров печени, частоты визуализации зон высокой эхоструктурной плотности паренхимы, мелких включений, повышения экзогенности структур порталных трактов и деформации тела желчного пузыря, а также изменения концентрации общего белка, альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина. У новорожденных второй подгруппы в сравнении с контрольной группой и первой подгруппой регистрировалось снижение оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах, а также веса, возрастала частота встречаемости повышенной экзогенности паренхимы печени, усиления сигнала структур порталных трактов, мелких включений и деформации желчного пузыря. Наблюдалось снижение содержания общего белка и альбуминов на фоне повышения содержания общего, непрямого и прямого билирубина. **Заключение.** Церебральная ишемия II степени у новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности в сопоставлении с церебральной ишемией I степени у новорожденных с аналогичными условиями антенатального онтогенеза, характеризуется более выраженными эхоструктурными изменениями, сопровождающимися уменьшением содержания белка и увеличением концентрации общего и непрямого билирубина. Это отражает негативное воздействие внутриутробной гипоксии и постнатальной асфиксии на морфофункциональное состояние печени у новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации.

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: dcfpd@dcfpd.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:

Гассан Д.А., Гориков И.Н., Ишутина Н.А., Котова О.О. Морфофункциональная характеристика печени при церебральной ишемии у доношенных новорожденных от матерей с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре гестации // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.70–75. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-70-75

For citation:

Gassan D.A., Gorikov I.N., Ishutina N.A., Kotova O.O. Morphofunctional characteristics of the liver in full-term newborns with cerebral ischemia born to mothers with exacerbation of chronic cytomegalovirus infection in the second trimester of gestation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):70–75 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-70-75

Ключевые слова: эхоструктура печени, общий белок, альбумин, билирубин, церебральная ишемия, новорожденный, обострение хронической цитомегаловирусной инфекции, беременность.

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE LIVER IN FULL-TERM NEWBORNS WITH CEREBRAL ISCHEMIA BORN TO MOTHERS WITH EXACERBATION OF CHRONIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE SECOND TRIMESTER OF GESTATION

D.A.Gassan, I.N.Gorikov, N.A.Ishutina, O.O.Kotova

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

SUMMARY. Introduction. Exacerbation of chronic cytomegalovirus (CMV) infection in pregnant women is often accompanied by disruptions of the protein-synthesizing and pigment functions of the liver in their newborns. These functions regulate growth and inactivate toxic forms of bilirubin, which affect the functional state of the central nervous system. Despite this, the relationship between ultrasound and biochemical indicators of the liver in varying severities of cerebral ischemia in offspring of mothers who experienced an exacerbation of CMV infection has not been studied to date. **Aim.** To provide a morphofunctional characterization of the liver in varying severities of cerebral ischemia in full-term newborns from mothers with an exacerbation of chronic CMV infection in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** We investigated the ultrasound features of the liver and gallbladder, along with levels of total protein, albumin, and total, indirect, and direct bilirubin in the cord blood serum of 43 newborns with an uncomplicated antenatal history (control group) and 69 newborns with cerebral ischemia that developed on the background of chronic CMV infection exacerbation in their mothers at 21–24 weeks of gestation (main group). Among those with perinatal lesions of the central nervous system, 37 newborns presented with Grade I cerebral ischemia (first subgroup), and 32 newborns presented with Grade II cerebral ischemia (second subgroup). **Results.** In comparison with the control group, the first subgroup of the main group demonstrated statistically significantly lower Apgar scores at 1 and 5 minutes, as well as lower birth weight. No significant differences were found in liver size, frequency of high echostructural density areas in the parenchyma, small inclusions, increased echogenicity of portal tract structures and gallbladder body deformation, or levels of total protein, albumin, total, indirect, and direct bilirubin. In the second subgroup, compared to both the control group and the first subgroup, there were lower Apgar scores at 1 and 5 minutes and lower birth weight, along with an increased incidence of elevated echogenicity of the liver parenchyma, enhanced signals of portal tract structures, small inclusions, and gallbladder deformation. These newborns also showed decreased total protein and albumin, and increased total, indirect, and direct bilirubin. **Conclusion.** In full-term newborns from mothers with exacerbation of chronic CMV infection in the second trimester of pregnancy, Grade II cerebral ischemia, compared to Grade I under similar antenatal conditions, is characterized by more pronounced echostructural changes, decreased protein levels, and increased total and indirect bilirubin concentrations. This reflects the negative impact of intrauterine hypoxia and postnatal asphyxia on the morphofunctional state of the liver in newborns whose mothers experienced an exacerbation of chronic CMV infection in the second trimester of gestation.

Key words: liver echostructure, total protein, albumin, bilirubin, cerebral ischemia, newborn, exacerbation of chronic cytomegalovirus infection, pregnancy.

У беременных с обострением хронической цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции часто встречается дисфункция гепатобилиарной системы у их потомства [1], обусловленная негативным влиянием внутриутробной гипоксии на активность ее ферментных систем [2]. На фоне изменения функционального состояния гепатоцитов возрастает риск формирования перинатальной патологии центральной нервной системы [3]. Несмотря на установленную зависимость, до настоящего времени не изучалась взаимосвязь структурно-функционального состояния печени и степени тяжести церебральной ишемии у потомства с антенатальным развитием, осложненным реактивацией материнской хронической вирусной инфекции.

Цель работы – дать морфофункциональную характеристику печени при церебральной ишемии различной степени тяжести у новорожденных от матерей с

обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности.

Материалы и методы исследования

Оценивалась эхоструктура и функциональное состояние печени у 112 доношенных новорожденных на базе перинатального центра ГАУЗ АО «АОКБ» (г. Благовещенск). Все пациенты были разделены на две группы. Первая (контрольная группа) – 43 новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности и вторая (основная группа) – 69 новорожденных с церебральной ишемией, развившейся на фоне обострения хронической ЦМВ инфекции с клинической манифестацией в виде острого назофарингита у их матерей на 21-24 неделях гестации. Среди пациентов с отягощенным антенатальным анамнезом было выделено 37 новорожденных с церебраль-

ной ишемией I степени (первая подгруппа) и 32 ребенка с церебральной ишемией II степени (вторая подгруппа).

В контрольную группу вошли доношенные новорожденные от матерей с одноплодной спонтанной беременностью; с антенатальным анамнезом, неотягощенным инфекционной экстрагенитальной и акушерской патологией у их матерей в период гестации. В основную группу – доношенные новорожденные от матерей с одноплодной спонтанной беременностью, осложненной обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре; с церебральной ишемией I и II степени, не имеющие маркеров врожденной ЦМВ инфекции.

В настоящее исследование не включались: новорожденные от матерей с доношенной и недоношенной многоплодной спонтанной беременностью; новорожденные от матерей с первичной ЦМВ и другими инфекциями, передаваемыми половым путем; новорожденные с аномалиями развития центральной нервной системы и сердца, наследственными и хромосомными заболеваниями.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и ее последующими изменениями. У всех матерей было получено письменное согласие на проведение биохимического анализа пуповинной крови и ультразвукового исследования у их потомства. Работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», протокол № 151 от 20.06.2024.

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проводилось у новорожденных на 2-3 день жизни на аппарате «Mindray DC-7» (КНР) с секторным датчиком, частотой 5 МГц. При этом учитывались следующие показатели печени: 1) контуры печени и диафрагмы (чёткие, нечёткие; ровные, неровные); 2) эхоструктура органа (однородная, неоднородная); 3) эхогенность (слабая, средняя, выраженная); 4) усиление сигнала структур перипортальных структур (есть, нет); 5) размеры (толщина правой доли и левой доли, мм); 6) состояние внутривнутрипеченочных протоков (расширенные, нет); 7) состояние портальной вены (расширение, нет); 8) диаметр портальной вены (мм); 9) наличие асцитической жидкости. Обращалось внимание на следующие анатомические структуры желчного пузыря: 1) чёткость контуров, сокращение; 2) форма органа (правильная, неправильная, деформация); 3) содержимое желчного пузыря (однородное, неоднородное) [4].

Белоксинтезирующая и пигментная функции печени [5–7] оценивались посредством определения в сыворотке пуповинной крови содержания общего белка (г/л) и альбуминов (г/л), а также общего (мкмоль/л), непрямого (мкмоль/л) и прямого

(мкмоль/л) билирубина с помощью стандартных протоколов фирмы производителя реагентов BioSystems (Испания) на биохимическом анализаторе «Labio-200» (КНР).

В крови из локтевой вены у беременных и в крови из вены пуповины у новорожденных выделялась ДНК ЦМВ с помощью полимеразной цепной реакции (фирма производитель реагентов ООО «НПО ДНК-Технология», г. Москва) на аппарате ДТ-96 (Россия). Для выявления в сыворотке крови антител класса М к ЦМВ и антител класса G к ЦМВ, а также avidности антител класса G к ЦМВ использовались стандартные реагенты и протоколы фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica (версия 10.0, США). При проверке нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение всех рассматриваемых параметров было нормальным, для сравнения независимых переменных использовали параметрический критерий t-Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), категориальные данные – в виде частот и процентов. Оценка альтернативного распределения проводилась с помощью критерия Пирсона (χ^2). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У новорожденных контрольной группы в крови из вены пуповины не выделялись маркеры: ДНК ЦМВ и антитела к ЦМВ инфекции. Вес младенцев при рождении составлял $3490,2 \pm 30,14$ г, состояние их здоровья по шкале Апгар на 1 минуте оценивалось в $8,7 \pm 0,12$ баллов, а на 5 минуте – $9,3 \pm 0,12$ баллов. Эхографически в раннем неонатальном возрасте определялись четкие контуры печени и диафрагмы. Паренхима печени была средней эхогенности и имела преимущественно однородную структуру. Только в 4 случаях отмечалось усиление сигнала с перипортальных структур. Толщина правой доли составляла $43,3 \pm 1,03$ мм, а левой доли – $26,5 \pm 0,42$ мм. Внутривнутрипеченочные желчные протоки были обычных размеров. У 37 детей отмечалась правильная форма желчного пузыря, у 5 – выявлялось его сокращение, у 1 – деформация тела, у 42 – однородное содержимое и у 1 неоднородное содержимое в просвете органа. Диаметр портальной вены составлял $2,63 \pm 0,04$ мм. Эхографически в печени не визуализировались очаговые образования, а в брюшной полости – асцитическая жидкость. В пуповинной крови содержание общего белка составляло $66,8 \pm 1,01$ г/л, альбуминов – $38,2 \pm 0,46$ г/л, общего билирубина – $26,7 \pm 1,01$ мкмоль/л, непрямого – $24,8 \pm 1,02$ мкмоль/л, прямого – $1,87 \pm 0,06$ мкмоль/л.

У новорожденных первой подгруппы в отличие от контрольной группы регистрировались более низкие

показатели веса ($3360,2 \pm 35,3$ г ($p < 0,01$), оценки состояния здоровья по шкале Апгар на 1 минуте ($7,8 \pm 0,12$ баллов, $p < 0,001$) и на 5 минуте ($8,4 \pm 0,12$ баллов, $p < 0,001$). У всех обследованных не выявлялись маркеры ЦМВ инфекции. Ультразвуковое исследование печени только в 1 случае позволило диагностировать очаговое повышение эхоструктурной плотности паренхимы, и в еще 1 случае определялись мелкие включения. В первой подгруппе по сравнению с контролем в печени не определялись существенные различия частоты выявления усиления сигнала с перипортальных структур (6 наблюдений против 4, $\chi^2 = 0,35$; $p > 0,05$), сокращения желчного пузыря (4 наблюдения против 5, $\chi^2 = 0,06$; $p > 0,05$), его правильной формы (31 наблюдение против 37, $\chi^2 = 0,001$; $p > 0,05$) и деформации (1 наблюдение, $\chi^2 = 0,37$; $p > 0,05$), а также однородного у 36 детей ($\chi^2 = 0,37$; $p > 0,05$) и неоднородного содержимого у 1 ребенка ($\chi^2 = 0,37$; $p > 0,05$). Показатели толщины правой и левой доли печени, а также диаметр портальной вены в первой подгруппе достоверно не отличались от таковых в контроле и составили $45,3 \pm 0,72$ мм ($p > 0,05$), $27,0 \pm 0,39$ мм ($p > 0,05$) и $2,74 \pm 0,05$ мм ($p > 0,05$), соответственно. Во всех наблюдениях отсутствовали очаговые структуры в паренхиме печени и признаки асцита. У новорожденных первой подгруппы в сопоставлении с контролем не обнаруживались значимые различия концентраций в сыворотке крови общего белка ($64,1 \pm 1,00$ г/л, $p > 0,05$), альбуминов ($37,0 \pm 0,45$ г/л, $p > 0,05$), общего билирубина ($28,1 \pm 1,10$ мкмоль/л, $p > 0,05$), непрямого ($26,2 \pm 1,09$ мкмоль/л, $p > 0,05$) и прямого билирубина ($1,91 \pm 0,07$ мкмоль/л, $p > 0,05$). Это, по нашему мнению, отражало относительно хорошо компенсированное состояние морфологических структур, а также белоксинтезирующей и пигментной функций органа [5–7].

У новорожденных второй подгруппы основной группы также не определялись молекулярно-генетические и иммуноферментные маркеры ЦМВ инфекции. В данной подгруппе отмечалось снижение веса до $3104,6 \pm 76,54$ г в сравнении с контрольной ($p < 0,01$) и первой подгруппой ($p < 0,001$). У новорожденных второй подгруппы в сопоставлении с контролем регистрировалась более низкая оценка состояния здоровья по шкале Апгар на 1 минуте ($6,7 \pm 0,22$ балла, $p < 0,001$) и на 5 минуте ($7,2 \pm 0,17$ баллов, $p < 0,001$). Статистически значимое снижение оценок также регистрировалось по сравнению с первой подгруппой ($p < 0,001$).

При рождении детей второй подгруппы в сравнении с контрольной группой наблюдалось повышение звукопроводимости структур портальных трактов ($\chi^2 = 8,55$; $p < 0,01$), чаще обнаруживалась деформация желчного пузыря ($\chi^2 = 5,44$; $p < 0,05$), утолщение правой ($p < 0,001$), левой долей печени ($p < 0,05$) и увеличение размеров портальной вены ($p < 0,01$). Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы показала достоверно более низкое содержание общего белка ($60,1 \pm 1,12$ г/л, $p < 0,001$), альбуминов ($35,2 \pm$

$0,45$ г/л, $p < 0,001$) при росте общего ($33,6 \pm 1,17$ мкмоль/л, $p < 0,001$), непрямого ($31,1 \pm 1,14$ мкмоль/л, $p < 0,001$) и прямого билирубина ($2,4 \pm 0,09$ мкмоль/л, $p < 0,001$).

Изменения эхоструктуры органов гепатобилиарной системы у детей с церебральной ишемией II степени чаще обнаруживались и по сравнению с первой подгруппой. Достоверное повышение звукопроводимости в печени констатировалось у 7 новорожденных ($\chi^2 = 4,42$; $p < 0,05$), усиление сигнала с перипортальных структур – у 13 ($\chi^2 = 3,97$; $p < 0,05$), мелкие включения – у 8 ($\chi^2 = 3,85$; $p < 0,05$), деформация желчного пузыря – у 7 ($\chi^2 = 4,42$; $p < 0,05$). При этом не регистрировалось статистически значимых различий в частоте визуализации сокращений желчного пузыря (5 наблюдений, $\chi^2 = 0,05$; $p > 0,05$), его правильной формы (20 наблюдений, $\chi^2 = 3,0$; $p > 0,05$), однородного (30 наблюдений, $\chi^2 = 0,02$; $p > 0,05$) и неоднородного содержимого (2 наблюдения, $\chi^2 = 0,02$; $p > 0,05$) в просвете органа. Во второй подгруппе в сопоставлении с первой подгруппой наблюдалось увеличение правой доли печени до $47,4 \pm 0,47$ мм ($p < 0,01$) на фоне отсутствия значимых различий показателей толщины левой доли ($27,9 \pm 0,33$, $p > 0,05$), диаметра портальной вены ($2,81 \pm 0,05$, $p > 0,05$), а также частоты выявления очаговых образований в печени и асцитической жидкости в брюшной полости. Как уже упоминалось ранее, исследование белоксинтезирующей и пигментной функции печени показало, что у детей раннего неонатального возраста с церебральной ишемией II степени произошли изменения. При их сопоставлении с первой подгруппой выявилось, что снижение концентрации общего белка и альбуминов, увеличение количества общего, непрямого и прямого билирубинов были также статистически значимы (соответственно $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Вышеуказанные ультразвуковые и биохимические параметры коррелируют с более выраженными морфофункциональными изменениями в печени при утяжелении перинатального поражения головного мозга у потомства от матерей, перенесших обострение ЦМВ инфекции во втором триместре гестации. Можно предположить, что при церебральной ишемии II степени в сопоставлении с церебральной ишемией I степени у новорожденных с антенатальным анамнезом, отягощенным реактивацией хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, уменьшение содержания белка и альбуминов были обусловлены антенатальным влиянием гипоксии [1–3]. Основными причинами роста концентрации билирубина (общего, и непрямого) могли являться следующие факторы: 1) интенсификация синтеза билирубина; 2) изменение интенсивности конъюгации билирубина; 3) стимуляция всасывания билирубина и кишечника; 4) снижение устойчивости мембраны эритроцитов к гемолизу [1, 3]. Увеличение концентрации липотропного непрямого билирубина и снижение уровня альбуминов, участвующих в его свя-

звании, часто приводит к проникновению билирубина в кардиомиоциты и головной мозг, способствуя угнетению активности митохондриальных ферментов [5, 8, 9]. На основании вышеизложенного можно утверждать, что на фоне более выраженной гипоксии и снижения массы тела у новорожденных с церебральной ишемией II степени от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции в период гестации, возрастает риск повреждения мембран клеток сердца, а также нейронов, глиальных клеток и миелиновой оболочки проводящих путей центральной нервной системы.

Выводы

1. При церебральной ишемии I степени у доношенных новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации по сравнению с новорожденными с неосложненным внутриутробным развитием не обнаруживаются существенных различий ультразвуковых параметров печени, а также уровней общего белка, альбуминов, общего, непрямого и прямого билирубина. Это указывает на достаточно выраженную компенсаторно-приспособительную реакцию, а также на минимальные альтеративные изменения гепатоцитов и желчевыводящих путей при воздействии гипоксического фактора.

2. Церебральная ишемия II степени у новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ ин-

фекции во втором триместре беременности в отличие от церебральной ишемии I степени, развившейся у детей раннего неонатального возраста на аналогичных сроках гестации, характеризуется повышением экзогенности паренхимы, усилением экзогенности структур портальных трактов и деформации желчного пузыря, снижением уровней общего белка, альбуминов и увеличением концентрации общего, непрямого и прямого билирубина. Вышеуказанные структурно-функциональные изменения гепатобилиарной системы регистрируются на фоне более выраженной гипоксии, усиливающей мембранодеструктивное влияние непрямого билирубина на центральную нервную систему у потомства от матерей с острой фазой хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с. ISBN: 978-5-9704-0567-3.
2. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений: практическое руководство. СПб: Элби СПб., 2002. 352 с. ISBN: 5-93979-043-7.
3. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 736 с. ISBN: 978-5-9704-4692-8.
4. Васильев А.Ю., Ольхова Е.Б. Ультразвуковая диагностика в детской практике: учебное пособие для системы послевузовского образования врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 160 с. ISBN: 978-5-9704-0772-1.
5. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Введение в гепатологию // Болезни печени по Шиффу / пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова, М.В. Маевской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 704 с. ISBN: 978-5-9704-1969-4.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической диагностике: в 2 т. Минск: Беларусь, 2002. Т.1. 495 с. ISBN: 985-01-0032-X.
7. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 976 с. ISBN: 978-5-9704-4830-4.
8. Прахов А.В., Гиршович Ю.Д. Функциональное состояние миокарда левого желудочка у новорожденных с гипербилирубинемией // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2004. Т.83, №1. С.23–28. EDN: HVIWBP.
9. Кирилочев О.К. Критерии степени тяжести печеночной недостаточности у новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008. Т.87, №3. С.11. EDN: JQPSIN.

REFERENCES

1. Volodin N.N., editor. [Neonatology: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-0567-3.
2. Tsinzerling V.A., Mel'nikova V.F. [Perinatal infections. Pathogenesis, morphological diagnostics and clinical-morphological comparisons: practical manual]. St. Petersburg: Elbi SPb; 2002 (in Russian). ISBN: 5-93979-043-7.
3. Shabalov N.P. [Neonatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-4692-8.
4. Vasil'yev A. Yu., Ol'khova Ye.B. [Ultrasound diagnostics in pediatric practice: a teaching aid for the system of post-graduate education of doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-0772-1.
5. Shiff Yu.R., Sorrel M.F., Meddrey U.S. [Introduction to Hepatology. In: Ivashkina V.T., Buyeverova A.O., May-

evskoy M.V., editors. Liver Diseases According to Schiff.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-1969-4.

6. Kamyshnikov V.S. [Handbook of clinical and biochemical diagnostics (Vol.1)]. Minsk: Belarus; 2002 (in Russian). ISBN: 985-01-0032-X.

7. Kishkun A.A. [Clinical laboratory diagnostics: a tutorial]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-4830-4.

8. Prakhov A.V., Girshovich Yu.D. [Left ventricle myocardium functional state in neonates with hyperbilirubinemia]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2004; 83(1):23–28 (in Russian).

9. Kirilochev O.K. [Neonatal liver insufficiency – criteria of severity]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2008; 87(3):57–61 (in Russian).

Информация об авторах:

Author information:

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, зав. лабораторией механизмов 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 Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

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

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@dcfpd.ru

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

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

Олеся Олеговна Котова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов 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 Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Поступила 31.03.2025
Принята к печати 22.05.2025

Received March 31, 2025
Accepted May 22, 2025

УДК 618.3-06:616-036]616.9-006.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-76-86

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, СРЕДИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ

И.А.Андриевская, М.В.Корень

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), оказывает негативное влияние на репродуктивную функцию женщины, что увеличивает риск невынашивания и развития осложнений беременности. **Цель.** Провести анализ распространенности ВПЧ инфекции у женщин репродуктивного возраста и определить ее влияние на течение и исход беременности. **Материалы и методы.** Было проведено проспективное сравнительное исследование 50 женщин репродуктивного возраста. Ретроспективно анализировали клинико-анамнестические данные, течение и исходы беременности. Генотипирование и количественное определение ДНК ВПЧ, а также выявление сопутствующих вирусных и бактериальных инфекций осуществляли с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) подтверждали цитологическим, кольпоскопическим и гистологическим методами исследования. **Результаты.** По результатам генотипирования ВПЧ 51 типа встречался у 30% женщин, 16 типа – у 28%, 68 типа – у 16%, 18 типа – у 12%, 6 и 56 типы – у 10%. Генотипы 11, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 52, 53, 59, 66, 73 были выявлены у 4% пациенток. Ассоциация двух и более генотипов наблюдалась у 30% женщин. Высокий уровень вирусной нагрузки был отмечен у 60% женщин, у 34% – умеренный и у 6% – низкий. Среди инфекций, передающихся половым путем, *Chlamydia trachomatis* была диагностирована у 12% участниц исследования, цитомегаловирус – у 14% и генитальный герпес – у 4%. По результатам гистологических исследований диагноз CIN I был подтвержден у 26% женщин, CIN II – у 20%, а CIN III – у 14%, аногенитальный кондиломатоз – у 34%, полипы цервикального канала – у 8%. CIN I у 8% женщин был ассоциирован с генотипом 51, у 6% – с 18, у 6% – с 68, у 4% – с 6 и у 4% – с 56. CIN II у 10% женщин был связан с генотипом 16, у 8% – с 51, у 4% – с 68 и у 4% – с 66. CIN III у 8% женщин сочетался с генотипом 16, у 4% – с 44. При исследовании вагинального микробиома у 44% пациенток был обнаружен абсолютный нормоценоз, у 24% – условный нормоценоз и у 32% – выраженный дисбиоз. Абсолютный нормоценоз значительно чаще встречался у пациенток с моноинфекцией ($p < 0,001$), условный нормоценоз ($p < 0,001$) и выраженный дисбиоз ($p < 0,001$) – у пациенток с микстинфекцией. Дальнейшее исследование показало, что 16% пациенток имели диагноз «бесплодие неясного генеза». У 14% женщин беременность закончилась самопроизвольным выкидышем, из них у 41,4% он был связан с моноинфекцией, тогда как у 28,6% – с микстинфекцией. Замершая беременность была диагностирована у 22% женщин. Причем в 81,8% она развилась на фоне моноинфекции, в 18,2% – микстинфекции. Осложнения третьего триместра беременности в виде хронической плацентарной недостаточности наблюдались у 86% женщин. В 58,1% случаев они были связаны с микстинфекцией, а 41,9% – с моноинфекцией. Задержка роста плода отмечалась у 9% пациенток, среди которых 60% имели микстинфекцию, а 40% – моноинфекцию. Угроза преждевременных родов была у 14% женщин (28,6% с моноинфекцией, 71,4% с микстинфекцией). Преэклампсия развилась у 75% пациенток с моноинфекцией и у 25% с микстинфекцией. Маловодие было выявлено у 6% женщин с микстинфекцией, многоводие – у 2%. Прерывание беременности во втором триместре по медицинским показаниям в связи с пороками развития центральной нервной

Контактная информация

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

Correspondence should be addressed to

Irina A. Andrievskaya, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor RAS, Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru

Для цитирования:

Андриевская И.А., Корень М.В. Анализ распространенности инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, среди женщин репродуктивного возраста в Амурской области и ее влияние на течение и исход беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.76–86. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-76-86

For citation:

Andrievskaya I.A., Koren M.V. Prevalence of human papillomavirus infection among women of reproductive age in the Amur region and its impact on pregnancy course and outcome. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):76–86 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-76-86

системы у плода было у 6% пациенток. **Заключение.** Моноинфекция ВПЧ у женщин репродуктивного возраста ассоциирована с бесплодием, невынашиванием беременности на ранних сроках (самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность) и развитием преэклампсии. ВПЧ в сочетании с другими инфекциями, передающимися половым путём увеличивает риск хронической плацентарной недостаточности, задержки роста плода и преждевременных родов.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, хронические инфекции, репродуктивное здоровье, бесплодие, осложнения беременности.

PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE IN THE AMUR REGION AND ITS IMPACT ON PREGNANCY COURSE AND OUTCOME

I.A.Andrievskaya, M.V.Koren

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

SUMMARY. Introduction. Human papillomavirus (HPV) infection adversely affects female reproductive function, increasing the risks of pregnancy loss and obstetric complications. **Aim.** To analyze the prevalence of HPV infection in women of reproductive age and determine its influence on the course and outcome of pregnancy. **Materials and methods.** A prospective comparative study enrolled 50 women of reproductive age. Clinical and anamnestic data, pregnancy course and outcomes were analyzed retrospectively. HPV DNA genotyping and quantification, together with detection of concomitant viral and bacterial infections, were performed by real-time polymerase chain reaction. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) was confirmed by cytological, colposcopic and histological examinations. **Results.** Genotyping showed HPV type 51 in 30% of women, type 16 in 28%, type 68 in 16%, type 18 in 12%, and types 6 and 56 in 10%. Types 11, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 52, 53, 59, 66 and 73 were found in 4% of patients. Multiple-type infection occurred in 30% of women. High viral load was recorded in 60%, moderate in 34% and low in 6%. Among sexually transmitted infections, *Chlamydia trachomatis* was diagnosed in 12%, cytomegalovirus in 14% and genital herpes in 4%. Histology confirmed CIN I in 26% of women, CIN II in 20%, CIN III in 14%, anogenital condylomatosis in 34% and cervical-canal polyps in 8%. CIN I was associated with type 51 in 8%, type 18 in 6%, type 68 in 6%, type 6 in 4% and type 56 in 4%; CIN II with type 16 in 10%, type 51 in 8%, type 68 in 4% and type 66 in 4%; CIN III with type 16 in 8% and type 44 in 4%. Vaginal-microbiome analysis revealed absolute normocenosis in 44% of patients, conditional normocenosis in 24% and pronounced dysbiosis in 32%. Absolute normocenosis was significantly more common in mono-infection ($p < 0.001$), whereas conditional normocenosis and pronounced dysbiosis predominated in mixed infection ($p < 0.001$ for both). Further analysis showed unexplained infertility in 16% of patients. Pregnancy ended in spontaneous miscarriage in 14% of women (41.4% associated with mono-infection, 28.6% with mixed infection). Missed miscarriage was diagnosed in 22% of women (81.8% mono-infection, 18.2% mixed infection). Third-trimester chronic placental insufficiency occurred in 86% of women (58.1% mixed infection, 41.9% mono-infection). Fetal growth restriction was noted in 9% (60% mixed infection, 40% mono-infection). Threatened preterm labour was observed in 14% (28.6% mono-infection, 71.4% mixed infection). Preeclampsia developed in 75% of patients with mono-infection and 25% with mixed infection. Oligohydramnios was found in 6% of women with mixed infection and polyhydramnios in 2%. Pregnancy was terminated in the second trimester for fetal central-nervous-system malformations in 6% of patients. **Conclusion.** HPV mono-infection in women of reproductive age is associated with infertility, early pregnancy loss (spontaneous and missed miscarriage) and preeclampsia. HPV combined with other sexually transmitted infections increases the risk of chronic placental insufficiency, fetal growth restriction and preterm birth.

Key words: human papillomavirus, chronic infections, reproductive health, infertility, pregnancy complications.

ВПЧ представляет собой не имеющий оболочки двухцепочечный ДНК-вирус семейства *Papillomaviridae*. Инфекция, вызванная данным вирусом, входит в число наиболее распространённых инфекций, передающихся половым путём (ИППП) [1]. Вероятность заражения ВПЧ увеличивается с возрастом [2]. Максимальная активность вируса проявляется в первые два года после начала половой жизни, при этом пик заболеваемости приходится на возрастную группу от 18 до 30 лет [3]. Важно отметить, что значительная часть инфицированных людей не испытывает симптомов, однако, ВПЧ инфекция может негативно сказаться

на их репродуктивном здоровье, включая возможность зачатия, течение и исход беременности [4]. Она также является основной причиной развития дисплазии шейки матки (CIN). Исследования подтверждают наличие прямой связи между раком шейки матки и ВПЧ [5]. По данным мировой статистики, ежегодно регистрируется около 30 миллионов случаев CIN лёгкой степени и порядка 10 миллионов случаев тяжёлой формы заболевания [6], что значительно увеличивает риск развития онкологических заболеваний и может привести к утрате фертильности [7].

Проведенные исследования указывают на наличие

взаимосвязи между ВПЧ и состоянием вагинального микробиома. Дефицит здоровой лактофлоры и последующие изменения в составе микробиоты могут способствовать развитию бактериального вагиноза, который усложняет течение инфекции. Исследования демонстрируют, что у пациенток с ВПЧ недостаток лактобактерий встречается гораздо чаще, чем у неинфицированных вирусом [8]. Помимо этого, бактериальный вагиноз нередко сопутствует обострению других инфекционных процессов. Также ВПЧ инфекция связана с другими ИППП, такими как хламидиоз, микоплазмоз, цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус простого герпеса (ВПГ) [9]. Следует отдельно выделить хламидийную инфекцию, которая является одним из факторов, повышающих риск заражения ВПЧ [10].

ВПЧ инфекция оказывает отрицательное влияние на репродуктивное здоровье, как мужчин, так и женщин, снижая шансы на успешное зачатие и рождение ребёнка [11]. Во время беременности ВПЧ может негативно влиять на формирование плаценты, нарушая функции трофобласта, и может стать причиной остановки развития эмбриона на ранних стадиях [12–13]. Более того, существует подтверждённая связь между ВПЧ и повышенными рисками таких осложнений беременности, как выкидыши, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка роста плода (ЗРП) и рождение детей с низким весом [14–15]. Имеются данные о том, что маловодие или многоводие у беременных также связаны с ВПЧ инфекцией [16]. Активная форма вируса во время беременности может увеличить риск внутриутробного заражения плода и появления врождённых аномалий развития у новорождённых [17]. Несмотря на большое количество исследований, посвящённых этой теме, знания о влиянии ВПЧ на репродуктивные функции, течение и исходы беременности остаются ограниченными. Требуется дополнительное изучение особенностей течения беременности при одновременном инфицировании несколькими типами вирусов.

Цель исследования: провести анализ распространённости ВПЧ инфекции у женщин репродуктивного возраста и определить ее влияние на течение и исход беременности.

Материалы и методы исследования

Было проведено проспективное сравнительное исследование 50 женщин репродуктивного возраста с диагностированной ВПЧ инфекцией (В97.7). Ретроспективно проанализированы клиничко-анамнестические данные, течение и исходы беременности (медицинские карты учетные формы № 025/у, индивидуальные медицинские карты беременной и родильницы формы № 111/у-20). Сбор материалов для анализа и лабораторные исследования выполнялись на базе медицинского центра ООО «ГЛАВВРАЧ» (г. Благовещенск). Исследование проводилось с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Все-

мирной медицинской ассоциации и требований клинической практики в РФ. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (протокол № 147-д/3, 17.10.2023).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 30 лет; наличие моноинфекции ВПЧ и ВПЧ в сочетании с другими ИППП; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: тяжелые соматические или гинекологические патологии; эндокринные нарушения; ожирение; вакцинация против ВПЧ; отказ от участия в исследовании.

Выявление, типирование и количественное определение ВПЧ выполнялось с помощью тест-системы «ВПЧ квант-21» (ДНК-Технология, Россия). Клинически значимой считалась концентрация не менее 10^3 копий ДНК ВПЧ на образец. Исследование микрофлоры урогенитального тракта проводилось с использованием тест-системы «Фемофлор скрин 12» (ДНК-Технология, Россия). Интерпретация полученных результатов выполнялась следующим образом: абсолютный нормоценоз – состояние микрофлоры, при котором доля *Lactobacillus* spp. составляет более 80% по отношению к общему количеству бактерий, количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* – менее 10^4 ГЭ/мл; условный нормоценоз – доля *Lactobacillus* spp. в составе общей бактериальной массы более 80%, но количество *Ureaplasma* spp., *M. hominis* – более 10^4 ГЭ/мл; анаэробный и аэробный дисбиоз – дисбаланс микробиоты, обусловленный одним или несколькими условно-патогенными микроорганизмами, в количестве более 10–20% по отношению к объему бактериальной массы, и долей *Lactobacillus* spp. менее 80% [18]. Учет и интерпретация результатов тестов осуществлялась методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на детектирующем амплификаторе ДТ-96 (Россия).

Всем обследуемым женщинам выполнялись цитологические, кольпоскопические (кольпоскоп «ПРИМА К», Россия) и гистологические исследования. Для оценки тяжести CIN использовалась классификация МКБ-10: CIN I (N87.0) – легкая степень дисплазии, CIN II (N87.1) – умеренная степень дисплазии и CIN III (N87.2) – тяжелая степень дисплазии.

Статистический анализ данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics версии 23.0 (США). Количественные показатели представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD); категориальные признаки – как абсолютные значения и частоты (%). Для сравнения частот использовался критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения

Возраст обследованных женщин составил $26,7 \pm 2,1$ года, индекс массы тела – $22,1 \pm 1,9$ кг/м². Демографи-

ческий анализ выявил, что 44 (88%) участницы являлись городскими жителями, 30 (60%) состояли в браке, а 25 (50%) имели высшее образование. Наиболее распространенными соматическими заболеваниями были болезни органов пищеварения (гастрит, панкреатит, холецистит), которые наблюдались у 13 обследованных женщин (26%), а также железодефицитная анемия, диагностированная у 6 пациенток (12%). Заболевания бронхолегочной системы встречались у 2 (4%) женщин, мочевыделительной – у 2 (4%) и сердечно-сосудистой – у одной (2%). Гинекологическая патология была представлена эндометриозом матки в 4 (8%) случаях и миомой матки в 2 (4%).

Нередко ВПЧ инфекция развивалась на фоне других ИППП, таких как хламидиоз, ЦМВ и генитальный герпес, вызванный ВПГ 2-го типа. *Chlamydia trachomatis* была диагностирована в 6 (12%) случаев, ЦМВ был подтвержден у 7 (14%) обследованных женщин, а генитальный герпес – у 2 (4%) (рис. 1). Взаимное влияние этих инфекций может способствовать репликации и прогрессированию ВПЧ инфекции, что оказывает значимое влияние на клинические проявления, особенности течения и прогноз заболевания [6]. Кроме того, вирусы герпеса способны ускорять развитие ВПЧ инфекции и принимать участие в процессе канцерогенеза [6]. Как уже говорилось выше, наличие хламидиоза увеличивает риск заражения ВПЧ [4, 10].

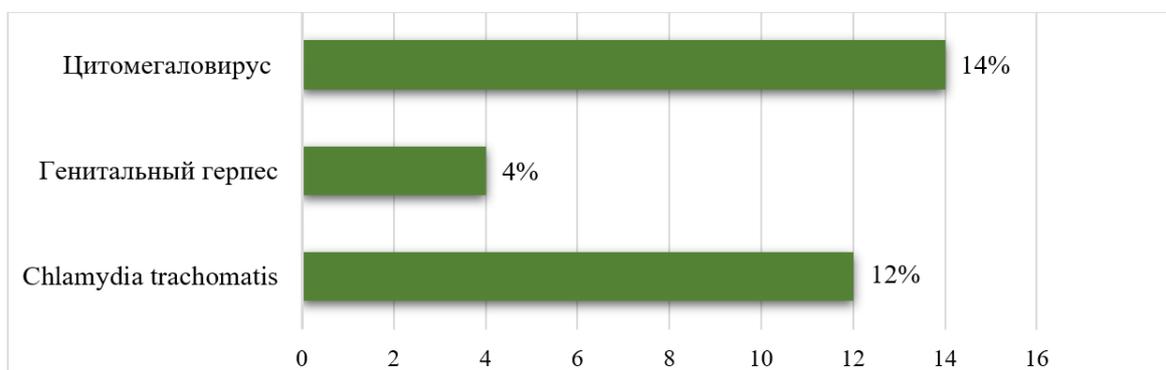


Рис. 1. Распространенность инфекций, передающихся половым путём у женщин с ВПЧ инфекцией.

Результаты генотипирования ВПЧ отражены на рисунке 2. ВПЧ 51 типа встречался у 15 (30%) женщин, 16 типа – у 14 (28%), 68 типа – у 8 (16%), 18 типа – у 6 (12%), 6 и 56 типов – у 5 (10%). Генотипы 11, 26, 31, 33, 35, 39, 44, 45, 52, 53, 59, 66, 73 были выявлены у 2 (4%) участниц. Ассоциация двух и более генотипов на-

блюдалась у 15 (30%) женщин. Из общего числа обследованных у 30 (60%) женщин был отмечен высокий уровень вирусной нагрузки ($6,3 \pm 0,2$ копий на 10^5 клеток), у 17 (34%) – умеренный ($3,1 \pm 0,1$ копий на 10^5 клеток) и у 3 (6%) – низкий ($2,3 \pm 0,1$ копий на 10^5 клеток).

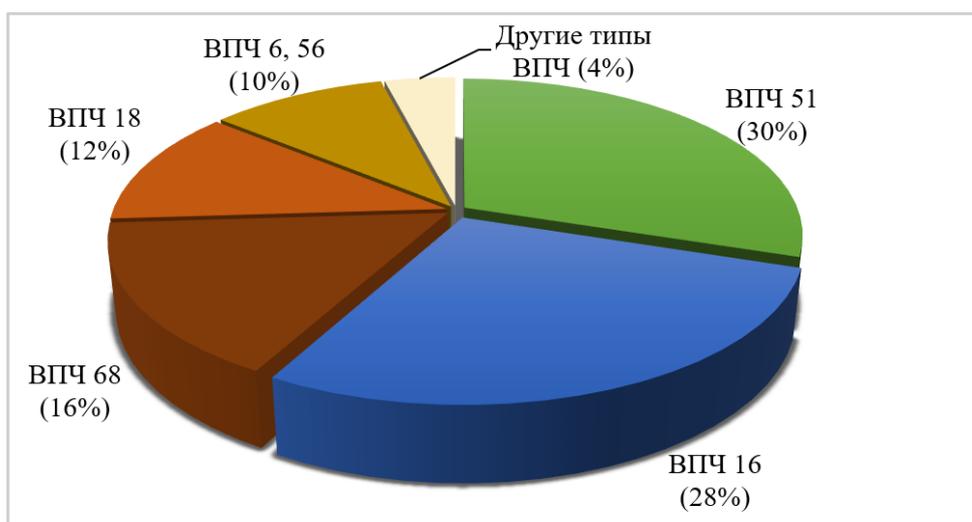


Рис. 2. Частота выявления генотипов вируса папилломы человека у обследованных женщин.

На сегодняшний день охарактеризовано 15 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска: 16, 18, 31,

33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 [19]. Исследования подтверждают, что наиболее опасными счи-

таются ВПЧ 16 и 18 типа, тогда как генотипы 51, 56 и 68 относят к менее онкогенным [21]. ВПЧ 16 и 18 типов играют важную роль в развитии рака шейки матки. Отмечается, что различные генетические вариации вируса могут отличаться по своим морфофункциональным и патогенным свойствам [20]. По данным L.Mirabello и соавторов, вариант ВПЧ 16 типа E6 E-G350 ассоциирован с персистенцией и трансформацией поражений шейки матки в CIN III. Мутация E6 L83V также связана с персистенцией вируса и прогрессированием CIN, что обуславливает более высокий риск развития тяжелой дисплазии шейки матки [19–21]. Согласно другим исследованиям, вариант E7 A647G (N29S) связан со случаями рака, однако эти данные остаются спорными и требуют дополнительного подтверждения [21].

По результатам гистологических исследований диагноз CIN I был подтвержден у 13 (26%) пациенток с

ВПЧ инфекцией, CIN II – у 10 (20%), а CIN III – у 7 (14%) (табл. 1). Аногенитальный кондиломатоз был диагностирован у 17 (34%) женщин, полипы цервикального канала – у 4 (8%). Сравнительный анализ показал, что CIN I ($\chi^2 = 8,82$, $p = 0,003$), CIN II ($\chi^2 = 30,42$, $p < 0,001$) и аногенитальный кондиломатоз ($\chi^2 = 5,78$, $p = 0,017$) чаще выявлялись при микстинфекции. При этом различий в частоте обнаружения CIN III и полипов цервикального канала у пациенток с моно- и микстинфекцией выявлено не было ($p > 0,05$). В ходе обследования женщин случаев рака шейки матки не было обнаружено. Отмечено также, что CIN I у 4 (8%) женщин был ассоциирован с ВПЧ 51 типа, у 3 (6%) – 18 типа, у 3 (6%) – 68 типа, у 2 (4%) – 6 типа и у 2 (4%) – 56 типа. CIN II у 5 (10%) женщин был связан с ВПЧ 16 типа, у 4 (8%) – 51 типа, у 2 (4%) – 68 типа и у 2 (4%) – 66 типа. CIN III у 4 (8%) женщин сочетался с ВПЧ 16 типа, у 2 (4%) – 44 типа.

Таблица 1

Частота возникновения цервикальной интраэпителиальной неоплазии у женщин с ВПЧ инфекцией

Диагноз	Моноинфекция		Микстинфекция		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
CIN I	5	38,5	8	61,5	13	26
CIN II	3	30	7	70	10	20
CIN III	3	42,9	4	57,1	7	14
Аногенитальный кондиломатоз	7	41,2	10	58,8	17	34
Полип цервикального канала	2	50	2	50	4	8

Исследование вагинального микробиома выявило следующие результаты: у 22 (44%) пациенток с ВПЧ инфекцией был выявлен абсолютный нормоценоз, у 12 (24%) – условный нормоценоз и у 16 (32%) – выраженный дисбиоз (табл. 2). Среди пациенток с моноинфекцией абсолютный нормоценоз наблюдался у 19 (86,4%) женщин, условный нормоценоз – у 1 (4,5%), а выраженный дисбиоз – у 2 (9,1%). В случае микстинфекции данные показатели составили 2 (7,1%), 11 (39,3%) и 15 (53,6%) соответственно. Анализ данных показал, что абсолютный нормоценоз значительно чаще встречался у пациенток с моноинфекцией ($\chi^2 = 122,279$, $p < 0,001$), условный нормоценоз ($\chi^2 = 31,731$, $p < 0,001$) и выраженный дисбиоз ($\chi^2 = 44,862$, $p < 0,001$) – у пациенток с микстинфекцией.

Согласно исследованиям, состояние вагинального микробиома существенно влияет на течение CIN [22, 23]. Подтверждена связь ВПЧ с наличием бактериального вагиноза и *Ureaplasma urealyticum*. Исследование, проведенное A.Mitra и соавторами, показало, что преобладание *Lactobacillus* spp. в структуре вагинальной микрофлоры увеличивает шансы на регрессию CIN II. Напротив, снижение количества *Lactobacillus* spp. и наличие различных анаэробов ассоциируется с хрониче-

ским течением заболевания [8, 9].

Дальнейшее исследование показало, что у 8 (16%) пациенток с ВПЧ инфекцией было диагностировано бесплодие неясного генеза. У 3 (37,5%) из этих женщин наблюдалось первичное бесплодие, у 5 (62,5%) – вторичное. Даже после эффективного лечения и снижения вирусной нагрузки, а в некоторых случаях после полной элиминации вируса, беременность наступила только у 5 (62,5%) женщин. Вероятно, что заражение ВПЧ может выступать в качестве независимого фактора женского бесплодия [12, 24].

Особого внимания заслуживают данные об исходе беременности у пациенток с ВПЧ инфекцией (рис. 3). Было установлено, что у 7 (14%) женщин беременность закончилась самопроизвольным выкидышем. Из них у 5 (71,4%) он был связан с моноинфекцией, тогда как у 2 (28,6%) – с микстинфекцией. При сравнении групп пациенток выявлены значимые различия, которые характеризовались более частым развитием патологии на фоне моноинфекции ($\chi^2 = 33,62$, $p < 0,001$). Замершая беременность была диагностирована у 11 (22%) участниц исследования. Причем у 9 (81,8%) она развилась на фоне моноинфекции, что чаще, чем при микстинфекции – у 2 (18,2%) ($\chi^2 = 79,38$, $p < 0,001$). Па-

тологическое течение беременности на сроке 5-6 недель было отмечено у 10 (55,6%) женщин, на сроке 7-8 недель – у 6 (33,3%), а на сроке 9–12 недель – у 2 (11,1%). Эти сведения убедительно показывают, что наиболее опасен вирус на ранних этапах беременности. Именно в этот период возрастает вероятность угрозы выкидыша или гибели эмбриона.

Основными осложнениями третьего триместра беременности были хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) – у 43 (86%), ЗРП – у 5 (9%) и преэклампсия – у 3 (6%) пациенток с ВПЧ инфекцией (рис. 3). Угроза преждевременных родов возникла у 7 (14%) обследованных женщин. ХПН была отмечена у 18 (41,9%) пациенток с моноинфекцией и у 25 (58,1%) – с микстинфекцией, ЗРП – у 2 (40%) и у 3 (60%), пре-

эклампсия – у 2 (66,7%) и у 1 (34,3%), соответственно. Маловодие и многоводие было выявлено, соответственно, у 3 (75%) женщин с моноинфекцией и у 1 (25%) женщин с микстинфекцией. Угроза преждевременных родов была диагностирована у 2 (28,6%) женщин с моноинфекцией и у 5 (71,4%) с микстинфекцией. При сравнительном анализе ХПН ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,034$), ЗРП ($\chi^2 = 7,22$, $p = 0,008$) и угроза преждевременных родов ($\chi^2 = 33,62$, $p < 0,001$) чаще выявлялись при микстинфекции, преэклампсия ($\chi^2 = 48,02$, $p < 0,001$) – при моноинфекции.

Прерывание беременности по медицинским показаниям во втором триместре беременности было у 3 (6%) пациенток с ВПЧ инфекцией в связи с пороками развития центральной нервной системы у плода.

Таблица 2

Структура микробиоты влагалища у женщин с ВПЧ инфекцией

Вид микроорганизмов	Абсолютный нормоценоз		Условный нормоценоз		Выраженный дисбиоз	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	0	11	22	14	28
<i>Candida</i> spp.	2	4	3	6	5	10
<i>Ureaplasma</i> spp.	4	8	5	10	9	18
<i>Mycoplasma</i> spp.	0	0	0	0	1	2
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	0	0	0	6	12
Генитальный герпес	0	0	1	2	1	2
Цитомегаловирус	0	0	2	4	5	10
Моноинфекция	19	86,4	1	4,5	2	9,1
Микстинфекция	2	7,1	11	39,3	15	53,6

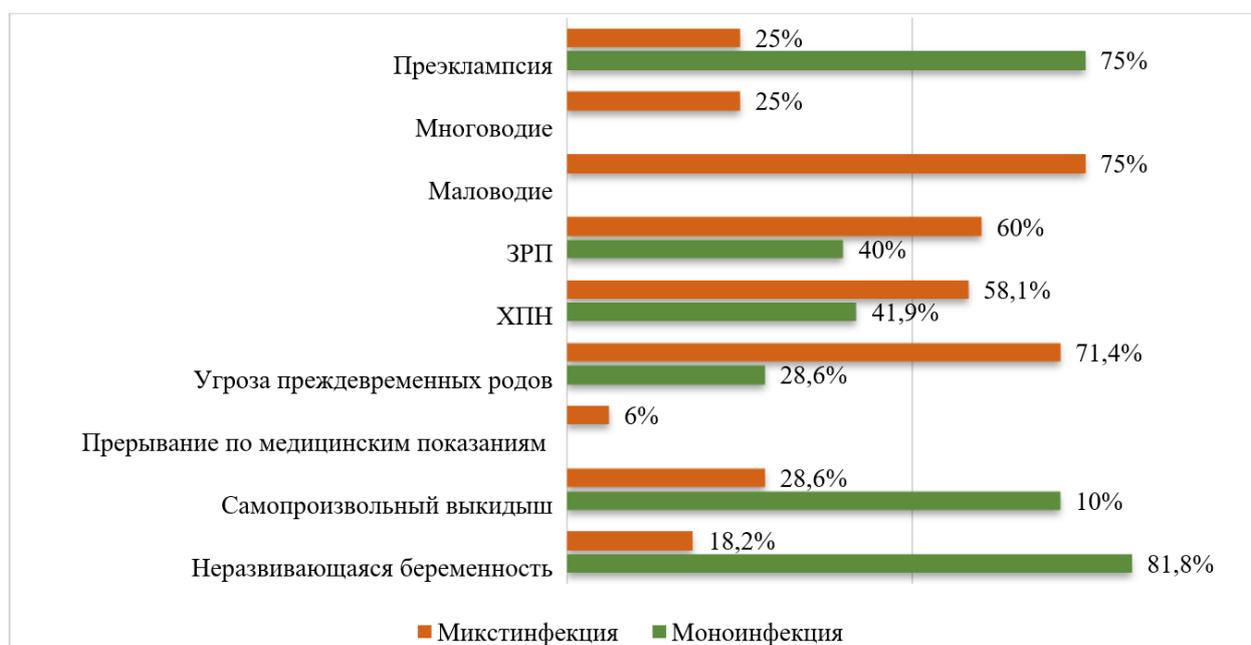


Рис. 3. Частота осложнений беременности у женщин с ВПЧ инфекцией.

Рядом авторов показано, что клетки трофобласта, как и клетки плоского эпителия, хорошо восприимчивы к ВПЧ [11]. Активная экспрессия вирусного генома была выявлена в клетках трофобласта, культивируемого в присутствии ВПЧ 16, 18, 11 и 31 типов [25]. В работе, включавшей 108 пациенток с выкидышами, было установлено, что ДНК ВПЧ 16 и 18 типов присутствует в 7,4% случаев. Примечательно, что вирусная ДНК значительно чаще обнаруживалась в тканях при самопроизвольных выкидышах по сравнению с тканями после медицинских абортов [12]. Исследование, проведенное А. Vasonidis и соавторами, выявило наличие ВПЧ в 60% случаев самопроизвольного выкидыша и в 20% случаев медицинского аборта, что подчеркивает потенциальную роль этого вируса в возникновении риска невынашивания беременности на ранних сроках [24]. Литературные данные также подтверждают наличие устойчивой связи между ВПЧ и угрозой преждевременных родов. Также отмечена связь инфекции с ХПН, ЗРП и антенатальной гибелью плода [15]. Исследование, проведенное А. Caballero и соавторами, включавшее ретроспективный анализ амниотической жидкости при преждевременном разрыве плодной оболочки, показало наличие ВПЧ у 38,5% из 2153 обследованных пациенток [16]. Следует указать и на то, что наличие CIN, по мнению некоторых авторов, может быть связано с повышенным риском преждевременных родов [24].

ВПЧ нередко диагностируется одновременно с другими бактериально-вирусными инфекциями, передаваемыми половым путем. Однако имеющихся исследований по данной теме недостаточно. По данным некоторых источников, случаи моноинфекции встречаются менее чем в 20% наблюдений. Важно отметить, что повышенная частота перинатальных осложнений при микстинфекции может быть связана с особенностями воздействия бактериальных и вирусных агентов в условиях сниженного местного иммунитета, характерного для ВПЧ инфекции [27]. Для пациенток с CIN неблагоприятным является сочетание ВПЧ с генитальным герпесом, цитомегаловирусом, вирусом иммунодефицита человека, вирусом Эпштейна-Барра, хламидиями, микоплазмами и грибами [28].

ВПЧ инфекция во время беременности способна

негативно влиять на развитие центральной нервной системы плода, повышая риск возникновения неврологических заболеваний у новорожденных, что подтверждалось нашими исследованиями [29].

Заключение

Результаты исследования показывают, что среди обследованных женщин были распространены высокоонкогенные типы ВПЧ, характеризующиеся высокой вирусной нагрузкой. Заболевание часто сопровождалось развитием бактериального вагиноза, хламидиоза, герпетической и ЦМВ инфекциями, что могло способствовать развитию CIN. Выявлены значимые различия в частоте и тяжести CIN, а также аногенитального кондиломатоза у пациенток с моно- и микстинфекцией. Нами отмечена связь моноинфекции ВПЧ с бесплодием и ранним невынашиванием беременности (самопроизвольный выкидыш, замершая беременность). Третий триместр беременности у женщин с микстинфекцией значительно чаще, чем при моноинфекции, осложнялся развитием хронической плацентарной недостаточности, задержки роста плода и угрозы преждевременных родов. При моноинфекции чаще наблюдалась преэклампсия. Были отмечены случаи прерывания беременности по медицинским показаниям во втором триместре вследствие выявления пороков развития центральной нервной системы у плода.

Следует принять во внимание, что проведенное исследование ограничено небольшим числом участников, что затрудняет формулирование окончательных выводов. Вопрос о воздействии ВПЧ на женскую репродуктивную систему остается открытым и требует дальнейших исследований для более глубокого понимания механизмов этого влияния.

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. 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.
2. 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>
3. 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. Vol.16, Iss.1. Article number:29. <https://doi.org/10.1186/s13027-021-00368-1>
4. 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 злокаче-

ственными новообразованиями в Санкт-Петербурге // Инфекция и иммунитет. 2022. Т.12, №4. С.735–744. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-DOH-1981>

5. Можейко Л.Ф. Клинико-анамнестические особенности у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки // Охрана материнства и детства. 2023. № 2. С.7–10. EDN JRSKLF.

6. 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>

7. Zhai Q., Zhang W., Zhang Z., Fu Y., Li Y., Wang X., Li L., Meng Y. Characteristics of the cervicovaginal micro-environment 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>

8. 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>

9. 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>

10. Lugo L.Z.A., Puga M.A.M., Jacob C.M.B., Padovani C.T.J., Nocetti M.C., Tupiná 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>

11. 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>

12. 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>

13. Depuydt C., Donders G., Verstraete L., Beert J., Salembier G., Bosmans E., Dhont N., Kerkhofs C., Ombelet W. Negative impact of elevated DNA fragmentation and human papillomavirus (HPV) presence in sperm on the outcome of intra-uterine insemination (IUI) // J. Clin. Med. 2021. Vol.10, Iss.4. Article number:717. <https://doi.org/10.3390/jcm10040717>

14. 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>

15. 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, Iss.2. P.279–285. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1378330>

16. 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>

17. Петров Ю.А., Алехина А.Г., Блесманович А.Е. Беременность, роды, состояние плода и новорожденного у матерей с папилломавирусной инфекцией // Современные проблемы науки и образования. 2018. №2. С.22. EDN: OSLWGD.

18. Микробиота влагалища: возможности коррекции дисбиотических состояний: учебное пособие / под ред. профессора Е.С. Ворошиловой. Екатеринбург: УГМУ, 2022. 160 с. ISBN 978-5-6042381-2-7.

19. Li T., Yang Z., Zhang C., Wang S., Mei B. Genetic variation of E6 and E7 genes of human papillomavirus type 16 from central China // Virol. J. 2023. Vol.20, Iss.1. P.217. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02188-8>

20. Mirabello L., Yeager M., Cullen M., Boland J.F., Chen Z., Wentzensen N., Zhang X., Yu K., Yang Q., Mitchell J., Roberson D., Bass S., Xiao Y., Burdett L., Raine-Bennett T., Lorey T., Castle P.E., Burk R.D., Schiffman M. HPV16 sub-lineage associations with histology-specific cancer risk using HPV whole-genome sequences in 3200 women // J. Natl. Cancer Inst. 2016. Vol.108, Iss.9. Article number:100. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw100>

21. Matsumoto K., Yoshikawa H., Nakagawa S., Tang X., Yasugi T., Kawana K., Sekiya S., Hirai Y., Kukimoto I., Kanda T., Taketani Y. Enhanced oncogenicity of human papillomavirus type 16 (HPV16) variants in Japanese population // Cancer Lett. 2000. Vol.156, Iss.2. P.159–165. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(00\)00457-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(00)00457-2)

22. Mitra A., MacIntyre D.A., Ntrisos G., Smith A., Tsilidis K.K., Marchesi J.R., Bennett P.R., Moscicki A.B., Kyrgiou M. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions // Nat. Commun. 2020. Vol.11, Iss.1. Article number:1999. <https://doi.org/10.1038/341467-020-15856-y>

23. 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>

24. Башмакова Н.В., Осипенко А.А., Лисовская Т.В., Макутина В.А. Классические и новые аспекты папилломавирусной инфекции: ее влияние на репродуктивную функцию // *Акушерство и гинекология.* 2017. №9. С.28–33. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.9.28-33>

25. Tolen J.A., Duerksen-Hughes P., Lau K., Chan P.J. Selenium attenuates HPV-18 associated apoptosis in embryo-derived trophoblastic cells but not inner cell mass in vitro // *Int. J. Reprod. Med.* 2015. Vol. 2015. Article number:562567. <https://doi.org/10.1155/2015/562567.21>

26. 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>

27. Зароченцева Н.В., Серова О.Ф., Торшина З.В., Меньшикова Н.С., Кешьян Л.В., Малиновская В.В. Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012. Т.12, №4. С 8–12. EDN PEJSYT.

28. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В., Кешьян Л.В., Лазарева И.Н. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления) // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016. Т.16, №2. С.30–36. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616230-36>

29. Sehna 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/j.emi.2024.01.136241>

REFERENCES

1. Kaira A.N., Svitich O.A., Politova N.G. [Papillomavirus infection – epidemiology and prevention]. Moscow: Rossiyskaya meditsinskaya akademiya nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniya; 2022 (in Russian). ISBN 978-5-7249-3264-6

2. 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>

3. 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>

4. 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]. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2022; 12(4):735–774 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-DOH-1981>

5. Mozhejko L.F [Clinical and anamnestic features in women with HPV-associated cervical pathology]. *Oxrana materinstva i detstva = Maternal and child health* 2023; 2:7–10 (in Russian).

6. 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]. *Obstetrics and Gynecology* 2022; 11:60–66 (in Russian). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.11.60-66>

7. 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>

8. 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>

9. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270521>

10. Lugo L.Z.A., Puga M.A.M., Jacob C.M.B., Padovani C.T.J., Nocetti M.C., Tupiná 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>

11. 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>

12. Krasnopol'skiy V.I., Zarochenceva N.V., Krasnopol'skaya K.V., Bashankaeva Ju.N., Kuz'micheva V.S. [Papillo-

mavirus infection and reproduction]. *Annals of the Russian academy of medical sciences* 2020; 75(3):189–195 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn1332>

13. Depuydt C., Donders G., Verstraete L., Beert J., Salembier G., Bosmans E., Dhont N., Kerkhofs C., Ombelet W. Negative impact of elevated DNA fragmentation and human papillomavirus (HPV) presence in sperm on the outcome of intra-uterine insemination (IUI). *J. Clin. Med.* 2021; 10(4):717. <https://doi.org/10.3390/jcm10040717>

14. 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>

15. 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>

16. 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. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7043>

17. Petrov Ju. A., Alehina A.G., Blesmanovich A.E. [Pregnancy, childbirth, fetal and newborn condition in mothers with papillomavirus infection]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* 2018; 2:22 (in Russian).

18. Voroshilina E.S., editor. [Vaginal microbiota: possibilities for correcting dysbiotic conditions]. Ekaterinburg: Ural'skiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2022 (in Russian). ISBN 978-5-6042381-2-7.

19. Li T., Yang Z., Zhang C., Wang S., Mei B. Genetic variation of E6 and E7 genes of human papillomavirus type 16 from central China. *Virology* 2023; 20(1):217. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02188-8>

20. Mirabello L., Yeager M., Cullen M., Boland J.F., Chen Z., Wentzensen N., Zhang X., Yu K., Yang Q., Mitchell J., Roberson D., Bass S., Xiao Y., Burdett L., Raine-Bennett T., Lorey T., Castle P.E., Burk R.D., Schiffman M. HPV16 sub-lineage associations with histology-specific cancer risk using HPV whole-genome sequences in 3200 women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2016; 108(90):100. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw100>

21. Matsumoto K., Yoshikawa H., Nakagawa S., Tang X., Yasugi T., Kawana K., Sekiya S., Hirai Y., Kukimoto I., Kanda T., Taketani Y. Enhanced oncogenicity of human papillomavirus type 16 (HPV16) variants in Japanese population. *Cancer Lett.* 2000; 156(2):159–165. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(00\)00457-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(00)00457-2)

22. Mitra A., MacIntyre D.A., Ntritsos G., Smith A., Tsilidis K.K., Marchesi J.R., Bennett P.R., Moscicki A.B., Kyrgiou M. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):1999. <https://doi.org/10.1038/341467-020-15856-y>

23. 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>

24. Bashmakova N.V., Osipenko A.A., Lisovskaya T.V., Makutina V.A. [Classical and new aspects of papillomavirus infection: its impact on reproductive function]. *Obstetrics and Gynecology* 2017; 9:28–33 (in Russian).

25. Tolen J.A., Duerksen-Hughes P., Lau K., Chan P.J. Selenium attenuates HPV-18 associated apoptosis in embryo-derived trophoblastic cells but not inner cell mass in vitro. *Int. J. Reprod. Med.* 2015; 2015:562567. <https://doi.org/10.1155/2015/562567.21>

26. 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>

27. Zarochenceva N.V., Serova O.F., Torshina Z.V., Men'shikova N.S., Kesh'yan L.V., Malinovskaya V.V. [Features of local immunity in pregnant women with papillomavirus infection]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2012; 12(4):8–12 (in Russian).

28. Krasnopol'skiy V.I., Zarochenceva N.V., Mikaelyan A.V., Keshh'yan L.V., Lazareva I.N. [Role of papillomavirus infection in pregnancy pathology and neonatal outcome (current views)]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2016; 16(2):30–36 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616230-36>

29. 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; 73(1):37–50 (in Czech). <https://doi.org/10.61568/emi/11-6254/20240123/136241>

Информация об авторах:

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

Author information:

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

Мария Валерьевна Корень, аспирант, 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: mmaria85@yandex.ru

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 19.04.2025
Принята к печати 02.06.2025*

*Received April 19, 2025
Accepted June 02, 2025*

УДК: 614.2:616-002.5:616.98:578.828.6-036.22(470-924.71)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-87-95

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА 2019-2023 ГОДЫ

З.Р.Махкамова¹, Т.Н.Голубова¹, Е.А.Герашенко¹, Е.И.Иванова¹, Т.И.Богатырева²

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Центр профилактики и борьбы со СПИДом», 295000, Республика Крым, г. Симферополь, ул. А.Невского, 27А

РЕЗЮМЕ. Введение. Проблема ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ТБ) актуальна на международном и национальном уровнях. Сочетание данных заболеваний создает дополнительный вызов для систем здравоохранения, национальной и региональной экономик. **Цель.** Сравнительный анализ эпидемической ситуации по ВИЧ-ассоциированному ТБ в Республике Крым (РК) и в РФ в 2019-2023 гг. **Материалы и методы.** Использована официальная статистика по заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекции, а также по заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-ассоциированного ТБ за 2019-2023 гг. в РК и РФ, представленная ГБУЗ РК "Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии" и ГБУЗ РК «Центр профилактики и борьбы со СПИДом». Статистический анализ и визуализация проведены в Microsoft Excel LTSC. Нормальность распределения определялась по критерию W Шапиро-Уилка, центральные тенденции независимых выборок сравнивались по W-критерию Вилкоксона в программе Medstat. **Результаты.** В 2019-2023 гг. средний уровень заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ в РК статистически значимо превышал национальный в 1,4 раза. В РФ отмечалось снижение уровня заболеваемости ко-инфекцией. В регионе после тренда снижения в 2019-2022 гг. было зафиксировано увеличение показателя в 2023 г. Статистически значимых различий средних уровней распространенности ВИЧ-ассоциированного ТБ в РК и в РФ за исследуемый период не было установлено. Стабильная тенденция снижения распространенности наблюдалась в РК и РФ на фоне более высокого уровня показателя в регионе. В 2019-2023 гг. соотношение заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ и ТБ без ВИЧ в РК и РФ в среднем не отличалось. В РФ динамика показателя была минимальна, в РК зафиксирована его большая вариабельность. За анализируемый период доля больных ВИЧ-ассоциированным ТБ среди больных ТБ увеличилась в РФ и РК, но темп прироста показателя в регионе превышал национальный в 3 раза. Уровень смертности от ВИЧ-ассоциированного ТБ в РК в среднем статистически достоверно превышал общенациональный в 1,5 раза. В РФ отмечался тренд снижения показателя; в регионе, несмотря на снижение в целом, наблюдалась волнообразная динамика. **Заключение.** Рост заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ в РК в 2023 г. на фоне тенденции снижения показателя в 2019-2023 гг. можно объяснить лучшей выявляемостью патологии при возобновлении диспансеризации после карантина по поводу COVID-19. Относительно высокий уровень распространенности ВИЧ-ассоциированного ТБ в регионе, вероятно, связан с искусственной задержкой больных в «активной» группе диспансерного наблюдения. Более высокий уровень смертности от ВИЧ-ассоциированного ТБ в РК может быть следствием недостаточности противоэпидемических мероприятий по предотвращению летальности больных с ко-инфекцией.

Контактная информация

Татьяна Николаевна Голубова, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. E-mail: tn.golubova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Tatiana N. Golubova, PhD (Med.), Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russian Federation. E-mail: tn.golubova@yandex.ru

Для цитирования:

Махкамова З.Р., Голубова Т.Н., Герашенко Е.А., Иванова Е.И., Богатырева Т.И. Сравнительный анализ эпидемиологии ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Республике Крым и Российской Федерации за 2019-2023 годы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.87-95. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-87-95

For citation:

Makhkamova Z.R., Golubova T.N., Gerashchenko E.A., Ivanova E.I., Bogatyreva T.I. Comparative analysis of epidemiology of HIV-associated tuberculosis in the Republic of Crimea and the Russian Federation for the period 2019-2023. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):87-95 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-87-95

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный туберкулез, заболеваемость, распространенность, смертность, Республика Крым, Российская Федерация.

COMPARATIVE ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGY OF HIV-ASSOCIATED TUBERCULOSIS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA AND THE RUSSIAN FEDERATION FOR THE PERIOD 2019-2023

Z.R.Makhkamova¹, T.N.Golubova¹, E.A.Gerashchenko¹, E.I.Ivanova¹, T.I.Bogatyreva²

¹Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295051, Republic of Crimea, Russian Federation

²State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea "AIDS Prevention and Control Center", 27a A.Nevsky Str., Simferopol, 295000, Republic of Crimea, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The problem of HIV-associated tuberculosis (TB) remains relevant at both the international and national levels. Co-infection poses additional challenges for healthcare systems, as well as national and regional economics. **Aim.** To perform a comparative analysis of the epidemiological situation regarding HIV-associated tuberculosis in the Republic of Crimea (RC) and the Russian Federation (RF) during the period 2019–2023. **Materials and methods.** The study utilized official statistics on the incidence of TB and HIV infection, as well as the incidence, prevalence, and mortality of HIV-associated TB from 2019 to 2023 in the RC and RF, provided by the Crimean Republican Clinical Center of Phthisiology and Pulmonology and the AIDS Prevention and Control Center. Statistical analysis and visualization were conducted using Microsoft Excel LTSC. The normality of distributions was tested using the Shapiro–Wilk W-test, and central tendencies of independent samples were compared using Wilcoxon W-test in Medstat software. **Results.** During 2019–2023, the average incidence rate of HIV-associated TB in RC statistically significantly exceeded the national level by 1.4 times. There was a declining trend in co-infection incidence rate in RF. In the region after incidence decrease in 2019–2022 the growth rate in 2023 was recorded. No statistically significant differences between the average prevalence of HIV-associated TB in the RC and RF during the study period were found. A stable trend of prevalence reduction was observed in RC and RF with a higher rate in the region. In 2019–2023, the ratio of HIV-associated TB and TB without HIV incidence in RC and RF did not differ on average. In RF the ratio dynamics was minimal, in RC there was a high variability. Over the analyzed period, the proportion of HIV-associated TB patients among all TB patients increased in both the RF and RC, though the growth rate in the region was three times higher than the national average. The mortality rate from HIV-associated TB in the RC was significantly higher (1.5 times) than the national average. A declining trend was noted in the RF, while the RC exhibited an overall decline with fluctuating dynamics. **Conclusion.** The increased incidence of HIV-associated TB observed in the RC in 2023 against a backdrop of declining trends from 2019 to 2023 may be explained by improved case detection following the resumption of regular medical examinations after COVID-19 lockdown restrictions. The relatively high prevalence of HIV-associated TB in the region is possibly related to artificial retention of patients in the "active" group under dispensary supervision. The higher mortality from HIV-associated TB in the RC may indicate insufficient anti-epidemic measures aimed at preventing fatal outcomes in co-infected patients.

Key words: tuberculosis, HIV infection, HIV-associated tuberculosis, incidence, prevalence, mortality, Republic of Crimea, Russian Federation.

Проблема туберкулёза (ТБ), сочетанного с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), не теряет актуальность в мире. Около четверти мировой популяции инфицировано бактериями – возбудителями ТБ, но заболевание развивается у значительно меньшей части населения. Вероятность развития активного ТБ у людей, живущих с ВИЧ, возрастает примерно в 13 раз, так как риску заболеть в большей степени подвержены лица с ослабленным иммунитетом. В 2023 г. в мире от ТБ умерло 1,25 млн человек (в том числе 161 000 человек, инфицированных ВИЧ). После 3 лет лидирования коронавирусной инфекции (COVID-19) ТБ вновь стал ведущей причиной смерти от отдельного инфекционного возбудителя во всем мире. ТБ также является ведущей причиной смерти на фоне ВИЧ-инфекции [1]. Несвоевременная диагностика ТБ у пациентов с иммунодефицитом ведет к быстрой генерализации процесса, развитию диссеми-

нированных форм, и, как следствие, к высокой смертности больных [2]. У пациентов с сочетанной патологией ТБ может неблагоприятно влиять на течение самой ВИЧ-инфекции [3, 4]. ВИЧ-инфекция является мощным фактором риска активизации латентного туберкулезного процесса и перехода его в активное заболевание. Следовательно, в популяции увеличивается число коинфицированных больных [5]. ТБ и ВИЧ-инфекция в Российской Федерации входят в перечень социально значимых заболеваний, так как представляют серьезный вызов системе здравоохранения и социальной сфере вследствие ущерба здоровью населения и больших экономических потерь. По данным Роспотребнадзора, в РФ проживают свыше 1 млн человек с ВИЧ-инфекцией, у 50% пациентов ВИЧ-инфекция сочетается с туберкулезом, а у более половины умерших от ВИЧ имела место клиническая картина прогрессирующего ТБ [6, 7].

Цель исследования – сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-ассоциированному ТБ в Республике Крым (РК) и в Российской Федерации за период 2019-2023 гг.

Материалы и методы исследования

В исследовании использована официальная статистика по заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией, а также по заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-ассоциированного ТБ за 2019-2023 гг. в РК и РФ, представленная ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центра фтизиатрии и пульмонологии» и ГБУЗ РК «Центр профилактики и борьбы со СПИДом» (форма №61 «Сведения о ВИЧ-инфекции», форма №33 «Сведения о больных туберкулезом» постоянного населения). Статистический анализ и визуализация данных проведены в Microsoft Excel LTSC. Нормальность распределения данных определялась по критерию W Шапиро-Уилка, центральные тенденции независимых выборок сравнивались по W-критерию Вилкоксона в программе Medstat.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией в РФ и РК за период 2019-2023 гг. в целом показал стабильную тенденцию к снижению данных показателей.

В РФ за исследуемый период уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией превышал заболеваемость ТБ в среднем в 1,6 раза (47,0 и 28,9 на 100 000 населения соответственно) на фоне большего темпа убыли уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией относительно ТБ (-39,9% и -26,3% соответственно). Наибольший темп убыли заболеваемости ВИЧ-инфекцией фиксировался в 2019-2020 гг. (-26,3%). В дальнейшем шло замедление темпа убыли показателя (-15,1% в 2020-2021 гг., -9,4% в 2021-2022 гг.), а в 2023 г. был зафиксирован прирост на 5,8%. Рост уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2023 г., вероятно, был связан с отменой карантина по поводу COVID-19, возобновлением диспансеризации населения и повышением выявляемости данной нозологии. Уровень заболеваемости ТБ в РФ на протяжении исследуемого периода стабильно снижался, наиболее значительно в 2019-2020 гг. (темпы убыли – 21,8%) (рис. 1).

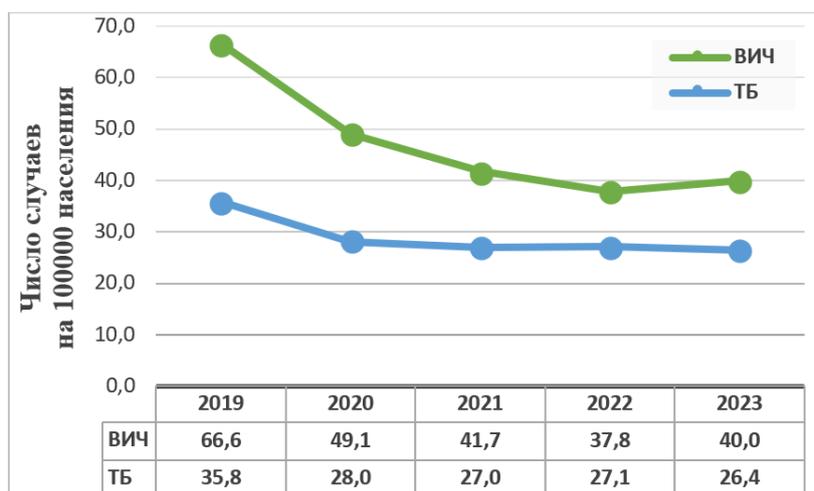


Рис. 1. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в РФ в 2019-2023 гг. (на 100 000 населения).

В РК в целом за исследуемый период заболеваемость ВИЧ-инфекцией и ТБ имели тенденцию к снижению. Уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией также превышал заболеваемость ТБ, но в меньшей степени, чем в РФ – в среднем в 1,2 раза (47,9 и 39,5 на 100000 населения соответственно). В Крыму, так же, как и в РФ, наблюдался более выраженный темп снижения заболеваемости ВИЧ инфекцией относительно ТБ (темпы убыли – 43,8% и 25,2% соответственно). В регионе в 2019 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией превышала заболеваемость ТБ в 1,6 раза. В 2020 г. отмечено снижение уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2 раза (темпы убыли – 49,8%), ТБ – в 1,3 раза (темпы убыли – 23,8%), в 2021 г. темпы убыли заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ТБ замедлился (-11,2% и -8,5% соответственно) и были практически на

одном уровне. В 2022 г. снижение уровня показателей продолжилось (темпы убыли – 7,9% и 2,8% соответственно), а в 2023 г. был зафиксирован подъем уровня обоих показателей заболеваемости, но в большей степени ВИЧ-инфекцией (темпы прироста – 36,8% и 10,5% соответственно) (рис. 2).

Стабилизация эпидемиологической ситуации по ТБ может быть под угрозой вследствие эпидемии ВИЧ-инфекции и высокого уровня заболеваемости ТБ лиц, инфицированных ВИЧ, так как наличие ВИЧ-инфекции является существенным фактором риска его развития. Вероятность заболевания ТБ человека, инфицированного ВИЧ, при контакте с микобактериями туберкулеза многократно выше, чем у не инфицированного ВИЧ [8].

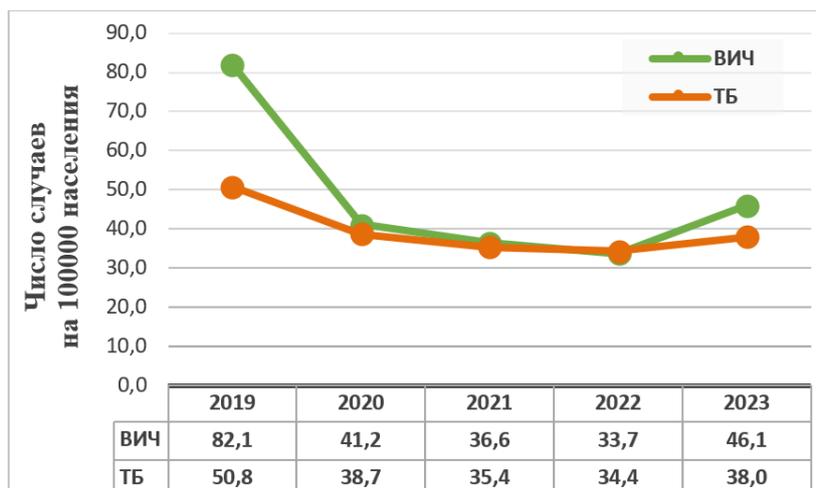


Рис. 2. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в Республике Крым в 2019-2023 гг. (на 100 000 населения).

За период 2019-2023 гг. средний уровень заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ в РК был в 1,4 раза выше национального (9,7 и 6,9 случаев на 100000 населения соответственно) ($p = 0,008$). Тренд снижения наблюдался как на региональном, так и на национальном уровне, но по стране более интенсивно (темп убыли – 19,8% и 26,2% соответственно). Наибольший спад уровня показателей как в РК, так и в РФ был за-

фиксирован в 2019-2020 гг. (темп убыли – 17,2% и 20,2% соответственно). В дальнейшем в РФ темп убыли заболеваемости замедлился, что можно объяснить стабилизацией эпидемического процесса. В РК показатель заболеваемости сохранялся на одном уровне в 2020-2021 гг., в 2022 г. было зафиксировано снижение (темп убыли – 14,6%), а в 2023 г. отмечался рост показателя (темп прироста – 13,4%) (рис. 3).

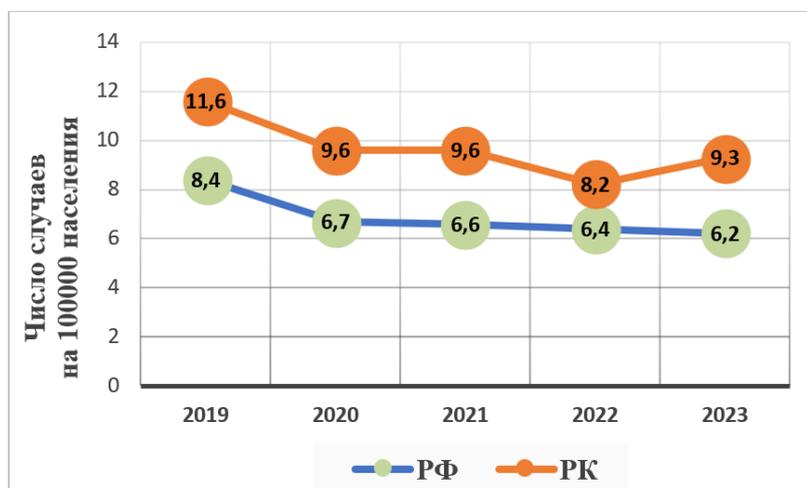


Рис. 3. Динамика заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом населения в Республике Крым и РФ в 2019-2023 гг. (на 100 000 населения).

На уровень заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных оказывает общая эпидемиологическая ситуация по ТБ в регионе, в первую очередь распространенность ТБ и уровень инфицированности населения. Стабильное снижение этих показателей, как в РФ, так и в РК, способствует снижению уровня заболеваемости ТБ ВИЧ-инфицированных. Снижение уровня заболеваемости ко-инфекцией также можно связать с сокращением вследствие смерти доли больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, которые и болеют ТБ в большей степени [8].

За период 2019-2023 гг. в среднем в РК уровень рас-

пространности ВИЧ-ассоциированного ТБ превышал национальный в 1,2 раза (19,2 и 16,4 случая на 100000 населения соответственно) ($p = 0,107$). Динамика распространенности ВИЧ-ассоциированного ТБ за исследуемый период, как в РК, так и в РФ, имела стабильный тренд снижения (темп убыли – 38,7% и 29,4% соответственно). Большой темп убыли распространенности отмечался в 2019-2020 и 2021-2022 гг. в Крыму (16,7% и 18,3% соответственно) по сравнению с менее выраженной динамикой показателя в РФ и с другими промежутками времени в регионе (рис. 4).

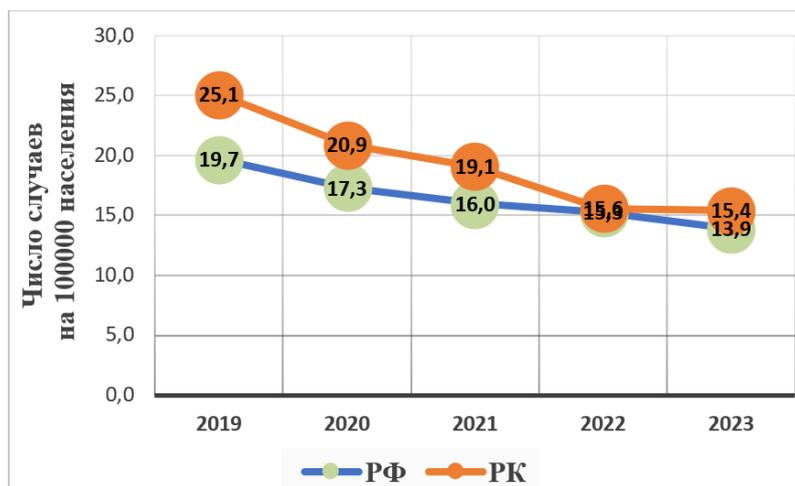


Рис. 4. Динамика распространенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза среди населения в Республике Крым и РФ в 2019-2023 гг. (на 100 000 населения).

Более высокий уровень распространенности ко-инфекции в РК за исследуемый период можно объяснить искусственной задержкой больных в «активной» группе диспансерного наблюдения, поэтому более точно эпидемиологическую ситуацию могут отразить показатели соотношения заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ к заболеваемости ТБ без ВИЧ и удельный вес больных ко-инфекцией среди всех больных ТБ [9]. Показатель соотношения заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ к заболеваемости ТБ без ВИЧ в РК и РФ за период 2019-2023 гг. в среднем практически не отличался (0,33 и 0,32 соответственно). Динамика показателя имела отличия. В РФ показатель в

течение исследуемого периода оставался практически на одном уровне: в среднем на 3,1 пациента с ТБ без ВИЧ приходился 1 пациент с ВИЧ-ассоциированным ТБ (разброс за период – 3,1-3,2/1 соответственно). В РК динамика показателя имела волнообразный характер: значительное увеличение в 2019-2021гг. (темп прироста – 23,3%), снижение в 2021-2022гг. (темп убыли – 13,5%) и умеренный подъем в 2022-2023гг. (темп прироста – 3,1%). В регионе в среднем за исследуемый период на 3,0 пациента с ТБ без ВИЧ приходился 1 пациент с ВИЧ-ассоциированным ТБ, при этом наблюдался больший разброс показателей (2,7-3,3/1) (рис. 5).

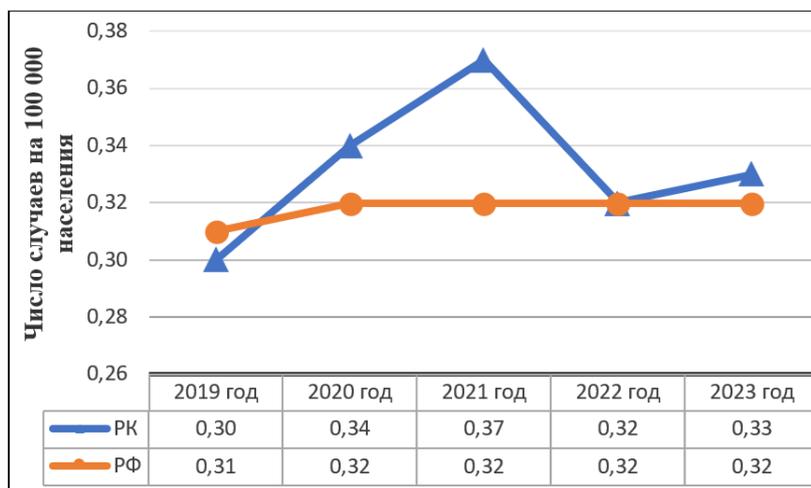


Рис. 5. Динамика соотношения заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на 100 000 населения к заболеваемости туберкулезом без ВИЧ на 100 000 населения в Республике Крым и РФ за 2019-2023 гг.

В целом за период 2019-2022 гг. в РФ доля ВИЧ-ассоциированного ТБ в структуре заболеваемости ТБ выросла незначительно (темп прироста – 2,1%). В 2019-2022 гг. наблюдался умеренный рост удельного веса ВИЧ-ассоциированного ТБ в структуре заболеваемости ТБ (темп прироста – 3,8%) с последующим сни-

жением в 2022 г. (темп убыли – 1,6%) и отсутствием динамики в 2023 г. Это можно объяснить не ростом заболеваемости ко-инфекцией в РФ, а, возможно, более качественной диагностикой больных ВИЧ-инфекцией, у которых медицинские работники выявляют сочетанную патологию – ТБ.

За аналогичный период в среднем в РК удельный вес ВИЧ-ассоциированного ТБ в структуре заболеваемости ТБ также увеличился и превысил национальный темп прироста в 3 раза (6,5%) ($p=0,002$). Если в 2019 г. показатель в регионе был ниже национального значения, то в 2023 г. он уже его превышал. Динамика за исследуемый период была неоднозначной: в 2019-2021 гг. наблюдался выраженный подъем (темп прироста – 16,9%), в 2022 гг. – снижение (темп убыли – 10,4%), и

увеличение в 2023 г. (темп прироста – 1,7%) (рис. 6). В подтверждение нашего анализа данного показателя в регионе, отчеты, предоставленные противотуберкулезными диспансерами о больных ВИЧ-ассоциированным ТБ, вставших на учет в медицинское учреждение, свидетельствовали о превышении регионального уровня регистрации относительно национального в 1,4 раза.

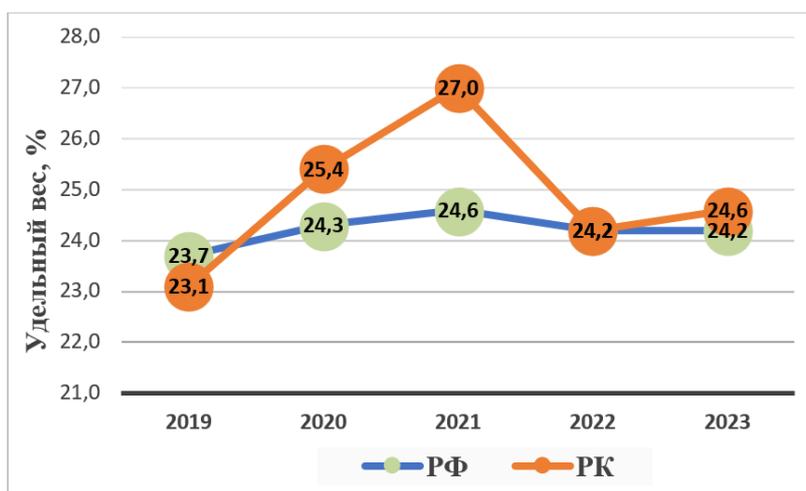


Рис. 6. Динамика доли больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом среди всех больных туберкулезом в Республике Крым и РФ за 2019-2023 гг. (%).

Исходя из вышеизложенного можно сделать вывод о напряженности эпидемиологических процессов как в РФ, так и в регионе, несмотря на стабильность показателя соотношения числа больных ВИЧ-ассоциированным ТБ к общему числу больных ТБ в РФ и РК (в среднем 1 больной с ко-инфекцией на 3 больных с ТБ). Удельный вес ВИЧ-инфицированных среди всех больных ТБ в РФ возрастал, в то время как в РК отмечалась стабилизация показателя после роста в 2020-2021 гг.

В РК показатель смертности от ВИЧ-ассоциированного ТБ за период 2019-2023 гг. в среднем превышал национальный уровень в 1,5 раза. В течение всего анализируемого промежутка времени в РФ был зафиксирован непрерывный тренд снижения показателя. В целом в регионе за исследуемый период смертность от ВИЧ-ассоциированного ТБ снизилась (темп убыли – 13,6%), но ее динамика имела волнообразный характер: уменьшение показателя в 2020 и 2022 гг. и увеличение – в 2021 и 2023 гг. (рис. 7).



Рис. 7. Динамика смертности от ВИЧ-ассоциированного ТБ в Республике Крым и РФ за 2019-2023 гг. (на 100 000 населения).

Региональная особенность этого важного параметра эпидемиологического процесса по ТБ указывает на высокую значимость влияния ВИЧ-инфекции на течение связанного с ней ТБ и свидетельствует о явной недостаточности противоэпидемических мероприятий по предотвращению летальности больных ВИЧ-ассоциированным ТБ в Республике Крым [10].

Выводы

В период 2019-2023 гг. средний уровень заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ в РК статистически значимо превышал национальный в 1,4 раза. В РФ на протяжении исследуемого периода отмечено снижение уровня заболеваемости ко-инфекцией. В регионе после тренда снижения в 2019-2022 гг. зафиксировано увеличение показателя в 2023 г. Рост заболеваемости в РК в 2023 г. на фоне общей тенденции снижения показателя за исследуемый период можно объяснить лучшей выявляемостью патологии при возобновлении диспансеризации населения после периода карантина по поводу COVID-19.

Статистически значимых различий средних уровней распространенности ВИЧ-ассоциированного ТБ в РК и в РФ за исследуемый период не установлено. Наблюдалась стабильная тенденция снижения распространенности, как в РК, так и в РФ, на фоне более высокого уровня показателя в регионе. Относительно высокий уровень показателя в РК, вероятно, связан с искусственной задержкой больных в «активной» группе диспансерного наблюдения.

В 2019-2023 гг. показатель соотношения заболеваемости ВИЧ-ассоциированным ТБ к заболеваемости ТБ без ВИЧ в РК и в РФ в среднем не отличался. Но если

в РФ динамика показателя была минимальна, то в РК зафиксирована его большая вариабельность.

За анализируемый период доля больных ВИЧ-ассоциированным ТБ среди всех больных ТБ увеличилась как в РФ, так и в РК, при этом темп прироста показателя в регионе превышал национальный в 3 раза.

За период 2019-2023 гг. уровень смертности от ВИЧ-ассоциированного ТБ в РК в среднем статистически достоверно превышал общенациональный в 1,5 раза. В РФ наблюдался стабильный тренд снижения показателя, а в регионе, несмотря на тренд снижения в целом, динамика имела волнообразный характер. Это может быть следствием недостаточности противоэпидемических мероприятий по предотвращению летальности больных ВИЧ-ассоциированным ТБ в Республике Крым.

Таким образом, несмотря на ряд схожих тенденций, эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-ассоциированному ТБ в Республике Крым остается напряженной и требует дальнейшего мониторинга и анализа.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

- 10 фактов о туберкулезе. ВОЗ. 2024. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/facts-in-pictures/detail/tuberculosis>
- Калачева Г.А., Пасечник О.А., Левахина Л.И., Матущенко Е.В. Эпидемические проявления ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа: описательное исследование // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015. Т.7, №3. С.110–117. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-110-117>
- Веселова Е.И., Каминский Г.Д., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Резервуар ВИЧ у больных ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни легких. 2019. Т.97, №5. С.50–57. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57>
- Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2019. Т.97, №5. С.43–49. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48>
- Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д., Карпов А.В., Архипов Г.С. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности // Вестник Новгородского государственного университета. 2020. №1(117). С.79–84. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).79-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84)
- Цыбикова Э.Б., Владимиров А.В. Новые подходы к организации мониторинга смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза // Социальные аспекты здоровья населения. 2020. Т.66, №2. С.11. <http://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-2-11>
- Сергеев В.И., Тукачёва О.В., Микова О.Е., Рожкова М.В. Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных и факторы риска летального исхода при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулёза // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022. Т.21, №6. С.48–58. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>
- Астрелин А.М. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке // Демографическое обозрение. 2020. Т.7, №4. С.82–107. <https://doi.org/10.17323/demreview.v7i4.12045>
- Лапшина И.С., Мякишева Т.В. Проблема коинфекции туберкулеза и ВИЧ в современных эпидемиологических

условиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021. Т.20, №4. С.144–150. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.4.20>

10. Фролова О.П., Бутылченко О.В., Стаханов В.А., Ениленис И.И., Роменко М.А., Мартель И.И. Причины летальных исходов среди больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией // Национальное здравоохранение. 2021. Т.2, №1. С.59–62. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.59-62>

REFERENCES

1. 10 facts on tuberculosis. WHO. 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/tuberculosis>

2. Kalacheva G.A., Pasechnik O.A., Levahina L.I., Matushchenko E.V. [Epidemic of HIV infection in the territory Siberian region of Russia: a descriptive study]. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders* 2015; 7(3):110–117 (in Russian). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-3-110-117>

3. Veselova E.I., Kaminskiy G.D., Samoylova A.G., Vasileva I.A. [HIV reservoir in HIV patients]. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2019; 97(5):50–57 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-50-57>

4. Shugaeva S.N., Savilov E.D. [Criteria for the integration of epidemic processes of HIV infection and tuberculosis]. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2019; 97(5):43–49 (in Russian). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48>

5. Azovtseva O.V., Gritsyuk A.V., Gemaeva M.D., Karpov A.V., Arkhipov G.S. [HIV infection and tuberculosis as the most complex form of comorbidity]. *Vestnik novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta = Vestnik NOVSU*. 2020; 1(117):79–84 (in Russian). [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1\(117\).79-84](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84)

6. Tsybikova E.B., Vladinirov A.V. [New approaches to monitoring mortality from HIV infection and tuberculosis]. *Sotsial'nyye voprosy zdorov'ya naseleniya = Social aspects of Population Health* 2020; 66(2):11 (in Russian). <http://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-2-11>

7. Sergevnin V.I., Tukacheva O.V., Mikova O.E., Rozhkova M.V. [Long-Term dynamics of HIV-Infected mortality and risk factors of the lethal outcome in the presence and absence of concomitant tuberculosis]. *Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2022; 21(6):48–58 (in Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>

8. Astrelin A.M. [Trends in morbidity, prevalence and mortality from HIV infection and tuberculosis in the regions of Russia in the XXI century]. *Demograficheskoe obozrenie = Demographic Review* 2020; 7(4):82–107 (in Russian). <https://doi.org/10.17323/demreview.v7i4.12045>

9. Lapshina I.S., Myakisheva T.V. [The problem of tuberculosis and HIV co-infection in modern epidemiological conditions]. *Vestnik Smolenskoj meditsinskoy akademii = Vestnik of the Smolensk medical academy* 2021; 20(4):144–150 (in Russian). <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.4.20>

10. Frolova O.P., Butylchenko O.V., Stakhanov V.A., Enilenis I.I., Romanenko M.A., Martel I.I. [Causes of death in patients with tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection]. *Natsional'noye zdravookhraneniye = National Health Care (Russia)* 2021; 2(1):59–62 (in Russian). <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.1.59-62>

Информация об авторах:

Зебинессо Рахматуллаевна Махкамова, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2765-6371>; e-mail: zebo_doc@mail.ru

Татьяна Николаевна Голубова, канд. мед. наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5419-8612>; e-mail: tn.golubova@yandex.ru

Екатерина Александровна Геращенко, студентка 1-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4952-6010>; e-mail: gerashenkoe23@gmail.com

Author information:

Zebinisso R. Makhkamova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Public Health, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2765-6371>; e-mail: zebo_doc@mail.ru

Tatiana N. Golubova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Public Health, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5419-8612>; e-mail: tn.golubova@yandex.ru

Ekaterina A. Gerashchenko, Student of the 1st Faculty of Medicine, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4952-6010>; e-mail: gerashenkoe23@gmail.com

Елизавета Игоревна Иванова, студентка 1-го медицинского факультета, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5423-7587>; e-mail: liza.kizomis34@gmail.com

Elizaveta I. Ivanova, Student of the 1st Faculty of Medicine, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5423-7587>; e-mail: liza.kizomis34@gmail.com

Татьяна Игоревна Богатырева, заместитель главного врача по медицинской части, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Центр профилактики и борьбы со СПИДом»; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0372-5563>; e-mail: tatyan-alferova@yandex.ru

Tatyana I. Bogatyreva, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Crimea "AIDS Prevention and Control Center"; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0372-5563>; e-mail: tatyan-alferova@yandex.ru

*Поступила 24.01.2025
Принята к печати 15.04.2025*

*Received January 24, 2025
Accepted April 15, 2025*

УДК 616.21-036.12:616-009.17

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-96-103

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. КРАСНОЯРСКЕ

В.А.Бочкарева¹, М.М.Петрова², С.И.Зайнидинова², Ю.В.Лепилина², Н.Ю.Шимохина²

¹Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», 660041, г. Красноярск, ул. Курчатова, д.17

²Федеральное 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

РЕЗЮМЕ. Введение. Сочетание астении и хронических респираторных заболеваний оказывает существенное влияние на многие жизненные факторы, такие как общее благополучие пациентов, их работоспособность, приверженность пациента к лечению и качество жизни. Тем не менее мы имеем ограниченное количество литературных данных о распространенности астении у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями легких (ХНЗЛ). **Цель.** Оценка распространенности астенического синдрома среди больных хроническими неинфекционными заболеваниями легких, проживающих в г. Красноярске. **Материалы и методы.** Исследование было выполнено на базе поликлиник г. Красноярск в период с июля по август 2023 г. Был отобран 381 пациент с диагнозами хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА) и их сочетанием. Наличие астении выявляли с помощью шкал Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) и Fatigue Severity Scale (FSS). **Результаты.** Астенический синдром диагностировался у 142 человек с хроническими респираторными заболеваниями. Все пациенты с астенией были разделены на 3 группы: первая группа включала 81 пациентов с БА (51 женщин и 30 мужчин, медиана возраста 56 [39;68]), вторая группа – 42 пациентов с ХОБЛ (13 женщин и 29 мужчин, медиана возраста 57,5 [49;67]), третья – 19 пациентов, имеющих сочетание БА и ХОБЛ (12 женщин и 7 мужчин, медиана возраста 67 [52;17]). У пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА достоверно чаще встречались все подтипы астении: общая астения ($p < 0,05$), пониженная активность ($p < 0,05$), снижение мотивации ($p < 0,05$), физическая астения ($p < 0,05$), психическая астения ($p < 0,05$), в сравнении с лицами, имеющими только одно заболевание. **Заключение.** Признаки астенического синдрома выявлены почти у 37,5% пациентов с ХНЗЛ, что является довольно высоким показателем. Несмотря на ограничения исследования, полученные результаты подчеркивают клиническую важность оценки астении у пациентов с ХНЗЛ.

Ключевые слова: астенический синдром, хронические респираторные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.

PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF ASTHENIC SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC RESPIRATORY DISEASES LIVING IN KRASNOYARSK

V.A.Bochkareva¹, M.M.Petrova², S.I.Zainidinova², Yu.V.Lepilina², N.Yu.Shimokhina²

¹Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, a regional state budgetary healthcare institution, 17 Kurchatova Str., Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Контактная информация

Вероника Олеговна Бочкарева, врач-пульмонолог, отделение пульмонологии, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», 660041, Россия, г. Красноярск, ул. Курчатова, д.17. E-mail: bramma-ska@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Veronika O. Bochkareva, MD, Pulmonologist, Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S.Karpovich, a regional state budgetary healthcare institution, 17 Kurchatova Str., Krasnoyarsk, 660041, Russian Federation. E-mail: bramma-ska@mail.ru

Для цитирования:

Бочкарева В.А., Петрова М.М., Зайнидинова С.И., Лепилина Ю.В., Шимохина Н.Ю. Распространенность и характеристика астенического синдрома у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, проживающих в г. Красноярске // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.96–103. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-96-103

For citation:

Bochkareva V.A., Petrova M.M., Zainidinova S.I., Lepilina Yu.V., Shimokhina N.Yu. Prevalence and characteristics of asthenic syndrome in patients with chronic respiratory diseases living in Krasnoyarsk. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):96–103 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-96-103

SUMMARY. Introduction. The coexistence of asthenia and chronic respiratory diseases substantially affects patients' overall well-being, work capacity, treatment adherence and quality of life. Nevertheless, published data on the prevalence of asthenia in chronic non-infectious lung diseases (CNLD) remain scarce. **Aim.** To assess the prevalence of asthenic syndrome among patients with CNLD living in Krasnoyarsk. **Materials and methods.** A clinic-based study was carried out in outpatient polyclinics in Krasnoyarsk from July to August 2023. We enrolled 381 patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, or their combination, and 60 conditionally healthy subjects. Asthenia was evaluated with the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) and the Fatigue Severity Scale (FSS). Twenty-five clinical and laboratory parameters were recorded. **Results.** Asthenic syndrome was diagnosed in 142 (37.5 %) patients with chronic respiratory diseases. All asthenic patients were divided into three groups: group 1 – 81 patients with asthma (51 women, 30 men; median age 56 [39;68]), group 2 – 42 patients with COPD (13 women, 29 men; median age 57.5 [49;67]), and group 3 – 19 patients with both COPD and asthma (12 women, 7 men; median age 67 [52;17]). Patients with combined COPD and asthma showed a significantly higher frequency of all asthenia subtypes – general asthenia, reduced activity, decreased motivation, physical asthenia and mental asthenia (all $p < 0.05$) – than patients with a single disease. **Conclusion.** Signs of asthenic syndrome were detected in nearly 40 % of patients with CNLD, a rather high figure. Despite the study's limitations, the findings underline the clinical importance of assessing asthenia in this patient population.

Key words: asthenic syndrome, chronic respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary disease, asthma.

Хронические неинфекционные заболевания легких (ХНЗЛ) являются существенной социально-экономической проблемой как в мире, так и в Российской Федерации. В частности, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3 место среди всех причин смертности [1]. По результатам эпидемиологических исследований выявлено, что распространенность ХНЗЛ намного выше, чем данные официальной статистики. С помощью опросника GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases/глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями) было проведено исследование в 12 регионах Российской Федерации и установлено, что распространенность хронического бронхита, основанного на симптомах, составила 8,6%, а на основе данных анамнеза – 22,2%, бронхиальной астмы – 25,7 и 6,9% соответственно [2]. ХОБЛ – одно из самых интразональных заболеваний среди взрослого населения на земле. В мире, в разных странах, ХОБЛ страдают от 7,8 до 19,7 % людей. Статистические данные демонстрируют, что в Российской Федерации проживает приблизительно один миллион человек с ХОБЛ [3].

При ХНЗЛ, кроме основных жалоб на кашель и одышку, такие симптомы, как общая слабость, быстрая утомляемость и снижение работоспособности являются очень частыми при общении с пациентами. Сочетание хронических респираторных заболеваний и астении, оказывает существенное влияние на многие жизненные факторы, включая общее благополучие пациентов, их работоспособность, приверженность пациента к лечению и качество жизни [4].

Термин астения (от греческого $a =$ лишение, отсутствие и $es-thenos =$ жизнерадостность, сила) означает недостаток энергии, бессилие, истощаемость. Как правило, астения не поддается точной диагностике из-за отсутствия специфических симптомов и достоверных лабораторных маркеров. В качестве клинических проявлений отмечаются жалобы на переутомление, упадок сил, неспособность к длительному напряжению как умственному, так и физическому, недомогание, уста-

лость, возникающую без видимой причины. Эти жалобы сочетаются с двумя или более симптомами: мышечными болями, головной болью напряжения, головокружением, раздражительностью, нарушениями сна, неспособностью расслабиться и диспепсией. Несмотря на то что жалобы носят субъективный характер, они часто не имеют патологического субстрата, однако степень ограниченности и возможной инвалидизации больных достаточно высока [5]. Астенические расстройства в дальнейшем могут приводить к значительному снижению работоспособности пациентов, нарушать привычный ритм жизни, а также на их фоне могут формироваться другие, более тяжелые психические или соматические нарушения или заболевания [6], что затрудняет постановку первичного диагноза [7]. Например, по мнению S.A. Antoniu и D. Ungureanu, у пациентов с ХОБЛ астения является клиническим выражением взаимодействия между такими отклонениями как анемия, гипоксемия и саркопения [8]. Также астенический синдром часто может приводить к отсутствию или снижению приверженности пациента к лечению, снижению силы вдоха при использовании дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов, что имеет огромное значение в терапии пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра астения кодируется в разделе R.53 «Недомогание и утомляемость», класс заболеваний «Общие симптомы и признаки» (R50-R69).

Тем не менее, мы имеем ограниченное количество литературы и клинических исследований об астении у пациентов с ХНЗЛ, и это определило цель нашего исследования: оценку распространенности астенического синдрома среди больных хроническими неинфекционными заболеваниями легких, проживающих в г. Красноярске.

Материалы и методы исследования

Исследование длительностью 2 месяца проводилось в июле – августе 2023 года на базе поликлиник г.

Красноярска. Из общей когорты больных с хроническими неинфекционными заболеваниями был отобран 381 пациент с ХНЗЛ, а именно с диагнозами ХОБЛ, бронхиальная астма (БА) и их сочетание. Диагноз устанавливался на основании действующих клинических рекомендаций [9, 10]. Обследование больных выполнялось при плановом визите пациента в рамках диспансерного наблюдения. Сопутствующие заболевания в анамнезе (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, ожирение) имели 80 (56,3%) пациентов, а 49 (34,5%) – коморбидную патологию. Также в исследование участвовали лица, перенесшие новую коронавирусную инфекцию.

Критериями включения в исследование являлись: наличие в анамнезе бронхиальной астмы, ХОБЛ или их сочетание, пациенты старше 18 лет и подписание ими информированного согласия. Критериями исключения – возраст до 18 лет, наличие в анамнезе психических заболеваний, отказ от участия в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 119 от 07.07.2023).

Всем пациентам был выполнен объективный осмотр, проведен сбор жалоб и анамнеза, а также анкетирование по опросникам: Субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)) и Шкала оценки градации тяжести астении (Fatigue Severity Scale (FSS)) [11, 12]. В исследование были включены пациенты с выявленным астеническим синдромом по любой из шкал. Анкетирование проводилось студентами 6 курса лечебного факультета во время приема терапевта, подробно была разъяснена цель опроса, все пациенты ответили на все вопросы в опросниках. Подсчет баллов проводили с использованием калькулятора.

MFI-20 изначально разрабатывалась Е.М. Smets и соавторами с упором на онкологических пациентов, а позднее стала применяться для оценки степени выраженности астенического синдрома [13]. MFI-20 – это субъективная шкала, которая состоит из 20 утверждений с 5-балльной системой оценки их верности по 5 направлениям: 1) общая усталость (пункты 1, 5, 12, 16); 2) физическая усталость (пункты 2, 8, 14, 20); 3) сниженная активность (пункты 3, 6, 10, 17); 4) сниженная мотивация (пункты 4, 9, 15, 18); 5) психическая усталость (пункты 7, 11, 13, 19). Каждая из них содержит четыре вопроса с возможными ответами (1 = да, это правда; 5 = нет, это неправда). Результат по каждой субшкале может изменяться в интервале от 4 до 20 баллов. Если общий балл по одному из направлений превышает 12, то это может быть предварительным основанием для постановки диагноза «астенический синдром».

Шкала FSS с самого начала применялась для паци-

ентов с системной красной волчанкой и рассеянным склерозом [14]. В анкете пациентам предлагается присвоить балл от 1 (полностью не согласен) до 7 (полностью согласен) каждому из 9 пунктов FSS, предназначенных для оценки степени симптомов астении и их влияния на функционирование пациента (включая мотивацию, физические упражнения, физическое функционирование, выполнение обязанностей на работе, в семье или общественной жизни) [15]. В норме суммарное количество баллов не должно превышать 36.

При статистическом анализе полученных данных был использован пакет прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Анализ количественных переменных на соответствие нормальному распределению выполняли с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей [Q0,25-Q0,75]. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел (n) и процентного соотношения (%). Поскольку распределение данных не соответствовало нормальному, анализ количественных показателей в двух несвязанных выборках выполняли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При сравнении качественных данных между группами использовался критерий Пирсона χ^2 . Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании участвовали 381 пациент, наблюдавшихся в поликлиниках г. Красноярска по месту жительства по поводу ХНЗЛ. Астенический синдром был диагностирован у 37,5% из них (142 человека). В последующем, они были разделены на 3 группы. Частота случаев бронхиальной астмы и астении (1 группа) составила 21,25% (81 человек), ХОБЛ и астении (2 группа) – 11% (42 человека), сочетания БА и ХОБЛ с астенией (3 группа) – 5% (19 человек). Общая характеристика исследуемых групп больных представлена в таблице.

В первую группу вошло достоверно больше пациентов женского пола, а во вторую – лиц мужского пола. Пациенты 2-й группы статистически значимо чаще курили «обычные» сигареты в сравнении с пациентами 1-й ($p < 0,001$) и 3-й группами ($p = 0,012$). При анализе сопутствующих заболеваний, мы выяснили, что пациенты 2-й и 3-й групп достоверно чаще имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца в сравнении с 1-й группой ($p < 0,001$), а пациенты 3-й группы достоверно чаще страдали сахарным диабетом в сравнении с 1-й и 2-й группами ($p < 0,001$). В исследуемых группах среди лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, статистически достоверных различий не было получено.

Таблица

Характеристика пациентов в исследуемых группах

Параметры	1 группа (n = 81)	2 группа (n = 42)	3 группа (n = 19)	P	χ^2
Возраст, годы, Me [Q0,25-Q0,75]	56 [39-68]	57,5 [49-67]	67 [52-71]	$p_{1,2} = 0,16$ $p_{1,3} = 0,029$ $p_{2,3} = 0,18$	
Женский пол, n (%)	51 (63%)	13 (31%)	12 (63%)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} = 0,98$ $p_{2,3} = 0,017$	$\chi^2_{1,2} = 11,35$ $\chi^2_{1,3} < 0,001$ $\chi^2_{2,3} = 5,6$
Мужской пол, n (%)	30 (37%)	29 (69%)	7 (37%)		
Курение обычных сигарет, n (%)	39 (48,1%)	35 (83,3%)	4 (21%)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} = 0,12$ $p_{2,3} = 0,012$	$\chi^2_{1,2} = 16,42$ $\chi^2_{1,3} = 4,22$ $\chi^2_{2,3} = 8,77$
Курение электронных сигарет, n (%)	19 (23,5%)	6 (14,3%)	1 (5,3%)	$p_{1,2} = 0,48$ $p_{1,3} = 0,18$ $p_{2,3} = 0,46$	$\chi^2_{1,2} = 1,45$ $\chi^2_{1,3} = 3,45$ $\chi^2_{2,3} = 1,55$
Ожирение, n (%)	27 (33,3%)	17 (40,5%)	10 (52,6%)	$p_{1,2} = 0,41$ $p_{1,3} = 0,12$ $p_{2,3} = 0,37$	$\chi^2_{1,2} = 0,61$ $\chi^2_{1,3} = 2,46$ $\chi^2_{2,3} = 0,78$
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	13 (16%)	19 (45%)	12 (63%)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,19$	$\chi^2_{1,2} = 12,24$ $\chi^2_{1,3} = 18,21$ $\chi^2_{2,3} = 1,68$
Сахарный диабет, n (%)	11 (13,6%)	7 (16,7%)	11 (57,9%)	$p_{1,2} = 0,65$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,001$	$\chi^2_{1,2} = 0,21$ $\chi^2_{1,3} = 17,6$ $\chi^2_{2,3} = 10,69$
Онкологические заболевания, n (%)	4 (4,94%)	4 (9,52%)	4 (21%)	$p_{1,2} = 0,33$ $p_{1,3} = 0,019$ $p_{2,3} = 0,22$	$\chi^2_{1,2} = 0,96$ $\chi^2_{1,3} = 5,42$ $\chi^2_{2,3} = 1,52$
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	4 (4,94%)	1 (2,38%)	1 (5,26%)	$p_{1,2} = 0,496$ $p_{1,3} = 0,95$ $p_{2,3} = 0,56$	$\chi^2_{1,2} = 0,46$ $\chi^2_{1,3} = 0,003$ $\chi^2_{2,3} = 0,34$
Коморбидность, n (%)	26 (32,1%)	13 (30,95%)	10 (52,6%)	$p_{1,2} = 0,9$ $p_{1,3} = 0,09$ $p_{2,3} = 0,1$	$\chi^2_{1,2} = 0,016$ $\chi^2_{1,3} = 2,81$ $\chi^2_{2,3} = 2,6$
Перенесшие новую коронавирусную инфекцию, n (%)	53 (65,4%)	32 (76,2%)	16 (84,2%)	$p_{1,2} = 0,22$ $p_{1,3} = 0,11$ $p_{2,3} = 0,48$	$\chi^2_{1,2} = 1,5$ $\chi^2_{1,3} = 2,5$ $\chi^2_{2,3} = 0,5$

Средний балл по всем субшкалам по опроснику MFI-20 в 1-й группе составил 54,5 [48,0-61,0], во 2-й – 55 [47,0-63,0] и в 3-й – 66 [56,0-78,0] баллов. При этом проводимая статистическая обработка данных выявила, что у пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА астенический синдром был более выражен в сравнении с пациентами только с ХОБЛ ($p < 0,05$) или только с БА ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между 1-й и 2-й группой по данному показателю выявлено не было. При анализе ответов на вопросы по шкале MFI-20 было обнаружено, что в 3-й группе пациентов определялся достоверно более высокий показатель «общей астении» в сравнении со значениями в 1-й группе: медиана составила 15,0 [14,0-18,0] и 13,0 [11,0-16,0] бал-

лов соответственно ($p = 0,003$) и во 2-й группе, медиана которого была на уровне 12,0 [10,0-14,0] баллов ($p < 0,001$). Медиана показателя по снижению мотивации в 1-й группе пациентов составила 10,0 [7,0-13,0] баллов, во 2-й группе – 10,0 [8,0-12,0] баллов, в 3 группе – 12,0 [7,0-14,0] баллов. Статистических различий между группами по этому показателю получено не было. При анализе субшкалы «пониженная активность» были получены данные, показывающие, что пациенты 3-й группы, медиана у которых составила 14,0 [12,0-17,0] баллов, достоверно выше имели пониженную активность, чем пациенты 1-й группы, набравшие 12,0 [9,0-13,0] баллов ($p = 0,003$) и 2-й группы, также имеющие 12,0 [9,0-13,0] баллов ($p = 0,02$). Следующий подтип

астении по шкале MFI-20 – «физическая астения». По этому показателю, пациенты 3-й группы также имели более высокие баллы в сравнении с 1-й ($p = 0,003$) и 2-й группами ($p = 0,02$). При этом, в сравнении с 1-й группой, эта разница была более выраженной. Медиана по субшкале «психическая астения» в 1-й группе пациентов составила 10,0 [7,0-12,0] баллов, во 2 группе

– 9,0 [7,0-11,0] баллов, в 3 группе – 12,0 [9,0-13,0] баллов. Статистических различий между группами по этому показателю получено не было. Следует отметить, что при сравнении 1-й и 2-й групп по всем субшкалам опросника MFI-20 между собой достоверных различий получено не было (рис.).



Рис. Сравнительная характеристика субшкал астении по опроснику MFI-20 у пациентов обследуемых групп. Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с 1-й и 2-й группами, ** – $p < 0,05$ в сравнении со 2 группой.

Средний балл по шкале FSS у пациентов с ХОБЛ составил 40 [36,0-47,0], с БА – 39 [36,0-47,0], с сочетанием БА и ХОБЛ – 45 [37,0-58,0]. Достоверных статистических различий по данному показателю получено не было ($p > 0,05$).

В последние годы уделяется особенное внимание проблеме сочетания астенического синдрома с ХНЗЛ в общетерапевтической практике. Результаты нашей работы коррелируют с проведенными ранее исследованиями признаков астенического синдрома у больных с хроническими респираторными заболеваниями. Так, в работе, выполненной Y.M.J. Goërtz совместно с соавторами [16], было выявлено, что симптомы выраженной астении присутствуют у половины (48,5%) пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без бронхолегочной патологии. Однако, в данной работе не было обнаружено четкой взаимосвязи между астеническим синдромом и демографическими показателями, клиническими проявлениями и тяжестью заболевания. По данным исследования J.S. Paddison с соавторами, выраженность признаков астении, определенной по шкале Identity-Consequences Fatigue Scale (ICFS), у пациентов с ХОБЛ аналогична таковой у больных, страдающих колоректальным раком, а также у ВИЧ-инфицированных пациентов [17]. В недавнем польском исследовании, выполненном Homętowska H. с соавторами, в котором для оценки астении использовалась Модифицированная шкала влияния усталости (MFIS), средний общий балл для всех пациентов составил 33,03, что свидетельствует о высокой степени асте-

нии. Согласно полученным данным, пациенты с БА, как правило, имели более низкие баллы, чем больные ХОБЛ и лица с сочетанием данных патологий. По мнению авторов, это связано с тем, что при астме астения в основном связана с эпизодами обострений, в то время как пациенты с ХОБЛ, как правило, испытывают симптомы астении постоянно [18].

По данным литературы, астения является основным внелегочным симптомом, который ухудшает прогноз пациентов с ХНЗЛ [19, 20], поскольку именно она связана с осложнением состояния здоровья, худшим физическим и социальным функционированием, а также более тяжелыми респираторными симптомами. Психосоциальные факторы являются важными аспектами ХНЗЛ, так как из-за хронического и прогрессирующего характера заболевания пациенты не только ограничены физически, но и часто испытывают снижение психологического и социального функционирования, что может косвенно влиять на течение заболевания и социальное окружение пациента [18].

Заключение

Астения является сигналом, свидетельствующим об истощении ресурсов организма. В нашей работе мы выявили признаки астенического синдрома у 37,5% пациентов с ХНЗЛ, что является довольно высоким показателем. У пациентов с сочетанием диагнозов ХОБЛ и БА чаще встречались все подтипы астении в сравнении с лицами, имеющими только одно заболевание: ХОБЛ или БА. При сравнении в группах больных БА

в сочетании с астенией и ХОБЛ в сочетании с астенией значимых различий по отдельным направлениям опросников выявлено не было.

Мы признаем некоторые ограничения нашего исследования. В связи с чем, необходимо дальнейшее изучение таких вопросов как, корреляция астении со степенью тяжести основного заболевания, его длительностью, наличием сопутствующей патологии у больных. Более подробно следует проанализировать объективные данные (индекс курильщика, показатели сатурации крови), оценить контролируемость течения бронхиальной астмы (АСТ, АСQ тесты), степень выраженности симптомов ХНЗЛ (САТ тест), рассмотреть взаимосвязь с лабораторными данными и оценить приверженность пациентов к базисной терапии. Необходимо принимать во внимание перенесенную новую коронавирусную инфекцию, которая могла оказать влияние на развитие астенического синдрома у паци-

ентов. Кроме этого, в исследование были включены пациенты, проживающие на территории города Красноярска. Поэтому результаты не могут быть в полной мере экстраполированы для других регионов.

Тем не менее, несмотря на ограничения, полученные результаты подчеркивают клиническую важность оценки астении у пациентов с ХНЗЛ.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А., Смирнова М.И., Деев А.Д. Изучение эпидемиологических особенностей хронических респираторных заболеваний в зависимости от региона проживания в России // Профилактическая медицина. 2015. Т.18, №1. С.14–20. <https://doi.org/10.17116/profmed201518114-20>
2. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H.S., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol.9. P.963–974. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>
3. Шихнебиев Д.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: современное состояние проблемы // Сибирское медицинское обозрение. 2022. №3(135). С.5–11. <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-5-11>
4. Menzies V., Kelly D.L., Yang G.S., Starkweather A., Lyon D.E. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases // Chronic Illn. 2021. Vol.17, Iss.2. P.129–150. <https://doi.org/10.1177/1742395319836472>
5. Bateman L., Bested A.C., Bonilla H.F., Chheda B.V., Chu L., Curtin J.M., Dempsey T.T., Dimmock M.E., Dowell T.G., Felsenstein D., Kaufman D.L., Klimas N.G., Komaroff A.L., Lapp C.W., Levine S.M., Montoya J.G., Natelson B.H., Peterson D.L., Podell R.N., Rey I.R., Ruhoy I.S., Vera-Nunez M.A., Yellman B.P. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management // Mayo Clin. Proc. 2021. Vol.96, Iss.11. P.2861–2878. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07.004>
6. Васенина Е.Е., Ганькина О.А., Левин О.С. Стресс, астения и когнитивные расстройства // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т.122, №5. С.23–29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123>
7. Медведев В.Э. Пациент с астенией в общей медицинской практике // Терапия. 2022. Т.8, №9. С.107–113. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.9.107-113>
8. Antoniu S.A., Ungureanu D. Measuring fatigue as a symptom in COPD: From descriptors and questionnaires to the importance of the problem // Chron. Respir. Dis. 2015. Vol.12, Iss.3. P.179–188. <https://doi.org/10.1177/1479972315575716>
9. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=603_1
10. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество. 2021. URL: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=359_2
11. Bakalidou D., Krommydas G., Abdimioti T., Theodorou P., Doskas T., Fillopoulos E. The dimensionality of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) derived from healthy adults and patient subpopulations: a challenge for clinicians // Cureus. 2022. Vol.14, Iss.6. Article number:e26344. <https://doi.org/10.7759/cureus.26344>
12. Wu L., Jin H. A systematic review of post-stroke fatigue measurement scale based on COSMIN guidelines // Front. Neurol. 2024. Vol.15. Article number:1411472. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1411472>
13. Westenberger A., Nöhre M., Brähler E., Morfeld M., de Zwaan M. Psychometric properties, factor structure, and German population norms of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) // Front. Psychiatry. 2022. Vol.13. Article number:1062426. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1062426>
14. Шимохина Н.Ю., Масленников С.С., Бычкова М.С., Демурчан М.Д., Лачинова М.Г., Петрова М.М. Распространенность астении у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в реальной клинической практике // Забайкальский медицинский вестник. 2024. №1. С.100–108.

https://doi.org/10.52485/19986173_2024_1_100

15. Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus // *Arch. Neurol.* 1989. Vol.46, №10. P.1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>

16. Goërtz Y.M.J., Spruit M.A., Van 't Hul A.J., Peters J.B., Van Herck M., Nakken N., Djamin R.S., Burtin C., Thong M.S.Y., Coors A., Meertens-Kerris Y., Wouters E.F.M., Prins J.B., Franssen F.M.E., Muris J.W.M., Vanfleteren L.E.G.W., Sprangers M.A.G., Janssen D.J.A., Vercoulen J.H. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2019. Vol.13. Article number:1753466619878128. <https://doi.org/10.1177/1753466619878128>

17. Paddison J.S., Effing T.W., Quinn S., Frith P.A. Fatigue in COPD: association with functional status and hospitalisations // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol.41, Iss.3. P.565–570. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021412>

18. Homętowska H., Klekowski J., Świątoniowska-Lonc N., Jankowska-Polańska B., Chabowski M. Fatigue, depression, and anxiety in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap // *J. Clin. Med.* 2022. Vol.11, Iss.24. Article number:7466. <https://doi.org/10.3390/jcm11247466>

19. Antoniu S.A., Petrescu E., Stanescu R., Anisie E., Boiculese L. Impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from an exploratory study // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2016. Vol.10, Iss.1, P.26–33. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.022>

20. Baghai-Ravary R., Quint J.K., Goldring J.J., Hurst J.R., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* 2009. Vol.103, Iss.2. P.216–223. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.022>

REFERENCES

1. Gambarian M.G., Kalinina A.M., Shalnova S.A., Smirnova M.I., Deev A.D. [Investigation of the epidemiological features of chronic respiratory diseases in relation to the region of residence in Russia]. *Russian Journal of Preventive Medicine* 2015; 18(1):14–20 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/profmed201518114-20>

2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H.S., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:963–974. <https://doi.org/10.2147/copd.s67283>

3. Shikhnebiev D.A. [Chronic obstructive pulmonary disease: current state of the problem]. *Siberian Medical Review* 2022; 3(135): 5–11 (in Russian). <https://doi.org/10.20333/25000136-2022-3-5-11>

4. Menzies V., Kelly D.L., Yang G.S., Starkweather A., Lyon D.E. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. *Chronic Illn.* 2021; 17(2):129–150. <https://doi.org/10.1177/1742395319836472>

5. Bateman L., Basted A. C., Bonilla H. F., Chheda B. V., Chu L., Curtin J. M., Dempsey T. T., Dimmock M. E., Dowell T. G., Felsenstein D., Kaufman D. L., Klimas N. G., Komaroff A. L., Lapp C. W., Levine S. M., Montoya J. G., Natelson B. H., Peterson D. L., Podell R. N., Rey I. R., Ruhoy I. S., Vera-Nunez M. A., Yellman B. P. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management. *Mayo Clin. Proc.* 2021; 96(11):2861–2878. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.07.004>

6. Vasenina E.E., Gankina O.A., Levin O.S. [Stress, asthenia and cognitive disorders]. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2022; 122(5):23–29 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123>

7. Medvedev V.E. [Patient with asthenia in general medical practice]. *Terapiya = Therapy* 2022; 8(9):107–113 (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.9.107-113>

8. Antoniu S.A., Ungureanu D. Measuring fatigue as a symptom in COPD: From descriptors and questionnaires to the importance of the problem. *Chron. Respir. Dis.* 2015; 12(3): 179–188. <https://doi.org/10.1177/1479972315575716>

9. [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2021 (in Russian). Available at: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=603_1

10. [Bronchial asthma. Clinical guidelines.]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2021 (in Russian). Available at: https://apicr.minzdrav.gov.ru/api.ashx?op=GetClinrecPdf&id=359_2

11. Bakalidou D., Krommydas G., Abdimiotti T., Theodorou P., Doskas T., Fillopoulos E. The dimensionality of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) derived from healthy adults and patient subpopulations: a challenge for clinicians. *Cureus* 2022; 14(6):e26344. <https://doi.org/10.7759/cureus.26344>

12. Wu L., Jin H. A systematic review of post-stroke fatigue measurement scale based on COSMIN guidelines. *Front. Neurol.* 2024; 15:1411472. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1411472>

13. Westenberger A., Nöhre M., Brähler E., Morfeld M., de Zwaan M. Psychometric properties, factor structure, and German population norms of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20). *Front. Psychiatry* 2022; 13:1062426. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1062426>

14. Shimokhina N.Yu., Maslennikov S.S., Bychkovskaya M.S., Demurchyan M.D., Lachinova M.G., Petrova M.M. [Prevalence of asthenia in patients with chronic noncommunicable diseases in real clinical practice]. *Zabaykal'skiy med-*

itsinskiy zhurnal = *The Transbaikalian Medical Bulletin* 2024; 1:100–108 (in Russian).
https://doi.org/10.52485/19986173_2024_1_100

15. Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 1989; 46(10):1121–1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>

16. Goërtz Y.M.J., Spruit M.A., Van't Hul A.J., Peters J.B., Van Herck M., Nakken N., Djamin R.S., Burtin C., Thong M.S.Y., Coors A., Meertens-Kerris Y., Wouters E.F.M., Prins J.B., Franssen F.M.E., Muris J.W.M., Vanfleteren L.E.G.W., Sprangers M.A.G., Janssen D.J.A., Vercoulen J.H. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Thorax*. 2019; 73(13):1753–1758. <https://doi.org/10.1177/1753466619878128>

17. Paddison J.S., Effing T.W., Quinn S., Frith P.A. Fatigue in COPD: association with functional status and hospitalisations. *Eur. Respir. J.* 2013; 41(3):565–570. <https://doi.org/10.1183/09031936.00021412>

18. Homętowska H., Klekowski J., Świątoniowska-Lonc N., Jankowska-Polańska B., Chabowski M. Fatigue, depression, and anxiety in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap. *J. Clin. Med.* 2022; 11(24):7466. <https://doi.org/10.3390/jcm11247466>

19. Antoniu S.A., Petrescu E., Stanescu R., Anisie E., Boiculese L. Impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from an exploratory study. *Thorax*. 2016; 71(1):26–33. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.022>

20. Baghai-Ravary R., Quint J.K., Goldring J.J., Hurst J.R., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Determinants and impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2009; 103(2):216–223. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.09.022>

Информация об авторах:

Вероника Олеговна Бочкарева, врач-пульмонолог, отделение пульмонологии, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5345-5418>; e-mail: bramma-ska@mail.ru

Марина Михайловна Петрова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; e-mail: stk99@yandex.ru

Сабина Икромжоновна Зайнидинова, студент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9807-8812>; email: sabina001214@gmail.com

Юлия Владимировна Лепилина, студент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1983-4665>; email: julia.lepilina2704@gmail.com

Наталья Юрьевна Шимокхина, д-р мед. наук, доцент, кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>; e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru

Author information:

Veronika O. Bochkareva, MD, Pulmonologist, Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S.Karpovich, a regional state budgetary healthcare institution; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5345-5418>; e-mail: bramma-ska@mail.ru

Marina M. Petrova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Outpatient Therapy and General Practice with a Postgraduate Education Course, Professor V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; e-mail: stk99@yandex.ru

Sabina I. Zainidinova, Student, Professor V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9807-8812>; email: sabina001214@gmail.com

Julia V. Lepilina, Student, Professor V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1983-4665>; email: julia.lepilina2704@gmail.com

Natalya Yu. Shimokhina, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Department of Outpatient Therapy and General Practice with a Postgraduate Education Course, Professor V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0091-5265>; e-mail: doctorkardiolog99@rambler.ru

Поступила 13.03.2025
Принята к печати 29.05.2025

Received March 13, 2025
Accepted May 29, 2025

УДК 616-006.446.2-036.12:616-08]616.98-06

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-104-113

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Н.Р.Соловкова¹, Н.О.Сараева¹, В.В.Войцеховский²

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучить частоту и характер инфекционных осложнений у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) проходивших лечение в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница в 2012–2023 гг. (г. Иркутск). **Материалы и методы.** Изучены 490 историй болезни и амбулаторных карт пациентов с ХЛЛ, находившихся под наблюдением у гематологов ГБУЗ «ИОКБ» с 2012 по 2023 гг. 400 пациентов получали программную химиотерапию (ХТ), из них у 202 были диагностированы различные инфекционные осложнения. Эти больные были разделены на три группы: 1 группа – 71 человек, получавших ХТ с период с 2012 по 2015 гг.; 2 группа – 64 человека, проходивших лечение с 2016 по 2019 гг.; 3 группа – 67 человек, проходивших лечение с 2020 по 2023 гг. **Результаты и обсуждение.** Наиболее распространенными инфекционными осложнениями являлись: бактериальная пневмония (31,7%), инфекции верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов (28%), инфекции мочевыделительной системы (11,6%) и пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией в 2020–2023 гг. (20,7%). Наибольшее количество инфекционных осложнений развивалось у рецидивирующих больных в терминальной стадии заболевания. В период 2020–2023 гг. отмечалось снижение заболеваемости пациентов с ХЛЛ бактериальными пневмониями и инфекциями верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов, что объясняется внедрением в клиническую практику таргетных препаратов, применение которых возможно в условиях дневного стационара и/или в амбулаторных условиях. **Заключение.** В результате выполненной работы получены новые данные, которые могут использоваться для предотвращения инфекционных осложнений при проведении программной терапии ХЛЛ и разработки эффективных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, химиотерапия, инфекционные осложнения.

INFECTIOUS COMPLICATIONS DURING PROTOCOL-BASED THERAPY FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA

N.R.Solovkova¹, N.O.Saraeva¹, V.V.Voitsekhovskiy²

¹State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award, 100 Yubileyny Dst., Irkutsk, 664049, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Amur State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To investigate the frequency and features of infectious complications in patients with chronic lym-

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Соловкова Н.Р., Сараева Н.О., Войцеховский В.В. Инфекционные осложнения при проведении программной терапии хронического лимфолейкоза // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.104–113. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-104-113

For citation:

Solovkova N.R., Saraeva N.O., Voitsekhovskiy V.V. Infectious complications during protocol-based therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):104–113 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-104-113

phocytic leukaemia (CLL) treated at the Order of the Badge of Honour Irkutsk Regional Clinical Hospital (Irkutsk, Russian Federation) from 2012 to 2023. **Materials and methods.** We reviewed 490 medical records and outpatient charts of patients with CLL followed by haematologists at the hospital during 2012–2023. Four hundred patients received protocol-based chemotherapy (PBC); 202 of them were diagnosed with various infectious complications. These 202 patients were divided into three groups: group 1 – 71 patients who received PBC in 2012–2015; group 2 – 64 patients treated in 2016–2019; group 3 – 67 patients treated in 2020–2023. **Results and discussion.** The most common infectious complications were bacterial pneumonia (31.7%), infections of the upper respiratory tract, trachea and bronchi (28%), urinary-tract infections (11.6%) and coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated pneumonias in 2020–2023 (20.7%). The highest number of infectious events occurred in relapsing patients at the terminal stage of the disease. From 2020 to 2023 the incidence of bacterial pneumonias and infections of the upper respiratory tract, trachea and bronchi decreased, which is attributed to the introduction of targeted drugs that can be administered in day-hospital or outpatient settings. **Conclusion.** The findings provide new information that can be used to prevent infectious complications during protocol-based therapy for CLL and to develop effective prophylactic measures.

Key words: chronic lymphocytic leukaemia, chemotherapy, infectious complications.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) или лимфома из малых В-лимфоцитов – это лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией и накоплением зрелых, но дисфункциональных В-лимфоцитов в крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, экстранодальных очагах [1]. В европейских странах заболеваемость ХЛЛ составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год, медиана возраста на момент установления диагноза – 69 лет [2–4]. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза – 68 лет [5]. По сути ХЛЛ это гетерогенная группа заболеваний, объединенных опухолевой популяцией зрелых В-лимфоцитов, с фенотипом CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD23+, CD79b+, CD200+ и абсолютным лимфоцитозом в периферической крови более $5 \times 10^9/\text{л}$. У некоторых пациентов заболевание может протекать бессимптомно, с лимфоцитозом в анализах крови («доброкачественная форма ХЛЛ» по классификации А.И. Воробьева), данная группа требует динамического наблюдения и длительное время не нуждается в назначении цитостатической терапии [6]. Для других больных характерен быстрый переход заболевания в фазу роста: прогрессирующая лимфаденопатия, гепато- и спленомегалия, интоксикация (В-симптомы), иммунные и инфекционные осложнения [6]. Между этими двумя крайними формами существует много промежуточных вариантов [6].

В конце прошлого века, на основании ретроспективных данных пациентов, получавших базисные режимы лечения, была выделена группа неблагоприятных факторов (каждому фактору присвоено по 1 баллу), которые были объединены в международный прогностический индекс (МПИ) [7]. МПИ при ХЛЛ состоит из следующих параметров: 1) наличие цитогенетической поломки del(17p) и/или мутаций в гене TP53, 2) мутационный статус генов варибельного региона иммуноглобулинов (IGHV), 3) уровень $\beta 2$ -микроглобулина, 4) стадия заболевания по классификации J. Binet et al. [8], 5) возраст пациентов [7]. Таким образом, цитогенетические и молекулярные

факторы риска наряду с возрастом и коморбидностью имеют большое значение при выборе терапии пациентов с ХЛЛ. При отсутствии цитогенетических и молекулярных факторов риска (del(17p), мутаций в гене TP53, немутированного статуса IGHV) у лиц моложе 65 лет с хорошим соматическим статусом без сопутствующих заболеваний (1 группа с учетом данных МПИ) терапия первой линии проводится с использованием комбинаций моноклонального анти-CD20 антитела – ритуксимаба, антимаболита из группы антагонистов пуринов – флударабина, алкилирующего соединения – бендамустина: протоколы FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб), RB (ритуксимаб, бендамустин) и др. [7, 9, 10]. При наличии del(17p), мутаций в гене TP53, немутированного статуса IGHV, в возрасте старше 65 лет, а также у молодых пациентов с множеством сопутствующих заболеваний (2–4 группы) в первой линии рекомендуется использовать новые препараты – ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ИТКБ) – ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб; селективный ингибитор антиапоптозного белка В-клеточной лимфомы (BCL-2) – венетоклак; моноклональное антитело – обинутузумаб; в монотерапии или различных комбинациях [7, 9–11]. Во второй и последующих линиях терапии у всех пациентов с ХЛЛ рекомендовано использовать новые препараты в монотерапии или в различных комбинациях [7, 11–13]. Следует отметить, что отсутствие ИТКБ, венетоклакса и обинутузумаба в Программе «14 высокотратных нозологий» (федеральная программа обеспечения пациентов с высокотратными нозологиями за счет средств федерального бюджета) затрудняет использование этих препаратов в регионах.

Для больных ХЛЛ характерным является большое количество интеркуррентных инфекций, что является следствием выраженного вторичного иммунодефицита при данном заболевании [6, 8, 14]. Для каждого цитостатического препарата свойственен свой спектр осложнений [8, 14]. Внедрение последние 10 лет в клиническую практику ИТКБ показало не только их высокую эффективность в отношении лечения ХЛЛ, но и большие иммуномодулирующие свойства [7], что ока-

залось очень значимым в период пандемии COVID-19 [15].

В связи с вышеизложенным, целью исследования явилось изучение структуры инфекционных осложнений у больных ХЛЛ на примере Иркутской области за последние 12 лет (2012–2023 гг.).

Материалы и методы исследования

В ходе ретроспективного анализа изучены 490 историй болезни и амбулаторных карт пациентов с ХЛЛ, находившихся под наблюдением в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница с 2012 по 2023 гг. Программную химиотерапию

(ХТ) в условиях гематологических круглосуточного и дневного стационаров получали 400 пациентов. Из них у 202 (41% от всех больных ХЛЛ, 50,5% от когорты получавших ХТ) при проведении программной терапии были диагностированы различные инфекционные осложнения. Данные пациенты были разделены на три группы: 1 группа – 71 человек, получавших ХТ с период с 2012 по 2015 гг.; 2 группа – 64 человека, проходивших лечение с 2016 по 2019 гг.; 3 группа – 67 человек, проходивших лечение с 2020 по 2023 гг. Клинико-гематологическая характеристика больных ХЛЛ, включенных в исследование, представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Клинико-гематологическая характеристика больных ХЛЛ, включенных в исследование (n=202)

Показатель	1 группа (n = 71) (2012–2015 гг.)		2 группа (n = 64) (2016–2019 гг.)		3 группа (n = 67) (2020–2023 гг.)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пол						
Мужчины	36	50,7	38	59,4	36	53,7
Женщины	35	49,3	26	40,6	31	46,3
Возраст, лет						
40–49	1	1,4	3	4,7	5	7,4
50–59	14	19,7	13	20,3	7	10,4
60–69	33	46,5	27	42,2	33	49,3
70–79	21	29,6	18	28,1	16	23,9
80–89	2	2,8	3	4,7	6	9,0
Стадия ХЛЛ по классификации J. Binet et al.						
A	-	-	-	-	-	-
B	38	53,5	42	65,6	40	59,7
C	33	46,5	22	34,4	27	40,3
Уровень функционального состояния больного по шкале ECOG						
0	-	-	-	-	-	-
1	10	14,5	8	12	10	15
2	25	35	21	33	23	34
3	20	28	20	32	22	33
4	16	22,5	15	23	12	18

Примечание: ECOG – пятибалльная шкала оценки общего состояния пациента, разработанная Eastern Cooperative Oncology Group [16]; абс. – количество больных в группе; % – процент от общего числа больных в группе.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания у больных ХЛЛ по шкале CIRS

Сопутствующие заболевания	Баллы по шкале CIRS											
	1 группа (n = 71) (2012–2015 гг.)				2 группа (n = 64) (2016–2019 гг.)				3 группа (n = 67) (2020–2023 гг.)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Болезни сердца	13	10	7	3	10	8	5	2	10	8	3	1
Сахарный диабет	5	5	4	1	5	4	1	-	10	4	1	-
Хроническая обструктивная болезнь легких	7	5	4	2	5	5	4	1	10	5	5	-
Патология лор-органов	5	5	-	-	4	4	-	-	6	3	-	-
Болезни желудка и кишечника	4	2	2	-	4	4	-	-	6	3	-	-
Болезни мочевыделительной системы	4	3	3	-	2	2	1	-	4	3	-	-
Заболевания нервной системы	10	5	4	1	10	9	6	-	14	4	2	-
Артериальная гипертензия	20	10	5	1	18	12	10	-	20	10	5	-
Туберкулез легких	1	1	-	-	1	1	-	-	1	-	-	-
Сопутствующая онкопатология	1	1	1	1	1	-	1	-	1	1	-	-

Примечание: CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) – шкала оценки коморбидности [17]. Количество баллов (1, 2, 3, 4) отмечено для каждой нозологии. Число зарегистрированных случаев по каждой нозологии в группе представлено в абсолютном значении.

Первая группа (2012–2015 гг.): первичных больных – 38, рецидивирующих – 33 (первый рецидив – 20, второй рецидив – 7, третий рецидив – 6 человек). В терапии использовали протоколы FCR (n = 9), RB (n = 7), режим химиотерапии, включающий циклофосфан, винкристин, преднизолон (COP) (n = 28), режим химиотерапии, включающий флударабин, циклофосфан (FC) (n = 12), монотерапия хлорамбуцилом (n = 10) и бендамустином (n = 5). Вторая группа (2016–2019 гг.): первичных больных – 42, рецидивирующих – 22 (первый рецидив – 13, второй рецидив – 9). В лечении применялись протоколы FCR (n = 18), RB (n = 10), режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб, циклофосфан, винкристин, преднизолон (RCOP) (n = 8), режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб, хлорамбуцил (RChI) (n = 5), режим иммунохимиотерапии, включающий ритуксимаб, циклофосфан, дексаметазон (RCD) (n = 16), бендамустин в монорежиме (n = 7). Третья группа (2020–2023 гг.): первичных больных – 40, рецидивирующих – 27 (первый рецидив – 20, второй рецидив – 7). Использовались протоколы FCR (n = 25), RB (n = 20), венетокласк в комбинации с ритуксимабом (n = 5), обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом (n = 5), монотерапия хлорамбуцилом (n = 7) и бендамустином (n = 5).

Пневмонию диагностировали с учетом клинических, физикальных, рентгенологических (компьютерная томография) и микробиологических исследований. Для диагностики инвазивного кандидоза применяли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), фибробронхоскопию с исследованием материала из мокроты, бронхиальных смывов и бронхоальвеолярного лаважа, определение антител класса А и G к грибам рода *Candida albicans* в сыворотке (плазме) крови методом твердофазного иммуоферментного анализа. Инфекцию мочевыводящих путей диагностировали при клинических проявлениях симптомов дизурии в сочетании с лейкоцитурией и бактериурией с наличием или без микробиологического подтверждения. Диагностика патологии лор-органов, кожных инфекций проводилась профильными специалистами (оториноларинголог, дерматолог), при необходимости они назначали дополнительные исследования. Диагностику герпесвирусов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием коммерческих наборов согласно протоколу производителя. Определение наличия генетического материала (ПНК) вируса SARS-Cov-2 в мазке со слизистой носо- и ротоглотки проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реаль-

ного времени. Для определения антител класса М и G к SARS-CoV-2 в сыворотке (плазме) крови использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа. Во всех случаях пневмония, ассоциированная с SARS-CoV-2, была подтверждена методом компьютерной томографии. При диагностике сепсиса использовали клинические данные (наличие или отсутствие очага инфекции, выраженность органной дисфункции), лабораторные данные (лейкоцитарная формула, уровень тромбоцитов, билирубин, креатинин, лактат, С-реактивный белок, прокальцитониновый тест), микробиологические исследования (посев крови, 2-3 пробы).

Процедура статистической обработки проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0. (США). Показатели представлены в виде абсолютных значений и частот (%), или как $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего). Анализ распространенности качественных признаков (частота альтернативного распределения) в сравниваемых группах проводили по критерию χ^2 (К.Пирсон) для четырехпольной таблицы. Для всех величин принимался во внимание уровень значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Острые инфекционные осложнения, зарегистрированные у пациентов всех групп при проведении программной терапии, представлены в таблице 3. Самыми распространенными осложнениями были: бактериальная пневмония, инфекции верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов, мочевыводящих путей, герпетическая инфекция. Начиная с 2020 года в структуре инфекционных осложнений на второе место вышли пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (НКИ).

В первой группе все инфекционные осложнения были зарегистрированы в условиях круглосуточного стационара – у 71 человека; первая линия терапии – у 38, вторая линия терапии – у 20, третья линия терапии – у 7 и четвертая линия терапии – у 6 пациентов. Во второй группе – у 64 больных (все в условиях круглосуточного стационара); первая линия терапии – у 42, вторая линия терапии – у 13 и третья линия терапии – у 9 человек. В третьей группе инфекционные осложнения были зарегистрированы в условиях круглосуточного стационара у 58 человек, дневного стационара – у 2 человек, амбулаторного лечения – 7 человек (с НКИ); первая линия терапии – у 40 человек, вторая линия терапии – у 20 и третья линия терапии – у 7 человек.

Наиболее распространенными инфекционными осложнениями при проведении программной терапии ХЛЛ в период с 2012 по 2023 годы оставались инфекции верхних и нижних дыхательных путей, среди которых первое место во всех трех группах занимала бактериальная пневмония. В данном исследовании было диагностировано 79 случаев – 39% от общего

числа больных ХЛЛ (31,7% от общего количества инфекционных эпизодов (ИЭ)). Однако, в период после 2020 года количество бактериальных пневмоний достоверно уменьшилось ($p = 0,041$ и $p = 0,044$ по сравнению с 1 и 2 группами, соответственно). Но в тоже время появились пневмонии, ассоциированные с вирусом SARS-Cov-2 (табл. 3). Снижение количества бактериальных пневмоний за последние годы, по нашему мнению, было обусловлено внедрением в клиническую практику ИТКБ, обладающих иммуномодулирующим действием, применение которых возможно в амбулаторных условиях, и исключением программ полихимиотерапии, включающих глюкокортикоиды.

Все группы пациентов с бактериальной пневмонией получали лечение в условиях круглосуточного стационара. Все нозокомиальные пневмонии (НП) в первой группе были поздними (6 дней и более после госпитализации, согласно Российским национальным рекомендациям [18]). Среди пациентов данной группы двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечалась в 14, односторонняя – в 18 случаях. Возбудители, выделенные из мокроты, бронхиальных смывов (БС) и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у больных ХЛЛ в 2012–2015 гг. при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumoniae* ($n = 12$), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 6$), *Escherichia coli* ($n = 5$), *Staphylococcus haemolyticus* ($n = 5$), *Staphylococcus aureus* ($n = 2$). В моноинфекции возбудители были выделены в 18, в ассоциации – в 6 случаях. Установить возбудителя не удалось в 8 случаях (25%). Тяжелое течение пневмонии регистрировалось в 20, средней степени тяжести – в 12 случаях. Летальный исход вследствие присоединения пневмонии был зарегистрирован у 13 рецидивирующих больных в терминальной стадии ХЛЛ. Во второй группе было зафиксировано 3 случая ранней НП (с 3 по 5 дни госпитализации, согласно Российским национальным рекомендациям [18]) и 26 случаев поздней НП. Среди пациентов второй группы двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечалась в 13, односторонняя – в 16 случаях. Возбудители, выделенные из мокроты, БС и БАЛ у больных ХЛЛ в 2016–2019 гг. при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumoniae* ($n = 9$), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 6$), *Staphylococcus aureus* ($n = 4$), *Streptococcus oralis* ($n = 3$), *Streptococcus piogenic* ($n = 2$), *Enterobacter cloacae* ($n = 1$), *Staphylococcus haemolyticus* ($n = 1$). В моноинфекции возбудители были выделены в 14, в ассоциации – в 6 случаях. Установить возбудителя не удалось в 9 случаях (31%). Тяжелое течение пневмонии выявлялось в 19, средней степени тяжести – в 10 случаях. Летальный исход вследствие присоединения пневмонии был зарегистрирован в 12 случаях (среди рецидивирующих больных в терминальной стадии ХЛЛ). В третьей группе были диагностированы 4 случая ранней НП и 14 случаев поздней НП. Среди пациентов третьей группы двусторонняя локализация воспалительного процесса отмечалась в 8, односторонняя – в 10 случаях.

Возбудители, выделенные из мокроты, БС и БАЛ у больных ХЛЛ в 2020–2023 гг. при развитии пневмонии: *Streptococcus pneumoniae* (n = 7), *Klebsiella pneumoniae* (n = 4), *Staphylococcus aureus* (n = 4), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2), *Staphylococcus haemolyticus* (n = 1), *Streptococcus pyogenes* (n = 1), *Corynebacterium amycolatum* (n = 1). В моноинфекции возбудители были выделены в 8, в ассоциации – в 6 случаях. Установить возбудителя не удалось в 4 случаях (22%). Тяжелое течение пневмонии было зарегистрировано в 16 случаях, средней степени тяжести – в 2 случаях. Летальный исход вследствие присоединения бактериальной пневмонии фиксировался в 9 случаях (50%), все рецидивирующие больные в терминальной стадии основного заболевания. Следует отметить, что ни у одного пациента, получавшего терапию ИТКБ в амбулаторных условиях (15 человек принимали ибрутиниб, 5 – акалабрутиниб), не было диагностировано развития бактериальной пневмонии.

Анализ летальных исходов больных ХЛЛ при присоединении бактериальной пневмонии (n = 34, 43% от общего числа пневмоний) за весь период наблюдения в трех группах показал, что это были пациенты рефрактерные ко всем видам терапии в терминальной стадии заболевания, часто с большим количеством сопутствующих заболеваний. В первой группе: 6 человек с третьим и 7 со вторым рецидивом, из них пятеро с коморбидностью 3-4 степени по шкале CIRS. Во второй группе: 9 человек со вторым и трое с первым рецидивом, из них четверо с коморбидностью 3-4 по шкале CIRS. В третьей группе: 7 пациентов со вторым рецидивом и двое с первым рецидивом, четверо из них с коморбидностью 3-4 степени по шкале CIRS. Это подтверждает факты, что восприимчивость к бактериальным инфекциям увеличивается в терминальной стадии заболевания, и что летальный исход у больных ХЛЛ часто развивается при присоединении воспалительного процесса в легких [6].

В 2020–2023 гг., у пациентов третьей группы было диагностировано 17 случаев НКИ, осложнившейся присоединением пневмонии. Этим пациентам проводилась терапия по протоколам FCR (n = 4), RB (n = 3), венетоклак в комбинации с ритуксимабом (n = 1), обинтузумаб в комбинации с хлорамбуцилом (n = 2), ибрутиниб (n = 7). Двустороннее поражение легких было отмечено у 13 и одностороннее – у четырех больных. Тяжелое течение пневмонии – в 13, средней степени тяжести – в 3 и в легкой форме – в одном случае. Рентгенологические стадии пневмонии, ассоциированной с НКИ: КТ1 – 1, КТ2 – 3, КТ3 – 5 и КТ4 – 8 пациентов. Среди пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией было констатировано 8 летальных исходов. Это были пациенты, получавшие терапию с использованием моноклональных антител, усугубляющих иммунодефицит. У пациентов, получавших терапию с использованием ИТКБ, летальный исход не был заре-

гистрирован ни в одном случае. Основной причиной этого, по нашему мнению, является иммуномодулирующее действие ИТКБ.

Заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов занимала второе место в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ – 70 случаев (34,6% от числа больных ХЛЛ, 28% от всех ИЭ) за изученный период. Она достоверно снизилась в 2020–2023 гг. (табл. 2), что, по нашему мнению, было связано с применением менее агрессивных схем лечения, включающих современные таргетные препараты, в том числе ИТКБ, терапию которыми можно проводить в амбулаторных условиях. Это позволяло избежать присоединения внутрибольничной инфекции.

Инфекции мочевыводительной системы стабильно занимали третье место в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ. За изученный период было зафиксировано 29 случаев (14% от количества больных ХЛЛ, 11,6% от всех ИЭ). Среди возбудителей заболеваний преобладала *Escherichia coli*.

На четвертом месте в структуре инфекционных осложнений ХЛЛ находился опоясывающий герпес (*herpes zoster*). Было зарегистрировано 18 случаев (9% от количества больных ХЛЛ, 7% от всех ИЭ). Из 18 случаев опоясывающего герпеса, в 10 – имела место буллезная форма заболевания, размеры пузырей достигали 5–8 см в диаметре. *Herpes zoster* сопровождался сильными болями и повышением температуры до 39°C. Еще 20 лет назад заболевание могло привести к летальному исходу у больных ХЛЛ. Однако за изучаемый период (при наличии современных препаратов для лечения этой инфекции) во всех случаях прогноз был благоприятным.

Заболеваемость инвазивными микозами (во всех случаях был диагностирован кандидоз), некротической энтеропатией и колитом, инфекциями кожи и мягких тканей, цитомегаловирусной инфекцией оставалась стабильной и невысокой (табл. 3). Летальных исходов вследствие данных инфекционных осложнений не отмечалось.

За изученный период у пациентов с ХЛЛ было зафиксировано 8 случаев сепсиса с летальным исходом во всех наблюдениях. В первой группе возбудителями являлись *Escherichia coli* (n = 2), *Staphylococcus aureus* (n = 1), во второй группе – *Staphylococcus haemolyticus* (n = 1), *Streptococcus pneumoniae* (n = 1), в третьей группе – *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2), ассоциация *Escherichia coli* и *Corynebacterium amycolatum* (n = 1). Это были пациенты ХЛЛ в терминальной стадии заболевания.

Лечение инфекционных осложнений у больных ХЛЛ проводили в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению инфекций при гемобластозах и нейтропении [19]. При отсутствии терминального состояния пациента, рецидивирующего и/или резистентного течения опухоли, прогноз был благоприятным.

Таблица 3

Структура инфекционных осложнений при проведении программной химиотерапии пациентов с ХЛЛ

Пациенты с ХЛЛ		1 группа n = 71	2 группа n = 64	3 группа n = 67
Пневмония бактериальная	абс.	32	29 $p_1 = 0,885$	18 $p_2 = 0,041$ $p_3 = 0,044$
	%	36,7	36,25	22
Инфекции верхних дыхательных путей, трахеи, бронхов	абс.	29	26 $p_1 = 0,882$	15 $p_2 = 0,033$ $p_3 = 0,040$
	%	33,3	32,5	18,6
Опоясывающий герпес (herpes zoster)	абс.	6	5 $p_1 = 0,858$	7 $p_2 = 0,934$ $p_3 = 0,827$
	%	7	6,25	8,5
Некротическая энтеропатия, колит	абс.	1	1 $p_1 = 0,523$	2 $p_2 = 0,960$ $p_3 = 0,968$
	%	1,1	1,25	2,4
Инвазивные микозы	абс.	-	4	3 $p_3 = 0,951$
	%	-	5	3,6
Инфекции мочевыделительной системы	абс.	13	7 $p_1 = 0,337$	9 $p_2 = 0,583$ $p_3 = 0,866$
	%	15	8,75	11
Инфекции кожи и мягких тканей	абс.	1	1 $p_1 = 0,523$	3 $p_2 = 0,572$ $p_3 = 0,645$
	%	1,1	1,25	3,6
Пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (НКИ)	абс.	-	-	17
	%	-	-	20,7
Цитомегаловирусная инфекция	абс.	2	5 $p_1 = 0,359$	3 $p_2 = 0,572$ $p_3 = 0,645$
	%	2,4	6,25	6
Сепсис	абс.	3	2 $p_1 = 0,906$	3 $p_2 = 0,731$ $p_3 = 0,959$
	%	3,4	2,5	3,6
Общее число ИЭ	абс	87	80	82
Среднее количество ИЭ на одного пациента		1,2	1,25	1,2
Среднее количество ИЭ на одного пациента без учета НКИ		1,2	1,25	0,97

Примечание: в таблице приведен процент от общего количества больных с ХЛЛ; ИЭ – инфекционный эпизод; p_1 – значимость различий между 1 и 2 группами; p_2 – между 1 и 3 группами; p_3 – между 2 и 3 группами.

Выводы

В Иркутской области наиболее распространенными инфекционными осложнениями программной терапии ХЛЛ являются: бактериальная пневмония (31,7% от всех инфекционных осложнений), инфекции верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов (28%), инфекции мочевыделительной системы (11,6%) и в 2020–2023 гг. – пневмонии, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (20,7%). Инфекционные осложнения программной химиотерапии ХЛЛ чаще развиваются у пациентов на поздних этапах опухолевой прогрессии резистентных ко всем видам программной терапии.

Бактериальные пневмонии являются наиболее серьезным осложнением при ХЛЛ, они могут стать причиной летального исхода в терминальной стадии заболевания.

В период 2020–2023 гг. отмечается снижение заболеваемости больных ХЛЛ бактериальными пневмониями по сравнению с периодами 2012–2015 гг. ($p = 0,041$) и 2016–2019 гг. ($p = 0,044$). В 2020–2023 гг. снизилась заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей, трахеи и бронхов, по сравнению с периодами 2012–2015 гг. ($p = 0,033$) и 2016–2019 гг. ($p = 0,040$). Снижение заболеваемости данными инфекциями дыхательной системы пациентов с ХЛЛ в 2020–2023 гг. следует объяснить внедрением в клиническую

практику ИТКБ, обладающих иммуномодулирующими свойствами, терапию которыми можно проводить в амбулаторных условиях, что позволяет избежать присоединения внутрибольничной инфекции. Заболеваемость другими интеркуррентными инфекциями на протяжении 12 лет остается стабильной.

В 2020–2023 гг. отмечен высокий уровень заболеваемости пациентов с ХЛЛ пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией. В 47% случаев у таких больных был констатирован летальный исход. Это были пациенты, получавшие терапию с использованием моноклональных антител. Среди пациентов, получавших терапию ИТКБ заболеваемость пневмониями, ассоциированными с COVID-19, отмечена в 35% случаев, но во всех случаях прогноз был благоприятным, что следует объяснить иммуномодулирующим действием ИТКБ.

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. Пискунова И.С., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Кохно А.В., Звонков Е.Е. Диагностика и лечение хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов // Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. Е.Н. Паровичниковой. М.: НМИЦГ, ИД «Практика», 2024. С.203–247.
2. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., Hartge P., Weissenburger D.D., Linet M.S. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001 // Blood. 2006. Vol.107, №1. P.265–276. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>
3. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union // Eur. J. Haematol. 2008. Vol.81, №4. P.253–258. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x>
4. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Tung M.J. Cancer statistics, 2007 // Cancer J. Clin. 2007. Vol.57, №1. P.43–66. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.1.43>
5. Злокачественные новообразования в России в 2017 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, 2018. 250 с. ISBN: 978-5-85502-243-8.
6. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М., 2003. Т.2. С.40–184.
7. Хронический лимфоцитарный лейкоз / лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. М., 2022. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz1.pdf?ysclid=ltv2v7yuykp921709434>
8. Binnet J.L., Auqer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguat H. Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis // Cancer. 1981. Vol.48, Iss.1. P.198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v)
9. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data // Lancet Oncol. 2016. Vol.17, Iss.6. P.779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8)
10. Сёмочкин С.В., Аршанская Е.Г., Захаров О.Д., Котельникова А.Н., Куликова С.С., Ованесова Е.В., Кочкарева Ю.Б., Иванова В.Л. Комбинация бендамустина и ритуксимаба в терапии рецидивирующего и рефрактерного хронического лимфолейкоза: результаты ретроспективного исследования // Онкогематология. 2015. №1. С.16–23.

EDN: TXNEIH.

11. Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение / под ред. Е.А. Никитина, В.В. Птушкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 480 с. ISBN: 978-5-9704-7597-3.

12. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2021. Vol.32, Iss.1. P.23–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>

13. Никитин Е.А. Ибрутиниб в лечении хронического лимфолейкоза // *Клиническая онкогематология*. 2017. Т.10, №3. С.282–286. EDN: ZFTJQF.

14. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Григоренко А.А., Филатова Е.А. Бронхолегочные осложнения хронических лейкозов. Благовещенск: ДальГАУ, 2019. 167 с. EDN: VVQBFA.

15. Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Мишкурова К.М., Филатова Е.А., Федорова Н.А., Синюк А.А., Саяпина М.В., Касумова Д.М., Русаловская И.Ю., Рагбарова А.Р. Терапия пациентов с хроническим лимфолейкозом в период пандемии COVID-19 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024. Вып.92. С.107–116. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-107-116>

16. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol.* 1982. Vol.5, Iss.6. P.649–655.

17. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1968. Vol.16, №5. P.622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>

18. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с. ISBN: 978-5-9986-0284-9.

19. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови / под ред. В.Г. Савченко. М.: НМИЦ Гематологии, 2018. Т.2. 1264 с.

REFERENCES

1. Piskunova I.S., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Kokhno A.V., Zvonkov E.E. [Diagnostics and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. In: Parovichnikova E.N., editor. Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases]. Moscow: NMITSG, ID «Praktika»; 2024:203–247 (in Russian).

2. Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., Hartge P., Weissenburger D.D., Linet M.S. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006; 107(1):265–276. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-06-2508>

3. Watson L., Wyld P., Catovsky D. Disease burden of chronic lymphocytic leukaemia within the European Union. *Eur. J. Haematol.* 2008; 81(4):253–258. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2008.01114.x>

4. Jemal A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Tung M.J. Cancer statistics, 2007. *Cancer J. Clin.* 2007; 57(1):43–66. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.1.43>

5. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., editors. [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (incidence and mortality)]. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITS radiologii» Minzdrava Rossii; 2018 (in Russian).

6. Vorob'yev A.I., editor. [Handbook of hematology (Vol. 2)]. Moscow, 2003: 40–184 (in Russian).

7. [Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocyte lymphoma. Clinical guidelines]. Moscow; 2022 (in Russian). Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/hronicheskij-limfocitarnyj-lejkoz1.pdf?yclid>

8. Binnet J.L., Auqer A., Dighiero G.H., Chastang S., Piguet N., Goasguen J., Vaugier G., Potron G., Colona P., Oberling F., Thomas M.J., Tchernia G., Jacquillat C., Boivin P., Lesty C., Duault M.T., Monconduit M., Belabbes S., Gremy F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48(1):198–206. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19810701\)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-CNCR2820480131>3.0.co;2-v)

9. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6):779–790. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30029-8)

10. Semochkin S.V., Arshanskaya E.G., Zakharov O.D., Kotel'nikova A.N., Kulikova S.S., Ovanesoza E.V., Kochkareva Yu.B., Ivanova V.L. [Combination of bendamustine and rituximab in the treatment of relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a retrospective study]. *Oncohematology* 2015; 1:16–23 (in Russian).

11. Nikitin E.A., Ptushkin V.V., editors. [Chronic lymphocytic leukemia. Modern diagnostics and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-7597-3.

12. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Niemann C.U., Kater A.P., Gregor M., Cymbalista F., Buske C., Hillmen P., Hallek M., Mey U. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2021; 32(1): 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>

13. Nikitin E.A. [Ibrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. *Clinical oncohematology* 2017; 10(3):282–286 (in Russian).

14. Voytsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Grigorenko A.A., Filatova E.A. [Bronchopulmonary complications of chronic leukemia]. Blagoveshchensk: DalGAU, 2019 (in Russian).

15. Voytsekhovskiy V.V., Esenina T.V., Mishkurova K.M., Filatova E.A., Fedorova N.A., Sinyuk A.A., Sayapina M.V., Kasumova D.M., Rusalovskaya I.Yu., Ragbarova A.R. [Therapy of patients with chronic lymphocytic leukemia during the COVID-19 pandemic]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 92:107–116 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-92-107-116>

16. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5(6):649–655.

17. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1968; 16(5):622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02103.x>

18. Gel'fand B.R., editor. [Nosocomial pneumonia in adults: Russian national recommendations]. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo»; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-9986-0284-9.

19. Savchenko V.G., editor. [Diagnostic algorithms and treatment protocols for blood diseases (Vol. 2)]. Moscow: NMITS Gematologii; 2018 (in Russian).

Информация об авторах:

Наталья Рафаиловна Соловкова, врач гематолог кабинета гематологии и химиотерапии дневного стационара, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница; e-mail: natachasol82@yandex.ru

Наталья Орестовна Сараева, д-р мед. наук, Главный внештатный специалист гематолог Иркутской области, зам. главного врача по терапии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Иркутская область «Знак Почета» областная клиническая больница; e-mail: saraeva2002@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

Author information:

Natalya R. Solovkova, MD, Haematologist, Day-Hospital Haematology and Chemotherapy Unit, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award; e-mail: natachasol82@yandex.ru

Natalya O. Saraeva, MD, DSc (Med.), Deputy Chief Physician for Internal Medicine, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Regional Clinical Hospital, winner of the “Mark of the Honor” award; e-mail: saraeva2002@mail.ru

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Поступила 27.03.2025
Принята к печати 27.05.2025

Received March 27, 2025
Accepted May 27, 2025

УДК 616.248«COVID-19»[615.834:616-08(612.392.99:678.746.47:582.783):(616-002:612.397.8)]

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-114-123

**ВЛИЯНИЕ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ В СОЧЕТАНИИ С
ПРИМЕНЕНИЕМ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ВИНОГРАДА НА МАРКЕРЫ
ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

Е.Д.Кумельский, В.А.Белоглазов, И.А.Яцков, Г.Н.Андреева, А.Р.Садиков

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295000, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

РЕЗЮМЕ. Целью исследования была оценка влияния санаторно-курортного лечения в сочетании с полифенолами винограда на маркеры липидного обмена и системного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой (БА) после перенесенной COVID-19. **Материалы и методы.** Пациенты с БА и COVID-19 в анамнезе, проходящие санаторно-курортное лечение в ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова» в г. Ялта, были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли 48 пациентов, которые в дополнение к классическому санаторно-курортному лечению получали концентрат полифенолов винограда. В группу 2 вошли 45 пациентов, получавших только классическое санаторно-курортное лечение. До и после проведения лечения пациентам были проведены: антропометрия (измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ)); пульсоксиметрия (SpO_2); спирография с оценкой уровня функциональной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1 секунду; тест с 6-минутной ходьбой; забор биологического материала с целью проведения анализа содержания С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов. **Результаты.** При применении концентрата полифенолов винограда у постковидных пациентов с БА во время санаторно-курортного лечения были выявлены достоверные изменения уровней ИМТ, липидного профиля и СРБ. Так, у пациентов группы 1 ИМТ снижался с 29,4 кг/м² при поступлении на лечение до 29,0 кг/м² при выписке ($p = 0,04$). Уровень ЛПВП повысился с 1,4 до 1,9 ммоль/л ($p = 0,01$). Снизились уровни ЛПНП с 3,5 до 3,0 ммоль/л ($p = 0,03$); триглицеридов с 1,1 до 0,9 ммоль/л ($p = 0,04$); СРБ с 3,8 до 2,9 мг/л ($p = 0,01$). В группе 2 достоверных изменений в липидном профиле не было выявлено. **Заключение.** Санаторно-курортное лечение, дополненное применением препаратов полифенолов винограда, позволяет корректировать дисбаланс липидного обмена и уровень системного воспаления у пациентов с БА, перенесших вирусную инфекцию – COVID-19.

Ключевые слова: бронхиальная астма, санаторно-курортное лечение, полифенолы винограда, системное воспаление, липидный профиль, COVID-19.

**INFLUENCE OF HEALTH RESORT TREATMENT COMBINED WITH GRAPE
POLYPHENOL CONCENTRATE ON LIPID PROFILE AND SYSTEMIC
INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH ASTHMA DURING THE
POST-COVID PERIOD**

E.D.Kumelsky, V.A.Beloglazov, I.A.Yatskov, G.N.Andreeva, A.R.Sadikov

Контактная информация

Евгений Дмитриевич Кумельский, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295000, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. E-mail: tn.golubova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Eugeny D. Kumelsky, Senior Lecturer, Department of Public Health and Healthcare, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295000, Russian Federation. E-mail: tn.golubova@yandex.ru

Для цитирования:

Кумельский Е.Д., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Андреева Г.Н., Садиков А.Р. Влияние санаторно-курортного лечения в сочетании с применением концентрата полифенолов винограда на маркеры липидного профиля и системного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой в постковидном периоде // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.114–123. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-114-123

For citation:

Kumelsky E.D., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Andreeva G.N., Sadikov A.R. Influence of health resort treatment combined with grape polyphenol concentrate on lipid profile and systemic inflammation markers in patients with asthma during the post-COVID period. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):114–123 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-114-123

Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University, 5/7 Lenin Boulevard, Simferopol, 295000, Republic of Crimea, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To assess the effect of health resort treatment combined with grape polyphenols on lipid metabolism and systemic inflammation markers in patients with asthma after COVID-19. Materials and methods. Patients with asthma and a history of COVID-19, undergoing health resort treatment at the I.M. Sechenov Research Institute of Health Resort Studies and Physiotherapy (Yalta), were divided into two groups. Group 1 included 48 patients who, in addition to standard health resort therapy, received a grape polyphenol concentrate. Group 2 comprised 45 patients treated exclusively with standard health resort therapy. Before and after treatment, the following assessments were performed: anthropometry (height, weight, body mass index [BMI]), pulse oximetry (SpO_2), spirometry with measurement of forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), a 6-minute walk test, and blood analyses of C-reactive protein (CRP), total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and triglycerides. Results. In asthma patients with post-COVID who received grape polyphenol concentrate during health resort treatment, significant changes were observed in BMI, lipid profile, and CRP levels. In Group 1, the mean BMI decreased from 29.4 kg/m² at admission to 29.0 kg/m² at discharge ($p = 0.04$). HDL rose from 1.4 to 1.9 mmol/L ($p = 0.01$). LDL dropped from 3.5 to 3.0 mmol/L ($p = 0.03$), triglycerides from 1.1 to 0.9 mmol/L ($p = 0.04$), and CRP from 3.8 to 2.9 mg/L ($p = 0.01$). No significant changes in lipid profile were observed in Group 2. Conclusion. Health resort treatment supplemented by grape polyphenol preparations helps correct lipid imbalance and reduce systemic inflammation in patients with asthma who have recovered from COVID-19.

Key words: asthma, health resort treatment, grape polyphenols, systemic inflammation, lipid profile, COVID-19.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний в мире [1]. Сегодня во всем мире БА страдает не менее 358 млн человек, что составляет примерно 4,5% взрослого населения планеты [1]. Однако, не смотря на достаточную доказательную базу и высокую эффективность современного медикаментозного лечения БА, уровень её контроля в клинических исследованиях составляет 25-68%, а в повседневной реальной клинической практике существенно ниже [2]. Многие исследователи связывают данный факт с чрезвычайной гетерогенностью и большим количеством фенотипов БА [3, 4], что диктует необходимость применять персонализированный подход к её лечению у пациентов и искать новые методы коррекции клинических её проявлений с целью достижения контроля заболевания. Согласно данным литературы, не удается достичь должного уровня контроля БА у пациентов, имеющих в анамнезе наличие коморбидной патологии (до 75% пациентов), отсутствие коррекции которой, вероятно, и является причиной неконтролируемой БА, повышая риск развития обострений и снижая эффективность лечения [5]. В структуре коморбидной патологии у пациентов с неконтролируемой БА лидирующие позиции занимают ожирение, гастроэнтерологические, сердечно-сосудистые, аллергические заболевания [6–8].

Следствием ожирения, дисбаланса липидного обмена у больных с БА является повышение сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков, а также связанных с ними осложнений [9, 10]. Так, метаанализ 495 024 пациентов с БА в 7 исследованиях показал увеличение вероятности сердечно-сосудистых осложнений на 42% у таких пациентов [11]. Возможно, повышение рисков связано с тем, что при БА, ассоциированной с нарушениями липидного обмена и ожирением, значительно выражена гиперактивация симпатoadrenalовой системы, которая вследствие ва-

зоспазма и снижения перфузии органов оказывает повреждающие эффекты на клетки и ткани организма. Это, в свою очередь, приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; следствием её активации является рост числа сердечных сокращений, гипертрофия и некроз кардиомиоцитов и, следовательно, ремоделирование миокарда, что также способствует росту сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков и сосудистых катастроф [12]. Механизм отдельного влияния нарушений липидного обмена на течение и уровень контроля БА, вероятно, мультифакторный, и является следствием механических изменений в дыхательных путях и лёгочной паренхиме, а также системных и локальных воспалительных и метаболических нарушений, которые негативно влияют на функцию лёгких и эффективность базисной терапии [13].

Перенесенная коронавирусная инфекция (COVID-19) также является фактором, повышающим сердечно-сосудистые и кардиометаболические риски [14]. Отмечается прямое патологическое воздействие вируса на миокардиальные рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2, а также опосредованное воздействие на кардиомиоциты провоспалительными факторами, например, цитокинами и нарушением микроциркуляции [15]. Также одним из последствий перенесенной COVID-19 являются усугубление нарушений липидного обмена. Выраженный сдвиг липидного профиля в сторону атерогенности происходит у переболевших COVID-19 за счет снижения антиатерогенной фракции липидов [16]. Таким образом, актуальной проблемой является поиск эффективных путей снижения сердечно-сосудистых и кардиометаболических рисков у пациентов с БА, ассоциированной с коморбидной патологией, перенесших новую коронавирусную инфекцию с целью повышения уровня её контроля.

Одним из перспективных направлений, которые

смогут решить данную задачу, по мнению ряда исследователей, является санаторно-курортное лечение. Так, утверждается, что во время санаторно-курортного лечения, за счёт коррекции липидного обмена у больных перенесших COVID-19, достоверно снизились уровни кардиоваскулярных рисков [17]. Лечение с помощью воздействия природных физических факторов доказало свою высокую эффективность при атопическом и неатопическом фенотипе БА и БА с ожирением, воздействуя на частоту и интенсивность симптомов, а также на показатели функции внешнего дыхания. Однако оно не оказывает влияния на лабораторные показатели, в том числе характеризующие риск кардиоваскулярных событий и системное низкоинтенсивное воспаление [18, 19]. В связи с этим справедливо утверждать о необходимости комбинирования данного метода лечения с другими подходами к снижению воспаления и коррекции метаболических расстройств, в особенности у пожилых пациентов. Существуют убедительные данные об эффективности пищевых концентратов полифенолов винограда в контексте лечения метаболических нарушений и дислипидемии [20]. Экспериментальные исследования на животных моделях показывают их положительное влияние на величину и активность жировых клеток, достоверно уменьшая размер адипоцитов [21]. Также сообщается об эффективности полифенолов винограда при снижении уровня системного воспаления, что может положительно сказаться на уровне контроля БА и коморбидной патологии [22]. Однако, требуются более глубокие исследования применения этого препарата для подтверждения возможности использования в лечении аб-

доминального ожирения и снижения кардиоваскулярных рисков у пациентов с БА в постковидном периоде.

Цель исследования: оценить влияние санаторно-курортного лечения в сочетании с полифенолами винограда на маркеры липидного обмена и системного воспаления у пациентов с БА после перенесенной COVID-19.

Материалы и методы исследования

Пациенты (n = 93) проходили санаторно-курортное лечение в отделении пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова» в г. Ялта. Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз J45 «Бронхиальная астма» 1-2 степени терапии, коронавирусная инфекция COVID-19 в анамнезе. Критериями исключения являлись: возраст более 75 лет, астеновегетативный синдром и одышка, не связанные с БА, повышение биохимических маркеров, свидетельствующих о наличии острой патологии.

Пациенты были разделены на 2 группы. Основные показатели, характеризующие пациентов 1-й и 2-й групп исследования представлены в таблице 1. В 1 группу вошли 48 пациентов, которые в дополнение к классическому санаторно-курортному лечению на всем его протяжении получали концентрат полифенолов винограда (концентрация 80 г/л) «ФЭнокор» (ООО «Рессфуд», Россия) согласно инструкции производителя 1 раз в сутки во время еды (расчет дозировки производился на кг массы тела исследуемых). В группу 2 вошли 45 пациентов с БА, которые получали только классическое санаторно-курортное лечение.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Критерий		1 группа (n = 48)	2 группа (n = 45)	p
Пол	Муж, абс. (%)	19 (39,6 %)	15 (37,5 %)	0,430
	Жен, абс. (%)	29 (60,4 %)	25 (62,5 %)	
Возраст, годы, Me (Q1-Q3)		64 (59-68)	64 (60-68)	0,844
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1-Q3)		29,4 (23,5-33,9)	27,9 (24,0-32,9)	0,542

Перед поступлением в пульмонологическое отделение и после проведения санаторно-курортного лечения пациентам были проведены антропометрия (измерение роста, веса, расчет индекса массы тела (ИМТ)), пульсоксиметрия (SpO₂), спирография с оценкой уровня функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ). Также был произведен забор биологического материала (плазмы крови) с целью проведения его анализа. В рамках лабораторного обследования входило изучение уровней С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглице-

ридов.

Средний ИМТ пациентов при поступлении на санаторно-курортное лечение составлял 28,8 кг/м² (σ = 5,43 кг/м²). Из них 11 пациентов (11,8%) были с ожирением 2 степени (ИМТ > 35 кг/м²), 20 пациентов (21,5%) – с ожирением 1 степени (30 < ИМТ < 35 кг/м²), 38 пациентов (40,9%) – с избыточной массой тела (25 < ИМТ < 30 кг/м²), 24 пациента (25,8%) – с нормальным индексом массы тела (18 < ИМТ < 25 кг/м²).

Классическое санаторно-курортное лечение (длительность 21 ± 3 дня) включало в себя небулайзерную терапию бронхолитиками и муколитиками по необходимости; галоингаляционную терапию аппаратом «Га-

лонеб» (ООО «Аэромед», Россия); занятия на дыхательных тренажёрах с инспираторной нагрузкой «Coach 2» (Portex, США); высокочастотную осцилляцию грудной клетки; тренировки диафрагмального дыхания; гипоксически-гиперкапнические тренировки; массаж грудной клетки; лечебную физкультуру (дыхательный комплекс); терренкуры; климатотерапию (круглосуточная или дозированная аэротерапия); воздушные и солнечные ванны; морские купания.

Протокол исследования (№ 7) был одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (г. Симферополь) 23 июня 2023 г. Перед началом исследования все респонденты подтвердили свое участие письменным информированным добровольным согласием.

Данные были обработаны при помощи программы IBM SPSS Statistics 27 (IBM, США). Оценка нормальности распределения проведена при помощи оценки критерия Шапиро-Уилка, распределение не являлось

нормальным. Для оценки достоверности различий до и после санаторно-курортного лечения использовали Т-критерий Вилкоксона для связанных совокупностей и U-критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов, количественные – медианы и квартилей 1, 3 (Me(Q1-Q3)). Результаты оценивались как достоверные при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Основной целью лечения БА у пациентов является достижение удовлетворительного уровня контроля над симптомами заболевания, который выражается в степени уменьшения или исчезновения различных клинических проявлений БА [23]. В таблице 2 представлены данные, характеризующие эффективность санаторно-курортного лечения у пациентов, не получавших полифенолы винограда.

Таблица 2

Оценка некоторых инструментальных, функциональных и лабораторных критериев уровня контроля БА и липидного профиля у пациентов до и после санаторно-курортного лечения (M (Q1-Q3))

Критерий	При поступлении (n = 45)	При выписке (n = 45)	p
SpO ₂ , %	95,0 (93,0-97,0)	96,0 (94,0-98,0)	0,01*
ФЖЕЛ, %	92,3 (75,8-105,4)	95,9 (83,2-114,6)	0,005*
ОФВ ₁ , %	78,1 (57,4-92,1)	82,1 (64,3-97,2)	0,03*
СРБ, мг/л	3,8 (3,1-4,6)	3,7 (2,9-4,5)	0,6
Т6МХ, шаги	493 (445-524)	520 (468-530)	0,02*
ИМТ, кг/м ²	27,9 (24,0-32,9)	27,7 (24,3-32,3)	0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,1 (5,3-7,3)	5,7 (5,2-6,7)	0,1
ЛПВП, ммоль/л	1,9 (1,6-2,1)	1,7 (1,4-2,1)	0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (3,1-4,4)	3,5 (2,8-4,1)	0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,0 (0,7-1,3)	1,2 (0,9-1,6)	0,06

Примечание: здесь и далее: * – обнаружены статистически достоверные различия.

Исходя из результатов, представленных в таблице 2, можно отметить, что санаторно-курортное лечение в целом позволяло оказывать положительное влияние на симптомы и клинические проявления БА. Так, уровень сатурации кислорода у пациентов до санаторно-курортного лечения составлял 95%, а после лечения достоверно вырос до 96% ($p = 0,01$). Форсированная жизненная ёмкость легких увеличилась у исследуемых данной группы на 3,6%. Она возросла с 92,3% до 95,9% по окончании лечения ($p = 0,005$). Уровень ОФВ₁ увеличился на 4,0%: до начала санаторно-курортного лечения он составлял 78,1%, а по завершении лечения – 82,1% ($p = 0,03$). По результатам теста с 6-минутной ходьбой также были выявлены позитивные изменения,

количество шагов, которые пациенты смогли пройти за 6 минут выросло на 5,2%. Так, пациенты могли пройти за 6 минут 493 шага до лечения и 520 шагов после его окончания ($p = 0,02$). Однако, несмотря на частичную коррекцию симптомов БА посредством проведения классического санаторно-курортного лечения, достоверных изменений в уровня маркера системного воспаления С-реактивного белка и маркеров липидного профиля не было выявлено, что диктовало необходимость применения дополнительных методов для коррекции данных факторов и, соответственно, снижения уровня кардиоваскулярных, кардиометаболических рисков у пациентов с БА, перенесших COVID-19, и достижения устойчивого контроля над заболеванием.

Как уже упоминалось ранее, одним из возможных методов влияния на уровни маркеров системного воспаления и липидного профиля может являться применение концентрата полифенолов винограда [24]. Применение данных веществ и их эффективность в коррекции различных нарушений, сегодня является активно обсуждаемой темой. Так был проведен эксперимент, в рамках которого подопытные животные с искусственным метаболическим синдромом принимали концентрат полифенолов винограда. Влияние полифенолов винограда при лечении проявилось в достоверном снижении массы тела, угасании признаков лимфоплазмочитарной инфильтрации, отека и гемодинамических расстройств в абдоминальной области. Результат эксперимента позволил утверждать, что использование полифенолов винограда тормозит развитие негативных структурных и морфофункциональных изменений в тканях сердца, печени, почек и висцеральной клетчатки в условиях моделирования метаболического синдрома, а также оптимизирует реге-

неративные процессы в этих органах [25]. Другое исследование касалось изучения воздействия концентрата полифенолов на оксидативный стресс. Так, при применении полифенолов винограда отмечалось достоверное снижение количества активных продуктов тиобарбитуровой кислоты на 22,5% ($p < 0,001$), а также вторичных продуктов перекисного окисления липидов на 32,3% ($p < 0,001$). Таким образом, применение концентрата полифенолов винограда приводит к снижению уровня перекисного окисления липидов [26].

В таблице 3 представлены данные, характеризующие влияние концентрата полифенолов винограда на уровень системного воспаления и уровни маркеров липидного обмена у пациентов с БА. Кроме этого была рассчитана разность уровней исследуемых маркеров до и после санаторно-курортного лечения в обеих исследуемых группах, а также была проведена оценка достоверности различий разности уровней маркеров до и после лечения.

Таблица 3

Уровень индекса массы тела, маркеров липидного обмена и СРБ у пациентов исследуемых групп до и после санаторно-курортного лечения (Me(Q1-Q3))

Критерий	1 группа (n = 48)				2 группа (n = 45)				P Δ
	До	После	p	Δ	До	После	p	Δ	
ИМТ, кг/м ²	29,4 (23,5-33,9)	29,0 (23,2-33,1)	0,04*	0,0 (-0,3-0,0)	27,9 (24,0-32,9)	27,7 (24,3-32,3)	0,05	0,0 (-0,3-0,0)	0,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,8-6,1)	5,0 (4,4-5,5)	0,2	-0,1 (-0,6-0,3)	6,1 (5,3-7,3)	5,7 (5,2-6,7)	0,1	-0,1 (-0,8-0,2)	0,8
ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,2-1,8)	1,9 (1,4-2,4)	0,01*	0,5 (-0,2-0,9)	1,9 (1,6-2,1)	1,7 (1,4-2,1)	0,1	0,0 (-0,4-0,2)	0,01*
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,7-4,3)	3,0 (2,5-3,4)	0,03*	-0,3 (-1,2-0,1)	3,5 (3,1-4,4)	3,5 (2,8-4,1)	0,3	-0,1 (-0,8-0,6)	0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,1 (0,9-1,6)	0,9 (0,7-0,9)	0,04*	-0,2 (-0,7-0,1)	1,0 (0,7-1,3)	1,2 (0,9-1,6)	0,06	0,2 (-0,1-0,5)	0,01*
СРБ, мг/л	3,8 (3,2-4,8)	2,9 (1,5-3,4)	0,01*	-0,8 (-1,2-0,0)	3,8 (3,1-4,6)	3,7 (2,9-4,5)	0,6	0,03 (-0,5-0,9)	0,001*

Примечание: Δ – разность значений изучаемых критериев до и после проведенного санаторно-курортного лечения, рассчитывалась как значение критерия после лечения минус значение критерия до начала лечения (Me(Q1-Q3)).

Исходя из результатов, представленных в таблице 3, можно отметить достоверные изменения уровней маркеров, характеризующих липидный обмен и системное воспаление у исследуемых под влиянием концентрата полифенолов винограда во время санаторно-курортного лечения. Так, ИМТ у пациентов группы 1 достоверно снижался с 29,4 кг/м² при поступлении на лечение до уровня 29,0 кг/м² при выписке ($p = 0,04$). У пациентов группы 2 достоверных изменений уровня ИМТ не выявлялось. Уровень ЛПВП в группе

1 достоверно повысился на 0,5 ммоль/л (+26,3%) с 1,4 ммоль/л при поступлении в стационар до уровня 1,9 ммоль/л при выписке ($p = 0,01$). В группе 2 уровень данных липопротеидов достоверно не изменялся. Стоит отметить, что разность значений ЛПВП при поступлении и выписке у пациентов группы 1 составила +0,5 ммоль/л, а в группе 2 оставалась неизменной (0,0 ммоль/л), при этом отличия в разности показателей до и после санаторно-курортного лечения были достоверными ($p = 0,01$). Уровень ЛПНП статистически

значимо снизился у пациентов группы 1 на 0,5 ммоль/л (-14,3%). При поступлении на лечение он составлял 3,5 ммоль/л, а по окончании санаторно-курортного лечения уровень данного липопротеида снизился до 3,0 ммоль/л ($p = 0,03$). В группе 2 достоверных изменений уровня ЛПНП не было выявлено. Также были отмечены достоверные изменения в уровнях триглицеридов у пациентов группы 1. Содержание триглицеридов достоверно снизилось на 0,2 ммоль/л (-18,2%). До поступления на санаторно-курортное лечение оно составляло 1,1 ммоль/л против 0,9 ммоль/л при выписке ($p = 0,04$). В группе 2 достоверных отличий по данному показателю выявлено не было. Также были выявлены достоверные различия ($p = 0,01$) в уровнях разности показателей сравниваемых групп до и после лечения. Так, разность в концентрации триглицеридов в группе 1 составила -0,2 ммоль/л, в группе 2 – +0,2 ммоль/л. Уровень СРБ достоверно снижался с 3,8 до начала лечения до 2,9 после его окончания ($p = 0,01$) у исследуемых группы 1. В группе пациентов, которые получали только классическое санаторно-курортное лечение, достоверных изменений концентрации СРБ не было выявлено. При анализе разницы между уровнями СРБ у пациентов обеих групп до поступления на санаторно-курортное лечение и после его завершения, были выявлены достоверные отличия ($p = 0,001$). Разница в значениях показателя у исследуемых первой группы составила -0,8 мг/л, в группе 2 – +0,03 мг/л.

Выраженный эффект применения полифенолов винограда в отношении нарушений липидного баланса и маркеров системного воспаления, по нашему мнению, был связан с их установленной способностью снижать жизнеспособность, подавлять дифференцировку адипоцитов и пролиферацию преадипоцитов, вследствие чего происходят позитивные сдвиги в балансе липидных фракций в организме. Эти эффекты обусловлены многообразием различных биологических веществ, которые входят в состав концентрата полифенолов винограда [27]. Наиболее эффективными в коррекции дисбаланса липидов веществами считаются катехины, антоцианы и кверцетин, а в особенности ресвератрол. Также отмечено воздействие полифенолов винограда на сигнальный путь мишени рапамицина (mTOR) у млекопитающих как на возможный способ предотвращения липидного дисбаланса. Воздействуя на данный сигнальный путь, полифенолы оказывали протектив-

ный эффект, заключающийся в уменьшении содержания липидов посредством активации β -окисления жирных кислот и липолиза [28]. Немаловажным фактором развития липидного дисбаланса является и состояние микробиоты кишечника, так как следствием дисбактериоза может являться синтез короткоцепочечных жирных кислот (SCFAs), которые влияют на выработку холестерина и жирных кислот в печени, тем самым приводя к нарушениям липидного обмена [29]. По мнению исследователей, механизм действия полифенолов в кишечнике заключается в усилении продукции белка муцина и удалению активных форм кислорода, что способствует созданию благоприятной среды для заселения кишечника полезной микрофлорой и снижению эндотоксинемии, что может положительно сказаться как на состоянии липидного обмена, так и в целом на течении бронхиальной астмы [30].

Заключение

Таким образом, санаторно-курортное лечение, дополненное применением препаратов полифенолов винограда, позволяет корректировать дисбаланс липидного обмена и системное воспаление у пациентов с БА, перенесших вирусную инфекцию – COVID-19, что, в свою очередь, может позволить снизить кардиоваскулярные и кардиометаболические риски и повысить уровень контроля БА. Однако требуется более глубокое изучение влияния полифенолов винограда на другие звенья патогенеза БА, уровень её контроля с целью их широкого применения у данной категории пациентов.

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 счёт гранта Российского научного фонда № 23-15-20021 (<https://rscf.ru/project/23-15-20021>)

Funding Sources

This study was supported by the Russian Science Foundation under grant no. 23-15-20021 (<https://rscf.ru/project/23-15-20021>)

ЛИТЕРАТУРА

1. Салухов В.В., Харитонов М.А., Зайцев А.А., Рамазанова К.А., Асямов К.В. Современные представления о бронхиальной астме // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. №2(70). С.227–234. EDN: MCMXED.
2. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста. // РМЖ. Медицинское обозрение. 2020. Т.4, №4. С.180–185. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185>
3. Щурок И.Н. Основные фенотипы и биомаркеры бронхиальной астмы // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2020. №2. С.50–57. EDN: OJUSCD. <https://doi.org/10.14427/jipai.2020.2.50>
4. Нестеренко З.В., Лагно О.В., Панков Е.А. Поиск новых терапевтических мишеней при бронхиальной астме

(обзор литературы) // Педиатр. 2022. Т.13, №5. С.71–80. EDN: EURILS. <https://doi.org/10.17816/PED13571-80>

5. Позднякова О.Ю., Григорян В.А., Гятова О.В., Зиновьева Л.М., Багдасарова Н.С. Коморбидность у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т.18, №S1. С.123–124. EDN: ZBZKRN.

6. Кушникова И. П. Профилактика коморбидности у больных бронхиальной астмой // Здоровый образ жизни и охрана здоровья: сборник научных статей II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под ред. М.А. Поповой. Сургут: СурГПУ, 2018. С.235–238. EDN: YUTAJE.

7. Малыхин Ф.Т., Борлакова Л. Т., Козловская Я.В., Марилова Е.С. Проблема коморбидности при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме // Фокус на первичное звено здравоохранения: современные клинические рекомендации по профилактике и лечению заболеваний в амбулаторно-поликлинической практике: сборник трудов X Юбилейной конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2015. С.171–173. EDN: YPXPPII.

8. Щепихин Е.И., Шмелев Е.И., Зайцева А.С. Заболевания органов дыхания и ожирение: особый фенотип или независимые события // Терапевтический архив. 2022. Т.94, №3. С.442–447. EDN: EKLXDK. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201412>

9. Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Гордеева Н.В., Крапошина А.Ю. Анализ кардиоваскулярных и кардиометаболических рисков при ассоциации бронхиальной астмы и ожирения // Практическая медицина. 2023. Т.21, №4. С.30–36. EDN: MHDCEW. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-4-30-36>

10. Хлынова, О. В., Быкова Г.А., Туев А.В. Кардиоваскулярные риски при фенотипе «бронхиальная астма с ожирением», ассоциированным с неалкогольной жировой болезнью печени // Кардиологический вестник. 2020. Т.15, №S. С.81. EDN: STSAWE.

11. Liu H., Fu Y., Wang K. Asthma and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2017. Vol.118, №6. P.689–695. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.03.012>

12. Chiun Yu. H., Heather K.L., Beatrice L.W., Jaspreet B., Quratulain H., Bruce D.M. Comorbid obesity and depressive symptoms in childhood asthma: a harmful synergy // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Vol.8, №8. P.2689–2697. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.036>

13. Baffi C.W., Winnica D.E., Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications // Asthma Res. Pract. 2015. Vol.1. Article number:1. <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0001-7>

14. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Нуритдинов Н.А., Утемурадов Б.Б., Тагаева Д.Р., Петрова Е.Б., Плешко А.А., Григоренко Е.А., Митьковская Н.П. Анализ распространенности сердечно-сосудистых событий и факторов, повышающих кардиоваскулярный риск, у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 // Кардиология в Беларуси. 2023. Т.15, №4. С.446–459. EDN: QSTBQR. <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.4.002>

15. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. 2020. Vol.395, №10223. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

16. Батищева Г.А., Гончарова Е.С., Кетова Е.С. Влияние коронавирусной инфекции на состояние углеводного и липидного обмена // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2022. №89. С.4–8. EDN: QGJYVH.

17. Куликова Н.Г., Винжегина В.А., Чхеидзе Т.Б., Колодезников А.А., Ткаченко А.С. Немедикаментозная коррекция липидного обмена у больных с сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19, на стадии долечивания (реабилитации) в санаторных условиях // Вестник восстановительной медицины. 2022. Т.21, №3. С.36–44. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-36-44>

18. Крадинова Е.А., Мошкова Е.Д., Александров А.А., Лазарева Е.Г., Кулик Е.И. Эффекты санаторно-курортного лечения больных с метаболическим синдромом // Вестник физиотерапии и курортологии. 2020. Т.26, №1. С.77. EDN: JMNVVQ.

19. Лобанов А.А., Гришечкина И.А., Андронов С.В., Фесюн А.Д., Рачин А.П., Попов А.И. Применение санаторно-курортного лечения при бронхиальной астме: эффективность метода и используемые методики // Вестник новых медицинских технологий. 2021. Т.28, №4. С.83–91. EDN: UWGYON. <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-4-83-91>

20. Шрамко Ю.И., Фомочкина И.И., Кубышкин А.В., Черноусова И.В., Огай Ю.А., Петренко В.И., Кропотка А.А., Геращенко Э.Ф., Быкова Н.Л., Акаева А.З., Тончева К.С., Иващенко Н.А. Исследование коррекции метаболического синдрома полифенолами винограда // Виноградарство и виноделие. 2020. №49. С.264–266. EDN: ZPZJDA.

21. Кубышкин А.В., Шрамко Ю.И., Зяблицкая Е.Ю., Петренко В.И., Иващенко Н.А., Таримов К.О., Черноусова И.В., Огай Ю.А. Использование продуктов природного происхождения для коррекции абдоминального ожирения при экспериментальном метаболическом синдроме // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т.15, №4. С.563–566. EDN: SLQOKP. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15133>

22. Шрамко Ю.И., Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Алиев Л.Л., Чегодарь Д.В., Огай Ю.А., Черноусова И.В., Литвинова С.В., Таримов К.О. Особенности продукции активных форм кислорода и антиоксидантов при экспери-

ментальном метаболическом синдроме и его коррекции полифенолами винограда // Ульяновский медико-биологический журнал. 2019. №4. С.103–113. EDN: CQMNP5. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-4-103-113>

23. Битеева Д.В., Дробик О.С., Горячкина Л.А. Цели лечения бронхиальной астмы и современные подходы к их достижению // Эффективная фармакотерапия. 2012. №6. С.26–28. EDN: QFOYVM.

24. Яцков И.А., Шадуро Д.В., Бублей К.В., Соловьева Е.А. Применение продуктов на основе полифенолов винограда в комплексной реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с целью коррекции низкоинтенсивного воспаления // Сборник проектов конкурса «Всероссийская научная школа «Медицина молодая»: М.: Международный фонд развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова, 2023. С.865–874. ISBN 978-5-6047317-6-5. EDN: IVIOYM.

25. Безруков С.Г., Безруков Г.С., Таримов К.О., Иващенко Н.А. Эффективность применения полифенольных продуктов переработки винограда в лечении экспериментального метаболического синдрома // Таврический медико-биологический вестник. 2021. Т.24, №3. С.6–11. EDN: POTUVZ. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-3-6-11>

26. Кубышкин А.В., Фомочкина И.И., Шрамко Ю.И., Алиев Л.Л., Огай Ю.А., Черноусова И.В., Зайцев Г.П., Алехнович А.В., Чегодарь Д.В., Петренко В.И. Патогенетическая коррекция оксидативного стресса природными концентратами полифенолов // Госпитальная медицина: наука и практика. 2019. Т.1, №2. С.54–61. EDN: ENDXEP.

27. Черноусова И.В., Зайцев Г.П., Таримов К.О., Шрамко Ю.И., Фомочкина И.И., Жиликова Т.А., Гришин Ю.В. Полифенолы лозы винограда: качественный, количественный состав, эффективность применения in vivo при экспериментальном метаболическом синдроме // Наука, питание и здоровье: сборник научных трудов. Минск: РУП «Издательский дом «Беларусская наука», 2023. С.442–449. EDN: YFINHM.

28. Белоглазов В.А., Яцков И.А., Моик А.А., Моик А.В. Перспективы применения полифенолов у пациентов с бронхиальной астмой на фоне ожирения // Ожирение и метаболизм. 2024. Т.21, №4. С.357–364. <https://doi.org/10.14341/omet13092>

29. Chávez-Carbajal A., Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A., Hernández-Quiroz F., Ramírez-Del-Alto S., García-Mena J., Hernández-Guerrero C. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of Mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol.20, №2. Article number:438. <https://doi.org/10.3390/ijms20020438>

30. Mulders R.J., de Git K.-C.G., Schéle E., Dickson S.L., Sanz Y., Adan R.-A.H. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems // Obes. Rev. 2018. Vol.19, №4. P.435–451. <https://doi.org/10.1111/obr.12661>

REFERENCES

1. Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Zaitsev A.A., Ramazanova K.A., Assiamov K.V. [The modern significant of the bronchial asthma]. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy* 2020; 2(70):227–234 (in Russian).

2. Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ishchenko O.P. [Level of asthma symptom control and adherence to treatment in young patients]. *Russian Medical Inquiry* 2020; 4(4):180–185 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-4-180-185>

3. Shchurok I.N. [Main phenotypes and biomarkers of asthma]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, allergology, infectology* 2020; 2:50–57 (in Russian). <https://doi.org/10.14427/jipai.2020.2.50>

4. Nesterenko Z.V., Lagno O.V., Pankov E.A. [Search for new therapeutic targets in asthma. Review]. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)* 2022; 13(5):71–80 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PED13571-80>

5. Pozdnyakova O.Yu., Grigoryan V.A., Gyatova O.V., Zinovieva L.M., Bagdasarova N.S. [Comorbidity in patients with uncontrolled bronchial asthma]. *Cardiovascular therapy and prevention* 2019; 18(S1):123–124 (in Russian).

6. Kushnikova I.P. [Prevention of comorbidity in patients with bronchial asthma. In: Healthy lifestyle and health protection: Collection of scientific articles of the II All-Russian Scientific and practical conference with international participation]. Surgut: Surgutskiy gosudarstvennyy pedagogicheskiy universitet; 2018: 235–238 (in Russian).

7. Malykhin F.T., Borlakova L.T., Kozlovskaya Ya.V., Marilova E.S. [The problem of comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. In: Focus on primary health care: modern clinical recommendations for the prevention and treatment of diseases in outpatient practice: X Anniversary Conference of general practitioners (family doctors) South of Russia]. Rostov-na-Donu: Rostovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2015: 171–173 (in Russian).

8. Shchepikhin E.I., Shmelev E.I., Zaitseva A.S. [Respiratory diseases and obesity: special phenotype or independent events: review]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2022; 94(3):442–447 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.03.201412>

9. Anikin D.A., Solovyova I.A., Demko I.V., Sobko E.A., Gordeeva N.V., Kraposhina A.Yu. [Analysis of cardiovascular and cardiometabolic risks associated with bronchial asthma and obesity]. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2023; 21(4):30–36 (in Russian). <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-4-30-36>

10. Khlynova O.V., Bykova G.A., Tuev A.V. [Cardiovascular risks in the phenotype of «bronchial asthma with obesity»

associated with non-alcoholic fatty liver disease]. *Russian Cardiology Bulletin* 2020; 15(S):81 (in Russian).

11. Liu H., Fu Y., Wang K. Asthma and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118(6):689–695. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.03.012>

12. Chiun Yu. H., Heather K.L., Beatrice L.W., Jaspreet B., Quratulain H., Bruce D.M. Comorbid obesity and depressive symptoms in childhood asthma: a harmful synergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(8):2689–2697. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.036>

13. Baffi C.W., Winnica D.E., Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res. Pract.* 2015; 1:1. <https://doi.org/10.1186/s40733-015-0001-7>

14. Kamilova U.K., Masharipova D.R., Nuritdinov N.A., Utemuradov B.B., Tagaeva D.R., Petrova E.B., Pleshko A.A., Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P. [Assessment of the prevalence of cardiovascular events and factors that increase cardiovascular risk in patients with COVID-19]. *Cardiology in Belarus* 2023; 15(4):446–459 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.4.002>

15. Huang C., Wang Y., Li X. 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)

16. Batishcheva G.A., Goncharova E.S., Ketova E.S. [Impact of the new coronavirus infection caused by SARS CoV-2 on the state of carbohydrate and lipid metabolism]. *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya = Medical Scientific Bulletin of Central Chernozemye* 2022; 89:4–8 (in Russian).

17. Kulikova N.G., Vinzhagina V.A., Chkheidze T.B., Kolodeznikova A.A., Tkachenko A.S. [Drug-free therapy of lipid metabolism in patients with cardiovascular pathology, after COVID-19, in course of aftertreatment (rehabilitation) in sanatorium conditions]. *Bulletin of Rehabilitation Medicine* 2022; 21(3):36–44 (in Russian). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-36-44>

18. Kradinova E.A., Moshkova E.D., Alexandrov A.A., Lazareva E.G., Kulik E.I. [Effects of sanatorium treatment in patients with metabolic syndrome]. *Vestnik Fizioterapii i Kurortologii* 2020; 26(1):77 (in Russian).

19. Lobanov A.A., Grishechkina I.A., Andronov S.V., Fesyun A.D., Rachin A.P., Popov A.I. [Health and spa treatment in bronchial asthma: the efficiency of the method and the techniques]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2021; 28(4):83–91 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-4-83-91>

20. Shramko Yu.I., Fomochkina I.I., Kubyshkin A.V., Chernousova I.V., Ogai Yu.A., Petrenko V.I., Kropotka A.A., Gerashchenko E.F., Bykova N.L., Akayeva A.Z., Toncheva K.S., Ivashchenko N.A. [Study of metabolic syndrome correction by grape polyphenols]. *Vinogradarstvo i vinodeliye* 2020; 49:264–266 (in Russian).

21. Kubyshkin A.V., Shramko Yu.I., Zyablitskaya E.Yu., Petrenko V.I., Ivashchenko N.A., Tarim K.O., Chernousova I.V., Ogai Yu.A. [Use of natural products for correction of abdominal obesity in experimental metabolic syndrome]. *Medical Bulletin of the North Caucasus* 2020; 15(4):563–566 (in Russian). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15133>

22. Shramko Yu.I., Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Aliev L.L., Chegodar D.V., Ogai Yu.A., Chernousova I.V., Litvinova S.V., Tarim K.O. [Characteristics of active oxygen forms and antioxidants at experimental metabolic syndrome and its remodeling by grape polyphenols]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal* 2019; 4:103–113 (in Russian). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-4-103-113>

23. Bitueva D.V., Drobik O.S., Goryachkina L.A. [Goals of bronchial asthma treatment and modern approaches to their achievement]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2012; 6:26–28 (in Russian).

24. Yatskov I.A., Shaduro D.V., Bublely K.V., Solovyova E.A. [The use of products based on grape polyphenols in the complex rehabilitation of patients who have suffered a new coronavirus infection in order to correct low-intensity inflammation. In: Collection of projects of the competition «All-Russian Scientific school «Young Medicine»]. Moscow: Mezhdunarodnyy fond razvitiya biomeditsinskikh tekhnologiy im. V.P. Filatova; 2023: 865–874 (in Russian). ISBN 978-5-6047317-6-5.

25. Bezrukov S.G., Bezrukov G.S., Tarim K.O., Ivashchenko N.A. [The effectiveness of the use of polyphenolic grape processing products in the treatment of experimental metabolic syndrome]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik* 2021; 24(3):6–11 (in Russian). <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2021-24-3-6-11>

26. Kubyshkin A.V., Fomochkina I.I., Shramko Yu.I., Aliev L.L., Ogai Yu.A., Chernousova I.V., Zaitsev G.P., Alekhovich A.V., Chegodar D.V., Petrenko V.I. [Pathogenetic correction of oxidative stress with natural concentrates of polyphenols]. *Gospital'naya meditsina: nauka i praktika = Hospital Medicine: Science and Practice* 2019; 1(2):54–61 (in Russian).

27. Chernousova I.V., Zaitsev G.P., Tarim K.O., Shramko Yu.I., Fomochkina I.I., Zhilyakova T.A., Grishin Yu.V. [Grape vine polyphenols: qualitative, quantitative composition, effectiveness of in vivo use in experimental metabolic syndrome. In: Science, nutrition and health: Collection of scientific papers]. Minsk: RUP «Izdatel'skiy dom «Belarusskaya navuka»»; 2023: 442–449 (in Russian).

28. Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Moik A.A., Moik A.V. [Prospects for the use of polyphenols in patients with bronchial asthma on the background of obesity]. *Obesity and metabolism* 2024; 21(4):357–364 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/omet13092>

29. Chávez-Carbajal A., Nirmalkar K., Pérez-Lizaur A., Hernández-Quiroz F., Ramírez-Del-Alto S., García-Mena J.,

Hernández-Guerrero C. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of Mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(2):438. <https://doi.org/10.3390/ijms20020438>

30. Mulders R.J., de Git K.-C.G., Schéle E, Dickson S.L., Sanz Y., Adan R.A.H. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. *Obes. Rev.* 2018; 19(4):435–451. <https://doi.org/10.1111/obr.12661>

Информация об авторах:

Евгений Дмитриевич Кумельский, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>; e-mail: ekum.rk@yandex.ru

Владимир Алексеевич Белоглазов, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; e-mail: biloglazov@mail.ru

Игорь Анатольевич Яцков, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; e-mail: egermd@yandex.ru

Галина Николаевна Андреева, младший научный сотрудник кафедры внутренней медицины №2, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>; e-mail: galinaandreeva2901@internet.ru

Алим Рустемович Садиков, студент, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6733-3625>; e-mail: sadikov-alim@bk.ru

Author information:

Evgeny D. Kumelsky, Senior Lecturer, Department of Public Health, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5090-4516>; e-mail: ekum.rk@yandex.ru

Vladimir A. Beloglazov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; e-mail: biloglazov@mail.ru

Igor A. Yatskov, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; e-mail: egermd@yandex.ru

Galina N. Andreeva, Junior Staff Scientist, Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>; e-mail: galinaandreeva2901@internet.ru

Alim R. Sadikov, Student, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6733-3625>; e-mail: sadikov-alim@bk.ru

Поступила 18.02.2025
Принята к печати 15.04.2025

Received February 18, 2025
Accepted April 15, 2025

УДК 616.248-036.65-056.43:616-08(613.25+615.844.4)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-124-132

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИПИНГОВОГО ПИТАНИЯ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ЭЛЕКТРОАКУПНКТУРЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

М.П.Хохлов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», 432017, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

РЕЗЮМЕ. Цель. Сравнить эффективность применения сипингового питания (СП) и компьютерной электроакупунктуры (КЭАП) в комплексном лечении пациентов с обострением бронхиальной астмы (БА) с преобладанием аллергического компонента. **Материалы и методы.** Проведено исследование, в котором приняли участие 60 пациентов с обострением БА. Распределение пациентов по степени тяжести заболевания: легкая БА – 9 пациентов, средняя БА – 26 пациентов, тяжелая БА – 25 пациентов. Во всех случаях обострения БА были легкими или средней степени тяжести. Пациенты были распределены в группы 1, 2 и 3 (по 20 человек). Все пациенты получали стандартное медикаментозное лечение обострения БА. Пациенты группы 1 дополнительно получили курс СП, состоящий из 5 приемов 200 мл пищевого раствора «Эншур 2» (фирма Abbott, США); пациенты группы 2 дополнительно получили курс КЭАП; пациенты группы 3 получали только стандартное медикаментозное лечение. Дизайн исследования предполагал 2 контрольные точки (КТ): КТ №1 – исходно, КТ №2 – окончание курса СП в группе 1, окончание курса КЭАП в группе 2, через 5 дней в группе 3. На всех КТ проводили спирографию. **Результаты.** Значения объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) у пациентов, получивших курс КЭАП оказались достоверно выше таковых у пациентов 3 группы. В группе 1 после 5 процедур СП регистрировались более высокие приросты $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ по сравнению с группой 3. При анализе полученных данных было замечено, что у пациентов с высоким уровнем общего иммуноглобулина Е (IgE) применение СП сопровождалось более значимым улучшением бронхиальной проходимости. После курса СП в группе 1 среди пациентов с исходным уровнем $IgE \leq 500$ МЕ/л прирост $ОФВ_1$ составил 5 (3; 6,5)%, а у пациентов с $IgE > 500$ МЕ/л – 11 (8; 14)%. **Заключение.** Применение КЭАП у пациентов с обострением БА с преобладанием аллергического компонента позволяет дополнительно улучшить бронхиальную проходимость. Включение СП в комплексную терапию сопровождается наибольшим приростом $ОФВ_1$ у пациентов с исходным уровнем общего IgE более 500 МЕ/л, по сравнению с другими пациентами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, компьютерная электроакупунктура, акупунктура, сипинговое питание.

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF SIP-FEEDING AND COMPUTERIZED ELECTROACUPUNCTURE IN THE COMPREHENSIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH EXACERBATION OF ALLERGIC ASTHMA

M.P. Khokhlov

Ulyanovsk State University, 42 L.Tolstoy Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To compare the effectiveness of sip-feeding (SF) and computerized electroacupuncture (CEA) in the comprehensive treatment of patients with exacerbation of asthma with a predominance of allergic components. **Ma-**

Контактная информация

Михаил Павлович Хохлов, канд. мед. наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет», 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42. E-mail: mikhokhlov@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail P. Khokhlov, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University, 42 L.Tolstoy Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation. E-mail: mikhokhlov@yandex.ru

Для цитирования:

Хохлов М.П. Сравнение эффективности сипингового питания и компьютерной электроакупунктуры в комплексном лечении пациентов с обострением аллергической бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.124–132. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-124-132

For citation:

Khokhlov M.P. Comparison of the effectiveness of sip-feeding and computerized electroacupuncture in the comprehensive treatment of patients with exacerbation of allergic asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):124–132 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-124-132

terials and methods. The study involved 60 patients with asthma exacerbation. The distribution of patients by disease severity: mild asthma – 9 patients, moderate asthma – 26 patients, severe asthma – 25 patients. In all cases, exacerbations were mild or moderate. Patients were divided into groups 1, 2, and 3 (20 patients each). All patients received standard drug treatment for asthma exacerbation. Patients of group 1 additionally received SF, consisting of five intakes of 200 ml of nutritional formula "Ensure 2" (Abbott, USA); patients of group 2 additionally received a course of CEA; patients of group 3 received only standard drug therapy. The study design included two control points (CP): CP No.1 – baseline, CP No.2 – at the end of the SF course in group 1, after completion of the CEA course in group 2, and after 5 days in group 3. Spirometry was performed at all CPs. **Results.** The values of forced expiratory volume in one second (FEV_1) in patients who underwent a CEA course were significantly higher compared to patients in group 3. In group 1, after five SF procedures, higher increases in FEV_1 and FVC were registered compared to group 3. Data analysis showed that patients with high total immunoglobulin E (IgE) levels had a more pronounced improvement in bronchial patency after SF. After the SF course in group 1, among patients with baseline $IgE \leq 500$ IU/L, the FEV_1 increase was 5 (3; 6.5)%, whereas in patients with $IgE > 500$ IU/L, it was 11 (8; 14)%. **Conclusion.** The use of CEA in patients with asthma exacerbation and a predominant allergic component provides additional improvement in bronchial patency. The inclusion of SF in comprehensive therapy is associated with the greatest improvement in FEV_1 in patients with baseline total IgE levels above 500 IU/L compared to other patients.

Key words: asthma, computerized electroacupuncture, acupuncture, sip-feeding.

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее широко распространенных респираторных заболеваний, частота встречаемости которого ежегодно возрастает [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи медикаментозного лечения обострений БА, сохраняется ряд нерешенных проблем, к которым, прежде всего, следует отнести развитие побочных нежелательных явлений от приема фармакологических средств и рефрактерность к терапии [3–6]. Одним из возможных путей снижения лекарственной нагрузки, без ущерба контролируемости заболевания, является применение лечебных вмешательств малой интенсивности, то есть вмешательств со слабой специфической активностью [7]. К лечебным вмешательствам малой интенсивности, относятся, в том числе, акупунктура и пероральное энтеральное питание (сипинговое питание; СП). В наших предыдущих работах показана эффективность применения компьютерной электроакупунктуры (КЭАП) в комплексном лечении пациентов с БА [8, 9], однако, данные об эффективности КЭАП в лечении обострения аллергической формы заболевания в доступной нам литературе отсутствуют. Несмотря на то, что к показаниям для применения СП относятся заболевания, сопровождающиеся нутритивной недостаточностью или риском её развития (например, неполная проходимость пищевода, желудка, переломы челюстей, истощение, саркопения и т.д.), есть данные о позитивном опыте применения СП в лечении обструктивных заболеваний легких [10]. Информация о дополнении СП в лечение обострения аллергической формы БА в доступных нам источниках не найдена. В данной статье представлен опыт применения гиперкалорической смеси «Эншур 2» у пациентов в период обострения БА.

Цель исследования: сравнение эффективности применения СП и КЭАП в комплексном лечении пациентов с обострением БА с преобладанием аллергического компонента.

Материалы и методы исследования

В проспективное открытое наблюдательное одноцентровое исследование было включено 60 пациентов БА с преобладанием аллергического компонента (J45.0), находящихся в фазе обострения, в условиях пульмонологического отделения ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» (за период с сентября 2023 г. по декабрь 2024 г.). Распределение пациентов по степени тяжести заболевания: легкая БА – 9 пациентов, средняя БА – 26 пациентов, тяжелая БА – 25 пациентов. Во всех случаях обострения БА были легкими или средней степени тяжести. Использовалась классификация обострений БА по степени тяжести, представленная в клинических рекомендациях «Бронхиальная астма», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации 23.06.2021 [11]. Среднее значение общего иммуноглобулина E (IgE) включенных пациентов до лечения – $536 \pm 58,8$ МЕ/мл. Пациенты были рандомизированы на три группы — 1, 2 и 3 (по 20 человек в каждой группе). Рандомизация проводилась с помощью генератора псевдослучайных чисел. Все пациенты получали стандартное медикаментозное лечение обострения БА – короткодействующие бета-2-агонисты, антихолинергические препараты, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды [11]. Пациенты группы 1 дополнительно получили курс СП со второго дня госпитализации; в группе 2 пациенты получили курс КЭАП со второго дня госпитализации; пациенты группы 3 получали только стандартное медикаментозное лечение. Средний возраст пациентов $47,2 \pm 2,0$ лет, мужчин было 23 (38%) человека, женщин – 37 (62%) человек. Средняя продолжительность БА $17,0 \pm 1,73$ лет. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности БА, степени тяжести БА и степени тяжести обострения.

У пациентов были определены коморбидные заболевания, характер сопутствующего лечения, исследованы основные параметры функции внешнего

дыхания: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ). Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» (протокол от 05.09.2023). Пациенты подтвердили своё добровольное участие в исследованиях подписанием информированного согласия.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз БА с преобладанием аллергического компонента; легкое или средней степени тяжести обострение БА; возможность правильного применения противоастматических препаратов.

Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, существенно влияющих на клиническое течение БА; ХОБЛ; курение; постоянная форма мерцательной аритмии, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, атриовентрикулярные блокады и другие состояния, представляющие значительный риск развития опасных для жизни нарушений ритма сердца; наличие имплантированного кардиостимулятора; тактильная гиперчувствительность, непереносимость электрического тока; опухоли; геморрагический синдром; острые инфекционные заболевания; хронические инфекционные заболевания в стадии обострения; резкое истощение; воспалительные процессы ушной раковины; беременность; острые воспалительные процессы опорно-двигательного аппарата; галактоземия, гиперчувствительность к компонентам питательной смеси «Эншур 2».

Курс СП состоял из 5 приемов 200 мл пищевой смеси «Эншур 2» (фирма Abbott, США), который пациенты выпивали маленькими глотками через коктейльную трубочку в течение часа. Состав смеси «Эншур 2»: вода, гидролизованный кукурузный крахмал, мальтодекстрин, изолят молочного белка, подсолнечное масло с высоким содержанием олеиновой кислоты, фруктоолигосахариды, соевое масло, сахароза, натрия казеинаты, минералы (магния хлорид, натрия цитрат, калия цитрат, калия гидрофосфат, магния сульфат, кальция карбонат, калия хлорид, железа сульфат, цинка сульфат, марганца сульфат, меди сульфат, натрия молибдат, хрома хлорид, калия йодид, натрия селенат), масло канولا, соевый лецитин, ароматизаторы (ваниль, клубника, банан), витамины (холина хлорид, аскорбиновая кислота, никотинамид, кальция пантотенат, пиридоксина гидрохлорид, тиамин гидрохлорид, рибофлавин, витамин А, пальмитат, фолиевая кислота, биотин, филлохинон, витамин Д3, цианокобаламин), таурин и L-карнитин. Процедуры СП проводились ежедневно в утренние часы по 1 сеансу в день.

Курс КЭАП состоял из пяти сеансов, проводимых ежедневно в утренние часы. Сеанс состоял из 5 циклов-повторов стимуляции. Параметры стимуляции во время сеансов не менялись. Для лечения методом КЭАП применяли «Комплекс аппаратно-программный для электропунктурной стимуляции КЭС-01-МИДА»

производства ЗАО МИДАУС, г. Ульяновск. Использовали аурикулярную схему акупунктурных точек, рекомендованную Я.С. Песиковым и С.Я. Рыбалко (2000) [12]. Исходные характеристики стимуляции биологически активных точек определяли в соответствии с рекомендациями Ф. Крамера [13].

Дизайн исследования предполагал 2 контрольные точки (КТ): КТ №1 – момент включения пациентов в исследование, КТ №2 – окончание курса СП в группе 1, окончание курса КЭАП в группе 2, через 5 дней от КТ №1 в группе 3. В каждой КТ проводили спирографию (спирограф Vitalograph ALPHA, Ирландия). Спирометрию проводили в соответствии с Методическими рекомендациями по спирометрии Российского респираторного общества, Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики и Российского научного медицинского общества терапевтов [14].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного пакета Statistica 10.0. Проверка на нормальность распределения выборок проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Количественные значения представлены в виде среднего (M) и стандартной ошибки среднего (SE) (при нормальном распределении), либо в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR): 25 перцентиль – 75 перцентиль (при распределении, отличном от нормального). Достоверность различий количественных непрерывных данных рассчитывали с применением непарного и парного t-критерия Стьюдента. При распределении данных, отличном от нормального распределения, 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 выборок. Статистическая значимость различия подтверждалась значениями $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлена динамика показателей спирографии – ОФВ₁ и ФЖЕЛ. В КТ №1 ОФВ₁ между группами наблюдения статистически значимо не различался. Значения ОФВ₁ в КТ №2 были достоверно выше исходного уровня (КТ №1) во всех группах наблюдения. Значения ОФВ₁ у пациентов, получивших курс КЭАП оказались достоверно выше таковых у пациентов, получивших стандартную фармакологическую терапию. ОФВ₁ в группе 1 после пяти процедур СП статистически не отличался от этого показателя в группе 3 ($p = 0,48$). Наибольший средний прирост ОФВ₁ между КТ №1 и №2 был зарегистрирован в группе пациентов, получавших КЭАП – $11,1 \pm 1,1\%$, что оказалось достоверно выше аналогичных показателей в группах 1 и 3. Прирост ОФВ₁ у пациентов, получивших курс СП был достоверно выше такового группы пациентов, получавших стандартную фармакологическую терапию; $p < 0,01$. Исходно ФЖЕЛ досто-

верно не отличалась между группами наблюдения. После курса СП в группе 1, курса КЭАП в группе 2 и пятидневного стандартного медикаментозного лечения в группе 3 ФЖЕЛ достоверно увеличился во всех группах наблюдения. Наибольшее значение показателя было зарегистрировано в группе 2, однако статистически значимые межгрупповые отличия в КТ №2 отсут-

ствовали. Наиболее высокий прирост ФЖЕЛ между КТ №1 и №2 был в группе пациентов, получавших КЭАП, что оказалось достоверно выше прироста ФЖЕЛ в группах 1 и 3. Прирост ФЖЕЛ в группе пациентов, получивших курс СП, был достоверно выше такового группы пациентов, получивших курс стандартной фармакотерапии.

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов, находившихся под наблюдением, (% от должных величин, $M \pm SE$)

КТ	Группа 1 (СП)	Группа 2 (КЭАП)	Группа 3 (стандартное лечение)	Значимость различий		
				$P_{1/2}$	$P_{2/3}$	$P_{1/3}$
Динамика ОФВ ₁						
1	70,1 ± 5,3	71,8 ± 3,5	70,5 ± 3,8	0,80	0,81	0,95
2	77,6 ± 4,8*	82,9 ± 3,1*	73,3 ± 3,5*	0,36	0,04	0,48
Прирост ОФВ ₁						
	7,4 ± 1,2	11,1 ± 1,1	2,8 ± 0,5	0,03	0,002	0,006
Динамика ФЖЕЛ						
1	83,1 ± 5,8	83,7 ± 5,2	82,8 ± 4,2	0,94	0,88	0,96
2	86,4 ± 5,3*	89,9 ± 4,8*	84,2 ± 3,9*	0,61	0,36	0,74
Прирост ФЖЕЛ						
	3,3 ± 0,6	6,2 ± 0,6	1,4 ± 0,5	0,008	0,001	0,03

Примечание: здесь и далее * – достоверное ($p < 0,05$) различие с исходным уровнем; $p_{1/2}$ – достоверность различий между группами 1 и 2; $p_{2/3}$ – достоверность различий между группами 2 и 3; $p_{1/3}$ – достоверность различий между группами 1 и 3.

Удовлетворительный клинический эффект акупунктуры в лечении БА с преобладанием аллергического компонента в данной работе согласуется с данными других исследований. Положительные примеры применения акупунктурных методов лечения при аллергической форме заболевания обобщены в работах Nurvati I. et al. (2020) [15] и Wang F.X. et al. (2024) [16]. В исследовании Kwon Y. et al. (2012) на экспериментальной модели, имитирующей БА у мышей, было показано, что применение электроакупунктуры снижает выраженность аллергического воспаления в сосудах и бронхах [17]. Зарубежные специалисты связывают лечебный эффект акупунктуры при БА с рядом механизмов, в частности, активно обсуждается снижение продукции интерлейкинов 4, 5, 11, 12 и 13, специфичных для Т2-эозинофильного воспаления [15], которое характерно для развития БА с преобладанием аллергического компонента [11]. Также рассматривались вопросы влияния акупунктуры на моделирование активности центральной нервной системы и активность воспалительных процессов [16]. Результаты исследования Brinkhaus B. et al. (2017) показали, что добавление к стандартному лечению аллергической формы БА сопровождается повышением качества

жизни пациентов [18].

В ходе выполнения работы нами было замечено, что у пациентов с исходным уровнем общего IgE более 500 МЕ/мл применение СП (группа 1) сопровождалось более выраженным улучшением клинического состояния, а именно, уменьшением выраженности одышки и чувства заложенности в груди, урежением кашля. Распределение больных по уровню иммуноглобулина было следующее. В группе 1 и 3 было по 8, в группе 2 – 10 пациентов с общим IgE >500 МЕ/мл. Соответственно с пациентов с общим IgE ≤500 МЕ/мл группе 1 и 3 было по 12, в группе 2 – 10 пациентов.

Анализ данных показал, что у пациентов группы 1 с уровнем исходного IgE >500 МЕ/мл прирост ОФВ₁ после курса СП оказался выше чем у пациентов с исходным уровнем IgE ≤500 МЕ/л – 11 (8; 14) против 5 (3; 6,5) соответственно ($p = 0,001$). Достоверных различий в значениях ОФВ₁, ФЖЕЛ, прироста ФЖЕЛ в группе 1 между пациентами с IgE >500 МЕ/мл и пациентами с IgE ≤500 МЕ/л зарегистрировано не было. В группах 2 и 3 также достоверные различия между пациентами с IgE >500 МЕ/мл и пациентами с IgE ≤500 МЕ/л не выявлялись (табл. 2).

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов, находившихся под наблюдением, с различным уровнем общего IgE (% от должных величин, Me (IQR))

Параметр	Пациенты с IgE >500 МЕ/л	Пациенты с IgE ≤500 МЕ/л	p
	Группа 1 (СП)		
ОФВ ₁ (КТ №1)	76 (60; 86,5)	77,5 (43; 86,5)	0,85
ОФВ ₁ (КТ №2)	86 (72; 97)*	81,5 (51; 90)*	0,24
Прирост ОФВ ₁	11 (8; 14)	5 (3; 6,5)	0,001
ФЖЕЛ (КТ №1)	84,5 (67,5; 99)	81 (69; 96)	0,79
ФЖЕЛ (КТ №2)	87 (72; 100)*	85 (72,5; 98,5)*	0,91
Прирост ФЖЕЛ	2,5 (1; 4,5)	3,5 (2; 5)	0,57
Группа 2 (КЭАП)			
ОФВ ₁ (КТ №1)	77 (63; 86)	65 (62; 84)	0,66
ОФВ ₁ (КТ №2)	93 (78; 97)*	78 (71; 91)*	0,18
Прирост ОФВ ₁	13 (8; 18)	9 (7; 12)	0,11
ФЖЕЛ (КТ №1)	93 (67; 104)	83 (68; 101)	0,77
ФЖЕЛ (КТ №2)	99 (76; 107)*	89 (75; 105)*	0,60
Прирост ФЖЕЛ	6 (3; 9)	6 (4; 7)	0,82
Группа 3 (стандартное лечение)			
ОФВ ₁ (КТ №1)	77,5 (50,5; 88)	75 (59; 83)	0,62
ОФВ ₁ (КТ №2)	78,5 (56; 88,5)*	78 (62,5; 85,5)*	0,85
Прирост ОФВ ₁	1 (1; 3,5)	3 (2; 5)	0,21
ФЖЕЛ (КТ №1)	81 (75,5; 101)	80 (66,5; 98)	0,85
ФЖЕЛ (КТ №2)	83 (77; 101,5)	82,5 (70; 100)*	0,73
Прирост ФЖЕЛ	2 (-0,5; 3,5)	0,5 (-1; 3,5)	0,85

Примечание: p – значимость межгрупповых различий.

Было проведено сравнение динамики ОФВ₁, ФЖЕЛ и приростов их значений среди пациентов с уровнем исходного общего IgE >500 МЕ/мл. Значения ОФВ₁ в КТ №2 оказались выше исходного уровня во всех группах наблюдения (табл. 3). В КТ №2 ОФВ₁ пациентов группы 2 был выше такового в группе 3. Среди пациентов с общим IgE >500 МЕ/мл приросты ОФВ₁ между КТ №1 и №2 в группе пациентов, получавших СП, статистически не отличались от прироста ОФВ₁ группы 2. Приросты ОФВ₁ в группах 1 и 2 оказались достоверно выше прироста данного показателя в группе 3. Динамика ФЖЕЛ у пациентов с IgE >500 МЕ/л в группах наблюдения была схожей с динамикой ОФВ₁. Отсутствие достоверных межгрупповых отличий в КТ №2 можно объяснить небольшим числом наблюдений. Максимальный прирост ФЖЕЛ среди пациентов с IgE >500 МЕ/л оказался в группе 2 – 6 (3; 9)%, что оказалось достоверно выше такового показателя в группах

1 и 3.

В доступных нам литературных источниках отсутствует информация о применении СП в лечении БА. В представленном исследовании включение СП в комплексное лечение обострения БА с преобладанием аллергического компонента способствовало улучшению бронхиальной проходимости, что подтверждалось дополнительным увеличением приростов ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Считаю, что результаты настоящей работы дают основание для дальнейшего изучения применения СП в лечении БА. В этом случае, одним из важных аспектов для анализа возможностей СП в терапии обострения БА будет являться вопрос о механизме лечебного действия СП. На мой взгляд, наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе благоприятного эффекта СП при обострении БА, является действие пребиотических компонентов в составе применяемой питательной смеси (фруктоолигосахаридов), которые

способствуют нормализации состава и активности кишечной микрофлоры [19]. Точные механизмы, лежащие в основе благоприятных эффектов пребиотиков на течение БА, остаются неясными и рассматриваются в основном с позиции их плейотропного действия. Коррекция кишечной микрофлоры, по данным различных авторов способствует уменьшению гиперреактивности бронхов, уменьшению содержания IgE на фоне ослабления аллергической реакции дыхательных путей, снижению риска атопической сенсibilизации [20]. Кроме того, имеются данные, что прием пробиотических средств сопровождается уменьшением у детей угрозы развития атопических реакций [21]. В обзоре Klepiewska P. et al. (2024) показано, что применение пробиотиков при БА способствует улучшению

показателей функции внешнего дыхания на фоне моделирования работы иммунной системы и уменьшения выраженности воспаления в бронхах [22]. В работе Wu Z. et al. (2022) на модели аллергической БА у мышей было продемонстрировано, что применение про- и пребиотических средств сопровождается модуляцией клеточных и гуморальных иммунных ответов, повышая толерантность к аллергическим воспалительным реакциям [23]. Выявленное в настоящем исследовании более значимый прирост ОФВ₁ после курса СП у пациентов с более высоким значением IgE, как минимум, не противоречит представленным выше тезисам о потенциально возможных механизмах лечебного действия пробиотических средств при БА.

Таблица 3

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов, находившихся под наблюдением, с общим IgE >500 МЕ/мл (% от должных величин, Ме (IQR))

КТ	Группа 1 (СП)	Группа 2 (КЭАП)	Группа 3 (стандартное лечение)	Значимость различий		
				P _{1/2}	P _{2/3}	P _{1/3}
Динамика ОФВ ₁						
1	76 (60; 86,5)	77 (63; 86)	77,5 (50,5; 88)	0,97	1,0	0,88
2	86 (72; 97)*	93 (78; 97)*	78,5 (56; 88,5)*	0,90	0,04	0,23
Прирост ОФВ ₁						
	11 (8; 14)	13 (8; 18)	1 (1; 3,5)	0,08	0,001	0,006
Динамика ФЖЕЛ						
1	84,5 (67,5; 99)	93 (67; 104)	81 (75,5; 101)	0,72	0,65	0,80
2	87 (72; 100)*	99 (76; 107)*	83 (77; 101,5)	0,88	0,88	0,80
Прирост ФЖЕЛ						
	2,5 (1; 4,5)	6 (3; 9)	2 (-0,5; 3,5)	0,08	0,009	0,38

Заключение

Включение пяти сеансов КЭАП в комплексное лечение больных БА с преобладанием аллергического компонента позволяет улучшить бронхиальную проходимость. Дополнительное улучшение бронхиальной проходимости от применения КЭАП в комплексной терапии обострений БА дает основания для дальнейшего изучения эффектов КЭАП. Прежде всего, такое исследование интересно как возможность снижения фармакологической нагрузки на пациента, влияние тестируемого вмешательства на продолжительность периода ремиссии БА, а также фармако-экономические аспекты методики.

Проведение курса СП, состоящего из пяти приемов 200 мл пищевого раствора «Эншур 2», значимо не влияет на показатели бронхиальной проходимости. Однако, применение СП среди пациентов с концентрацией общего IgE >500 МЕ/л в крови сопровождается более значимым приростом ОФВ₁, по сравнению с па-

циентами, у которых уровень общего IgE ≤500 МЕ/л. Для детального изучения эффектов СП в лечении БА у пациентов с высоким уровнем IgE требуется проведение исследований на более крупной выборке пациентов.

Выражение признательности

Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова (г. Санкт-Петербург) Евгению Степановичу Белозерову

Acknowledgments

The authors express their gratitude to Evgeny S. Belozеров, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of the S. M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg)

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Айсанов З.Р., Синопальников А.И., Фомина Д.С., Ненашева Н.М., Лещенко И.В., Зайкова-Хелимская И.В., Визель А.А., Демко И.В., Шапорова Н.Л., Шульженко Л.В., Шабанов Е.А. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов // *Терапевтический архив*. 2022. Т.94, №4. С.524–529. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201487>
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) // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2014. Т.58, №2. С.43–45. EDN: SCLJUT.
3. Ненашева Н.М. Тройная комбинация: новый подход к ингаляционной базисной терапии бронхиальной астмы // *Практическая аллергология*. 2021. №2. С.40–53. https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_40_53
4. Ли Е., Чжан В., Чен С., Пан Ч. Анализ медикаментозной терапии бронхиальной астмы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып.86. С.138–148. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-138-148>
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). URL: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
6. Солтанова Р.Я. Тяжелая, неконтролируемая бронхиальная астма: современные средства биологической терапии // *Российский педиатрический журнал*. 2023. Т.23, №1. С.46. EDN: DYCXYI.
7. Песков А.Б. Доказательные подходы к применению «малых воздействий» в клинике внутренних болезней: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ульяновск, 2005. 35 с.
8. Хохлов М.П., Песков А.Б., Голубцова Т.С., Керова И.Р., Прибылова С.А., Юдина Е.Е. Компьютерная электроакупунктура в лечении пациентов, страдающих бронхиальной астмой: влияние на клинические параметры и поиск предикторов эффективности // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. №3. С.126. <https://doi.org/10.17513/spno.31803>
9. Голубцова Т.С., Юдина Е.Е., Прибылова С.А., Керова И.Р., Песков А.Б., Волков М.А., Хохлов М.П., Костишко Б.М. Предикторы эффективности компьютерной электроакупунктуры в лечении бронхиальной астмы // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022. №3. С.23–34. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-3-23-34>
10. Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине // *Современная онкология*. 2019. Т.21, №4. С.35–44. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.4.190702>
11. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. М., 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2
12. Песиков Я.С., Рыбалко С.Я. Атлас клинической аурикулотерапии. М.: Медицина, 2000. 254 с. ISBN: 5-225-04568-5.
13. Крамер Ф. Учебник по электроакупунктуре: в 2-х томах. М.: Центр интеллектуальных медицинских систем «ИМЕДИС», 1995. Т.2. 464 с. ISBN: 5-87359-005-2.
14. Каменева М. Ю., Кирюхина Л. Д., Стручков П. В. Обновленные отечественные рекомендации по спирометрии. Часть 1. Правила проведения исследования и критерии его качества // *Медицинский алфавит*. 2023. №22. С.7–18. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-22-7-18>
15. Nurwati I., Muthmainah M., Huda K.N. Acupuncture for asthma: its potential significance in clinical practice // *Med. Acupunct*. 2020. Vol.32, №5. P.272–279. <https://doi.org/10.1089/acu.2020.1443>
16. Wang F.X., Jin L.W. Research on the mechanism and application of acupuncture therapy for asthma: a review // *J. Asthma Allergy*. 2024. Vol.17. P.495–516. <https://doi.org/10.2147/JAA.S462262>
17. Kwon Y., Sohn S.H., Lee G., Kim Y., Lee H., Shin M., Bae H. Electroacupuncture attenuates ovalbumin-induced allergic asthma via modulating CD4(+), CD25(+) regulatory T cells // *Evid. Based Complement Alternat. Med*. 2012. Vol.12. Article number:647308. <https://doi.org/10.1155/2012/647308>
18. Brinkhaus B., Roll S., Jena S., Icke K., Adam D., Binting S., Lotz F., Willich S.N., Witt C.M. Acupuncture in patients with allergic asthma: a randomized pragmatic trial // *J. Altern. Complement Med*. 2017. Vol.23, №4. P.268–277. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0357>
19. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S.J., Berenjian A., Ghasemi Y. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications // *Foods*. 2019. Vol.8, №3. Article number:92. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>
20. Поцхверашвили Н.Д., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т. Роль микробиоты кишечника в патогенезе бронхиальной астмы // *Молекулярная медицина*. 2022. Т.20, №3. С.11–19. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-03-02>
21. Cabana M., McKean M., Caughey A., Fong L., Lynch L., Wong A., Leong R., Boushey H., Hiltonn J. Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: a randomized controlled trial // *Pediatrics*. 2017. Vol.140, №3.

e20163000. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3000>

22. Kleniewska P., Pawliczak R. The link between dysbiosis, inflammation, oxidative stress, and asthma – The role of probiotics, prebiotics, and antioxidants // *Nutrients*. 2024. Vol.17, №1. Article number:16. <https://doi.org/10.3390/nu17010016>

23. Wu Z., Mehrabi Nasab E., Arora P., Athari S.S. Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced of allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF-kB signaling pathway // *J. Transl. Med.* 2022. Vol.20, №1. Article number:130. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03337-3>

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Emelyanov A.V., Aisanov Z.R., Sinopalnikov A.I., Fomina D.S., Nenasheva N.M., Leshchenko I.V., Zaykova-Khelimskaya I.V., Vizel A.A., Demko I.V., Shaporova N.L., Shulzhenko L.V., Shabanov E.A. [Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board]. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 94(4):524–529 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201487>

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. Nenasheva N.M. [Triple combination: a new approach to inhalation basic therapy of bronchial asthma]. *Prakticheskaya Pediatriya = Practical Allergology* 2021; 2:40–53 (in Russian). https://doi.org/10.46393/2712-9667_2021_2_40_53

4. Li Y., Zhang W., Chen X., Pang Ch. [Analysis of drug therapy for bronchial asthma]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 86:138–148 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-86-138-148>

5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>

6. Soltanova R.Y. [Severe, uncontrolled bronchial asthma: modern means of biological therapy]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal = Russian Pediatric Journal* 2023; 23(1):46 (in Russian).

7. Peskov A.B. [Evidence-based approaches to the use of «low impact» interventions in internal medicine: abstract of Doctor's degree dissertation thesis]. Ulyanovsk; 2005 (in Russian).

8. Khokhlov M.P., Peskov A.B., Golubtsova T.S., Kerova I.R., Pribylova S.A., Yudina E.E. [Computer electroacupuncture in the treatment of patients with bronchial asthma: influence on clinical parameters and search for predictors of efficiency]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2022; 3:126 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.31803>

9. Golubtsova T.S., Yudina E.E., Pribylova S.A., Kerova I.R., Peskov A.B., Volkov M.A., Khokhlov M.P., Kostishko B.M. [Predictors of computerized electroacupuncture efficacy in bronchial asthma treatment]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal* 2022; 3:23–34 (in Russian). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2022-3-23-34>

10. Shestopalov A.E., Dmitriev A.V. [Sip feeding as a type of nutritional and metabolic support in clinical medicine]. *Journal of Modern oncology* 2019; 21(4):35–44 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.4.190702>

11. [Bronchial asthma. Clinical guidelines]. Moscow; 2021 (in Russian). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359_2

12. Pesikov Y.S., Rybalko S.Y. [Atlas of clinical auriculotherapy]. Moscow: Meditsina; 2000 (in Russian). ISBN: 5-225-04568-5.

13. Kramer F. [Electroacupuncture Textbook (Vol.2).] Moscow: Tsentr intellektual'nykh meditsinskikh sistem «IME-DIS»; 1995 (in Russian). ISBN: 5-87359-005-2.

14. Kameneva M.Yu., Kiryukhina L.D., Struchkov P.V. [Updated national guidelines for spirometry. Part 1. Test rules and quality criterias]. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2023; 22:7–18 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-22-7-18>

15. Nurwati I., Muthmainah M., Huda K.N. Acupuncture for asthma: its potential significance in clinical practice. *Med. Acupunct.* 2020; 32(5): 272–279. <https://doi.org/10.1089/acu.2020.1443>

16. Wang F.X., Jin L.W. Research on the mechanism and application of acupuncture therapy for asthma: a review. *J. Asthma Allergy*. 2024; 17:495–516. <https://doi.org/10.2147/JAA.S462262>

17. Kwon Y., Sohn S.H., Lee G., Kim Y., Lee H., Shin M., Bae H. Electroacupuncture attenuates ovalbumin-induced allergic asthma via modulating CD4(+), CD25(+) regulatory T cells. *Evid. Based Complement Altern. Med.* 2012; 2012:647308. <https://doi.org/10.1155/2012/647308>

18. Brinkhaus B., Roll S., Jena S., Icke K., Adam D., Binting S., Lotz F., Willich S.N., Witt C.M. Acupuncture in patients with allergic asthma: a randomized pragmatic trial. *J. Altern. Complement Med.* 2017. 23(4):268–277. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0357>

19. Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S.J., Berenjian A., Gha-

semi Y. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods* 2019; 8(3):92. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>

20. Potshkverashvili N.D., Zolnikova O.Y., Ivashkin V.T. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of bronchial asthma. *Molecular Medicine* 2022; 20(3):11–19. <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-03-02>

21. Cabana M., McKean M., Caughey A., Fong L., Lynch L., Wong A., Leong R., Boushey H., Hilton J. Early probiotic supplementation for eczema and asthma prevention: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2017; 140(3):e20163000. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3000>

22. Kleniewska P., Pawliczak R. The link between dysbiosis, inflammation, oxidative stress, and asthma – The role of probiotics, prebiotics, and antioxidants. *Nutrients* 2024; 17(1):16. <https://doi.org/10.3390/nu17010016>

23. Wu Z., Mehrabi Nasab E., Arora P., Athari S.S. Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced of allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *J. Transl. Med.* 2022; 20(1):130. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03337-3>

Информация об авторах:

Михаил Павлович Хохлов, канд. мед. наук, доцент кафедры последипломного образования и семейной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»; e-mail: mikhokhlov@yandex.ru

Author information:

Mikhail P. Khokhlov, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University; e-mail: mikhokhlov@yandex.ru

Поступила 11.02.2025
Принята к печати 24.03.2025

Received February 11, 2025
Accepted March 24, 2025

УДК 616.155.194.125:616-074

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-133-140

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ МАЛОЙ БЕТА-ТАЛАССЕМИИ, ДЛИТЕЛЬНО
ПРОТЕКАВШЕЙ ПОД МАСКОЙ «ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ»**

В.В.Войцеховский¹, А.А.Мустафаева², С.А.Артымук¹, С.П.Алатарцева¹, Н.А.Богачев¹

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

²Общество с Ограниченной Ответственностью «КЛИНИКА МЕДЛАЙН-ПРЕМЬЕР», 675000, г. Благовещенск, ул. Ленина, 130

РЕЗЮМЕ. За прошедшие десятилетия активно меняющаяся демография сделала проблему талассемии актуальной в областях, для которых это заболевание ранее было несвойственно. **Цель.** Демонстрация редкого в России заболевания – малой бета-талассемии. **Материалы и методы.** Приведены два клинических наблюдения малой бета-талассемии, длительно протекавшей под маской «железодефицитной анемии», у пациентов, относящих себя к русской национальности. **Результаты.** В обоих наблюдениях имела место гипохромная, микроцитарная анемия легкой степени. Исходно анемия ошибочно была расценена как «железодефицитная», что привело к необоснованному назначению ферротерапии и развитию перегрузки железом. Определение высокого уровня ферритина позволило исключить дефицит железа. В результате проведенных электрофореза гемоглобина и генетических исследований была верифицирована малая бета-талассемия. В дальнейшем при проведении этих обследований такой же диагноз был выставлен другим родственникам пациентов. **Заключение.** Талассемия редко, но может регистрироваться в русской популяции, вследствие интенсивных миграционных процессов и большого притока мутаций. Малая талассемия по клиническому анализу крови неотличима от железодефицитной анемии. Анализ фракционного состава гемоглобина является предварительным методом диагностики бета-талассемии, подтверждение и уточнение диагноза происходит путем молекулярно-генетического исследования гена *HBB*. Авторы считают, что своевременная диагностика носительства поможет избежать диагностических ошибок и избавит от назначения ненужных лечебных препаратов и развития осложнений.

Ключевые слова: малая бета-талассемия.

**CLINICAL OBSERVATIONS OF BETA-THALASSEMIA MINOR LONG
MISDIAGNOSED AS IRON DEFICIENCY ANEMIA**

V.V.Voitsekovsky¹, A.A.Mustafayeva², S.A.Artyumuk¹, S.P.Alatartseva¹, N.A.Bogachev¹

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

²Medline-Premier Clinic, 130 Lenina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Over the past decades, rapidly changing demographic patterns have made thalassemia a relevant clinical issue in regions where this disease was previously uncommon. **Aim.** To present clinical cases of the rare for Russia condition, beta-thalassemia minor. **Materials and methods.** Two clinical observations of beta-thalassemia minor that had long been masked as iron deficiency anemia are described in patients who self-identify as ethnically Russian. **Results.** Both cases featured mild hypochromic, microcytic anemia. The anemia was initially misclassified as iron defi-

Контактная информация

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc. (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: voiceh-67@mail.ru

Для цитирования:

Войцеховский В.В., Мустафаева А.А., Артымук С.А., Алатарцева С.П., Богачев Н.А. Клинические наблюдения малой бета-талассемии, длительно протекавшей под маской «железодефицитной анемии» // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.133–140. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-133-140

For citation:

Voytsekhovskiy V.V., Mustafayeva A.A., Artyumuk S.A., Alatartseva S.P., Bogachev N.A. Clinical observations of beta-thalassemia minor long misdiagnosed as iron deficiency anemia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):133–140 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-133-140

ciency, leading to unwarranted iron therapy and subsequent iron overload. Detection of elevated ferritin levels ruled out true iron deficiency. Hemoglobin electrophoresis and molecular genetic testing subsequently confirmed beta-thalassemia minor. When these examinations were extended to relatives, several family members were found to carry the same diagnosis. **Conclusion.** Although uncommon, thalassemia can occur in the Russian population owing to intensive migration and the influx of mutations. Beta-thalassemia minor is indistinguishable from iron deficiency anemia on routine complete blood count alone. Fractional hemoglobin analysis is a preliminary diagnostic tool for beta-thalassemia, while definitive confirmation and genotypic clarification require molecular genetic testing of the *HBB* gene. Timely identification of carriers can prevent diagnostic errors, avoid unnecessary drug therapy, and reduce the risk of complications.

Key words: beta-thalassemia minor.

Гипохромные микроцитарные анемии широко распространены в клинической практике. Более 90% из них составляют железодефицитные анемии (ЖДА) – болезни, при которых снижается содержание железа в сыворотке крови и депо (печени, селезенке, костном мозге), в результате чего нарушается образование гемоглобина, а в дальнейшем и эритроцитов, возникают гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях [1]. В большинстве случаев ЖДА страдают женщины детородного периода, причинами чего являются обильные менструации, беременность, роды (особенно повторные) и лактация. При диагностике ЖДА у мужчин и женщин не детородного возраста необходим тщательный поиск источника хронической кровопотери, в первую очередь из желудочно-кишечного тракта [2]. Клиника ЖДА складывается из анемического и сидеропенического синдромов. В клиническом анализе крови при ЖДА отмечается снижение уровней гемоглобина, гематокрита, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСН и МСНС), среднего объема эритроцитов (MCV) определяемых на современных гематологических анализаторах. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями всем пациентам с подозрением на ЖДА для верификации наличия абсолютного дефицита микроэлемента необходимо исследовать сывороточные показатели его обмена – уровни железа, ферритина, трансферрина, а также общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и насыщения трансферрина железом (НТЖ) [3]. Недоучет и/или невыполнение исследования сывороточных показателей обмена железа может приводить к диагностическим ошибкам, необоснованному назначению препаратов железа, которые, пациенты будут принимать длительно и безрезультатно. Длительная ферротерапия в таком случае приведет к развитию синдрома перегрузки железом. В клинической практике в ряде случаев возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики между ЖДА и анемией хронических заболеваний (АХЗ) – анемии хронического воспаления, когда железо блокируется макрофагами в очаге воспаления. Микроцитарной и гипохромной может быть анемия и при ряде наследственных гемолитических анемий (НГА).

Наиболее часто микроцитарная и гипохромная анемии являются характерным морфологическим признаком бета-талассемии [3]. Талассемии – группа

наследственных заболеваний, развившихся в результате нарушения соотношения альфа или бета-цепей глобина. Это генетическое заболевание, возникает при повреждении генов гемоглобина. В случае недостаточного образования альфа-глобиновых цепей развивается альфа-талассемия, при недостаточном синтезе бета-глобиновых цепей развивается бета-талассемия [4–6]. У здорового человека за образование альфа-глобиновых цепей отвечают четыре альфа-глобиновых гена по два на каждой 16-й хромосоме. В случае потери одного альфа-глобинового гена имеет место бессимптомная форма альфа-талассемии [4–6]. При потере двух альфа-глобиновых генов будет иметь место легкое течение альфа-талассемии (альфа-талассемия с минимальными проявлениями). Отсутствие функции трех альфа-глобиновых генов проявляется клинически выраженными изменениями, эта форма называется гемоглобинопатия H [4, 5, 6]. Отсутствие функции всех четырех альфа-глобиновых генов сопряжено с внутриутробной гибелью или преждевременным рождением ребенка с анемической водянкой плода [7].

Бета-глобины кодируются соответствующим геном (*HBB*), локализованным на 11-й хромосоме (β/β). Для нормального образования молекулы гемоглобина необходима работа двух бета-глобиновых генов (β/β). Нарушение работы гена может быть незначительным, т.е. количество образующейся бета-глобиновой цепи незначительно меньше нормы (β^{++}), существенным (количество образующейся бета-глобиновой цепи существенно меньше нормы (β^{+}) или полное отсутствие функции гена (синтез бета-глобиновой цепи не возможен (β^0)). Если у человека поврежден только один бета-глобиновый ген, то, как правило, бета-талассемия протекает легко (малая форма или здоровый носитель). Повреждение обоих генов приводит к тяжелому течению бета-талассемии – промежуточной и большой формам заболевания [4–7].

Бета-талассемия подразделяется на следующие формы. Большая форма бета-талассемии (анемия Кули), проявляется тяжелой анемией на первом-втором году жизни, при этом рано появляется необходимость проведения переливаний донорских эритроцитов, как правило, каждые 2–4 недели. Отсутствие лечения тяжелой анемии приводит к ранней смертности в возрасте 3–12 лет [4, 7].

Промежуточная форма бета-талассемии, развивается в результате наличия генетических повреждений

двух генов *HBB*, при комбинации талассемического повреждения одного гена *HBB* с аномальным гемоглобином (Hb) (например, HbE) или при повреждении двух генов *HBB* с нарушением работы альфа-глобиновых генов, или в случае появления аномального HbE. Пациенты с промежуточной формой бета-талассемии также нуждаются в регулярных гемотрансфузиях, но реже чем пациенты с тяжелой формой. [7, 8].

В лечении тяжелой и промежуточной форм используются: переливание эритроцитарной массы от индивидуально подобранного донора, хелаторная терапия (направленная на ликвидацию избытка железа в организме человека вследствие разрушения эритроцитов и частых гемотрансфузий), спленэктомия (при значительных размерах селезенки), цитостатическая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и периферической крови (при тяжелой форме) [4, 7, 8].

Легкая субклиническая форма бета-талассемии (малая талассемия), протекает с легкой микроцитарной, гипохромной анемией, которая часто расценивается как «железодефицитная», если не было выполнено исследование показателей, отражающих обмен железа в сыворотке крови. Пациенты с этой формой заболевания в гемотрансфузиях не нуждаются. Продолжительность жизни таких пациентов такая же, как и в популяции. Следует подчеркнуть, что по клиническому анализу крови отличить малую талассемию от ЖДА невозможно. Показатели МСН, МСНС и МСV у таких больных будут снижены, как и при ЖДА, и, если нет информации о вышеуказанных сывороточных показателях метаболизма железа, анемия будет ошибочно расценена как «железодефицитная» и назначена ферротерапия, которая приведет к ускоренному развитию тканевой перегрузки железом [3]. Необходимо иметь в виду, что при малой талассемии показатели билирубина и ретикулоцитов, а также размеры селезенки (характерные признаки гемолиза), могут находиться в пределах нормы, что также затруднит диагностику. Отсутствие клинических проявлений сидеропенического синдрома, повышенные показатели ферритина, сывороточного железа и НТЖ, снижение ОЖСС позволяют исключить дефицит железа.

При диагностике талассемии следует учитывать этническую принадлежность больного. В так называемый «талассемический пояс» входят страны и народы Средиземноморья, Ближнего Востока, Кавказа, Центральной Азии, Индии и Китая, где эта патология весьма распространена [9]. В России талассемия является орфанным заболеванием. Исключением является относительно небольшой северокавказский регион. Однако миграционные процессы последнего времени увеличили встречаемость различных вариантов талассемии в России [10]. Если обследуемый пациент по национальности армянин, азербайджанец, представитель народов Средней Азии или россиянин, имеющий тюркское происхождение, при наличии ги-

похромной, микроцитарной анемии у врача может возникнуть подозрение на малую талассемию, так как это заболевание ассоциируется с данными этносами. В тоже время бытует мнение, что у лиц «славянской национальности» талассемии не бывает, что, конечно же, не верно, вследствие большого количества мутаций, у людей, относящих себя к русской популяции. Л.Н. Гумилев характеризовал «возникновение нового этноса – русских – на основании слияния славян, татар, литовцев, фино-угорских народов» [11]. В 21 веке приток мутаций у относящих себя к русской популяции стал гораздо больше [12, 13]. Среди русских частота гена бета-талассемии в гетерозиготном состоянии составляет примерно 1% [12]. Талассемия традиционно встречается чаще в Ставропольском и Краснодарском краях, вследствие частых браков их жителей с народами Северного Кавказа, но и в других регионах страны такие случаи регистрируются тоже, о чем будет доложено в клинических наблюдениях.

С целью диагностики талассемии используют исследование фракций гемоглобина методом капиллярного электрофореза или высокоэффективной жидкостной хроматографии, при наличии талассемии будут изменены пропорции нормальных фракций гемоглобина или выявлен аномальный гемоглобин. Однако, данный скрининговый метод на заболевания из группы расстройств гемоглобина, вызванных мутациями в *HBB* гене, не позволяет диагностировать конкретное заболевание. Окончательно верифицировать диагноз талассемии может молекулярно-генетическое исследование. [13, 14]. С его помощью выявляется конкретная абберация, приведшая к патологическому состоянию, и определяется ее статус (гетерозиготная, гомозиготная). Характерным признаком бета-талассемии является изменение соотношения HbA, HbA2 и HbF, отражающее снижение продукции бета-цепей и компенсаторное увеличение синтеза δ -цепей и/или γ -цепей. Обычно при бета-талассемии наблюдается умеренное повышение HbA2 (3,5–7,0%) или сочетанное повышение HbA2 и HbF [12–14].

С целью дифференциальной диагностики между ЖДА, АХЗ и НГА сопровождающимися перегрузкой железом следует использовать следующие критерии: 1) содержание сывороточного железа – снижено при ЖДА и АХЗ, повышено при НГА; 2) ОЖСС – повышена при ЖДА, в норме при АХЗ и снижена при НГА; 3) уровень трансферрина – повышен при ЖДА, снижен при АХЗ и НГА; 4) уровень НТЖ – снижен при ЖДА, в норме или снижен при АХЗ, повышен при НГА; 5) уровень ферритина сыворотки – снижен при ЖДА, в норме или повышен при АХЗ, повышен при НГА [3, 15]. При проведении данных исследований может сложиться предварительное впечатление о диагнозе, после чего будут назначены специфические тесты для его точной верификации.

Для установления варианта НГА недостаточно аппаратного определения клинического анализа крови,

крайне важен анализ мазка периферической крови опытным врачом-лаборантом, так как эритроциты могут иметь морфологические изменения, определяемые только специалистом.

В качестве примеров сложной диагностики малой бета-талассемии, длительно протекавшей под маской «железодефицитной анемии», приводим несколько клинических случаев из личной практики авторов.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка С. 1995 г.р. Жалоб не предъявляла, чувствовала себя удовлетворительно.

Анамнез заболевания. С детского возраста в анализах крови постоянно имело место снижение гемоглобина до 87–100 г/л. Периодически уровень гемоглобина повышался до 110 г/л. При беременности (2017 г.) уровень гемоглобина снижался до 65 г/л, проводились трансфузии эритроцитарной массы. Постоянно принимала таблетированные препараты железа, без эффекта. В январе 2024 г впервые по рекомендации участкового терапевта были исследованы содержание ферритина и сывороточного железа. Уровень показателя железа сыворотки находился в пределах референсных значений – 13,14 мкмоль/л (6–26 мкм/л). Концентрация ферритина оказалась повышена до 325–450 мкг/л (референсные значения у женщин – 12–150 мкг/л). Пациентка была направлена к гематологу.

Анамнез жизни. Наследственность. Со слов пациентки, у мамы (60 лет) также с детского возраста отмечалась «железодефицитная» анемия легкой степени, рефрактерная к терапии препаратами железа. У детей (7 лет, двойняшки) с рождения была выявлена анемия легкой степени (с концентрацией гемоглобина в пределах 100–112 г/л), «плохо купируемая препаратами железа». До 2024 г., какой-то информации об уровне сывороточного железа и ферритина у мамы пациентки и ее детей нет. Считает себя русской по национальности. Отрицает наличие родственников из регионов «талассемического пояса», со слов пациентки «все славяне».

На приеме у врача-гематолога. Объективный статус. Самочувствие было удовлетворительное. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожный покров и видимые слизистые оболочки бледные, чистые, обычной влажности и окраски. В легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление – 120 и 80 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 70 в минуту. Печень и селезенка не были увеличены (пальпаторно и при ультразвуковом исследовании).

Клинический анализ крови: гемоглобин – 89 г/л (референсные значения у женщин 120–140 г/л), эритроциты – $4,48 \times 10^{12}$ /л (референсные значения у женщин $3,7\text{--}4,7 \times 10^{12}$ /л), цветовой показатель – 0,6 (референсные значения 0,85–1,05), гематокрит 28,8% (референсные значения у женщин 36,1–44,3%), MCV – 64,2 фл (референсные значения 80–100 фл), MCH – 19,9 пг (ре-

ференсные значения 27–35 пг), MCHC – 309 г/л (референсные значения 310–360 г/л), тромбоциты – 310×10^9 /л (референсные значения $150\text{--}400 \times 10^9$ /л), лейкоциты – $7,92 \times 10^9$ /л (референсные значения $4,0\text{--}9,0 \times 10^9$ /л), сегментоядерные – 50% (референсные значения 45–70%), эозинофилы – 2% (референсные значения 0–5%), базофилы – 1% (референсные значения 0–1%), лимфоциты – 37% (референсные значения 18–40%), моноциты – 10% (референсные значения 3–11%), СОЭ – 4 мм/час (по методу Панченкова у женщин – 2–15 мм/ч).

Показатели, отражающие обмен железа в сыворотке крови: сывороточное железо 13,14 мкмоль/л (референсные значения 9–30,4 мкм/л), трансферрин 1,73 г/л (референсные значения 2,5–3,8 г/л), ОЖСС – 37,3 мкмоль/л (референсные значения 44,8–76,3 мкмоль/л), процент насыщения трансферрина – 32,5% (референсные значения 15–50%), ферритин – 325 мкг/л (референсные значения у женщин 12–150 мкг/л).

Биохимический анализ крови (биохимический анализатор): аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 12 Ед/л (референсные значения менее 31 Ед/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 17 Ед/л (референсные значения менее 31 Ед/л), билирубин общий – 16,5 мкмоль/л (референсные значения 3–20,5 мкмоль/л), билирубин прямой – 5,6 мкмоль/л (референсные значения менее 8,6 мкмоль/л), билирубин не прямой – 10,9 мкмоль/л (референсные значения менее 19 мкмоль/л), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – 21 Ед/л (референсные значения менее 32 Ед/л), глюкоза – 5,0 ммоль/л (референсные значения 4,1–6,0 ммоль/л), креатинин – 46 мкмоль/л (референсные значения 49–90 мкмоль/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 161 Ед/л (референсные значения 135–220 Ед/л), мочевины – 4,5 ммоль/л (референсные значения 2,1–7,1 ммоль/л), общий белок – 73 г/л (референсные значения 64–83 г/л), фосфатаза щелочная – 34 Ед/л (референсные значения 40–150 Ед/л).

Так как пациентка считает себя русской по национальности, на первом этапе диагностического поиска не была учтена возможность наличия у нее талассемии. Исключали другие варианты гемолитических анемий. Для определения иммунного характера гемолиза были проведены прямая проба Кумбса и тест Хема, показавшие отрицательные результаты. При исследовании мочи свободный гемоглобин и гемосидерин не были обнаружены. Морфологический анализ эритроцитов в мазке крови выявил наличие гипохромии, анизоцитоза в сторону микроцитоза. Содержание глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов было в пределах нормы – 8,1 ед/г Hb (референсные значения 7,5–14,1 ед/г Hb).

Поскольку другие варианты анемии были исключены, было принято решение о проведении электрофореза гемоглобина и генетических исследований с целью диагностики талассемии. Капиллярный электрофорез гемоглобина показал следующие значения фракционного состава гемоглобина: HbA составил 94,4%

(референсные значения 96,5–100%), HbA2 – 5,6% (референсные значения менее 3,5%), гемоглобин F – 0% (референсные значения менее 2%) Однако, данный скрининговый метод на заболевания из группы расстройств гемоглобина, вызванных мутациями в *HBB* гене, не позволяет диагностировать конкретное заболевание, в отличие от молекулярно-генетической методики. В этой связи, было проведено исследование «*Диагностика бета-талассемии и гемоглобинопатий*» для определения мутации в гене *HBB*. В результате был обнаружен гетерозиготный вариант: абберация с.316-197C>T (rs34451549). Данный патогенный вариант характерен для бета-талассемии.

В связи с дефицитом фолиевой кислоты у больных с НГА, пациентке был назначен фолацин 5 мг по 1 таблетке в сутки ежедневно в течение трех недель, через каждые три месяца. В другой терапии – не нуждалась.

В дальнейшем были обследованы мама и обе дочери этой пациентки, у всех был обнаружен тот же самый патогенный вариант в гене *HBB*: гетерозиготный вариант с.316-197C>T (rs34451549).

Клиническое наблюдение № 2

Пациент И. 1960 г.р. Жалоб не предъявлял.

Анамнез заболевания. Со слов пациента анемия в анализах крови отмечалась с 18-летнего возраста. Гемоглобин был в пределах 100–112 г/л. Постоянно курсами принимал препараты железа, но уровень гемоглобина более 112 г/л не повышался. В 2024 г. при проведении обследования перед оперативным вмешательством по поводу паховой грыжи, в связи с низким содержанием гемоглобина, по рекомендации участкового терапевта впервые был исследован уровень ферритина, который оказался значительно повышен – 948 мкг/л (для мужчин референсные значения – 20–250 мкг/л), в связи с чем, был направлен к гематологу.

Анамнез жизни. Окончил военное училище. Служил по специальности. Считает себя русским по национальности. Отрицает наличие родственников из регионов «талассемического пояса». Пациенту не известно об изменениях в анализах крови у своих родственников, в том числе у родителей и детей.

На приеме у врача-гематолога. Объективный статус. Состояние удовлетворительное. Периферические лимфоузлы не были увеличены. Кожный покров и видимые слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски. В легких везикулярное дыхание, хрипы не выслушивались. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление – 140 и 100 мм рт. ст. Печень и селезенка не были увеличены (пальпаторно и при ультразвуковом исследовании).

Клинический анализ крови: эритроциты – $5,42 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 111 г/л, гематокрит – 36,2%, MCV – 66,8 фл., MCH – 20,6 пг, MCHC – 308 г/л, тромбоциты – 218×10^9 /л, лейкоциты – $4,58 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы – 56%, лимфоциты – 35%, моноциты – 7%, эозинофилы – 2%, СОЭ – 3 мм/час, ретикуло-

циты – 22%.

Сывороточные показатели обмена железа: ферритин – 948 мкг/л, железо сыворотки – 26,7 мкмоль/л, ОЖСС – 39 мкмоль/л.

Биохимический анализ крови (биохимический анализатор): ЛДГ – 151 Ед/л, общий белок – 68 г/л, СРБ – 0,3 мг/л (референсные значения менее 5 мг/л), витамин В12 – 959 пг/мл (референсные значения 187–883 пг/мл), клубочковая фильтрация – 104 мл/мин/1,7м² (референсные значения более 60 мл/мин/1,7м²), билирубин общий – 33,07 мкмоль/л, билирубин прямой – 4,48 мкмоль/л, билирубин не прямой – 28,59 мкмоль/л, АЛТ – 13,1 г/л, АСТ – 17,1 г/л, мочевины – 6,23 ммоль/л, креатинин – 69,4 мкмоль/л.

Капиллярный электрофорез показал следующие значения фракционного состава гемоглобина: HbA – 95,0%, HbA2 – 5,0%, HbF – 0%.

В этой связи, было проведено исследование «*Диагностика бета-талассемии и гемоглобинопатий*» для определения мутации в гене *HBB*. В результате был обнаружен гетерозиготный вариант: абберация с.316-197C>T (rs34451549). Данный патогенный вариант характерен для бета-талассемии.

Было решено обследовать детей пациента на наличие у них малой бета-талассемии

Обсуждение

Приведенные два клинических наблюдения малой β-талассемии у взрослых пациентов, свидетельствуют о трудности диагностики данной патологии на большей части России. Врачи проинформированы о том, что данное заболевание встречается у населения Кавказского и Среднеазиатского регионов, а также у граждан России тюркского происхождения, поэтому при появлении такого пациента с гипохромной, микроцитарной анемией, талассемия будет включена в программу дифференциальной диагностики. Среди русских частота гена бета-талассемии в гетерозиготном состоянии составляет примерно 1% [12], и о наличии этого заболевания у них часто думают в последнюю очередь. Однако миграционные процессы становятся все более интенсивными и вносят существенные изменения в распределение наследственных заболеваний. Для России характерно усиление центростремительной миграции как ближней, так и из-за рубежа. Таким образом, встречаемость талассемии увеличивается за счет притока мигрантов, как с Северного Кавказа, так и из зарубежных стран с высокой встречаемостью талассемии.

Другая причина трудности диагностики малой талассемии – это отсутствие характерных для гемолиза симптомов болезни. В первом клиническом случае у пациентки показатели ретикулоцитов и билирубина были в пределах референсных величин, спленомегалия отсутствовала. Во втором клиническом случае у пациента размеры селезенки были в пределах нормы, но имели место незначительное повышение уровня рети-

кулоцитов и непрямого билирубина, которые своевременно не были учтены и диагноз был верифицирован только на 7 десятилетия жизни.

И третья причина запоздалой диагностики – это отсутствие возможности проведения анализа фракций гемоглобина методом электрофореза и генетических исследований в большинстве регионов России до последнего времени. Ранее таких пациентов для верификации талассемии направляли в Федеральные центры. Последние несколько лет подтверждение этого диагноза в Амурской области стала возможной благодаря сети частных лабораторий.

Следует отметить, что в обоих случаях не были выполнены показатели, отражающие обмен железа в сыворотке крови, что привело к необоснованному длительному назначению ферротерапии и к перегрузке железом, особенно выраженной во втором клиническом наблюдении (ферритин – 948 мкг/л). Только при обнаружении высокого уровня ферритина, начался диагностический поиск, приведший к верификации малой бета-талассемии. Примечательно, что у обоих пациентов был выявлен ген, часто регистрирующийся

в китайской популяции [16].

Заключение

Большинство гипохромных, микроцитарных анемий являются железодефицитными, но для подтверждения этой нозологии необходим учет не только данных клинического анализа крови, но и сывороточных показателей обмена железа, так как в ряде случаев под маской «железодефицитной» могут протекать наследственные гемолитические анемии. Необходимо помнить, что талассемия может встречаться и лиц, относящих себя к русской национальности.

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. Идельсон Л.И., Воробьев П.А. Железодефицитные анемии: руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т.3. С.171–190.
2. Войцеховский В.В., Хаустов А.Ф., Пивник А.В. Опухоли тонкой кишки как причина хронической железодефицитной анемии // Терапевтический архив. 2011. Т.83, №10. С.11–18. EDN: OGIOLB.
3. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации 2024-2025-2026 / Утверждены Минздравом РФ. 2024. 36 с.
4. Гемоглинопатии и талассемические синдромы / под ред. А.Г. Румянцева, Ю.Н. Токарева, Н.С. Сметаниной. М.: Практическая медицина, 2015. 448 с. ISBN: 978-5-98811-278-5.
5. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT). / Eds. M.D.Cappellini, A.Cohen, J.Porter, A.Taher, V.Viprakasit. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2014. ISBN-13:978-9963-717-06-4.
6. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT) / Eds. A.Taher, E.Vichinsky, K.Musallam, M.D.Cappellini, V.Viprakasit, D.Weatherall. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2013. ISBN-13:978-9963-717-03-3.
7. Сметанина Н.С. Талассемия. Всероссийское общество орфанных заболеваний. URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://rare-diseases.ru/docs/talas.pdf
8. Алимирзоева З.Х., Гасанова М.Б., Широнова А.Г., Асадов Ч.Д. Современные принципы лечения промежуточной талассемии (обзор литературы) // Вестник службы крови России. 2016. №1. С.48–54. EDN: VVWHAX
9. Kattamis A., Forni G.L., Aydinok Y., Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia // Eur. J. Haematol. 2020. Vol.105, №6. P.692–703. doi: 10.1111/ejh.13512
10. Демидова Е.Ю., Селиванова Д.С., Саломашкина В.В., Цветаева Н.В., Меликян А.Л., Марьяна С.А., Петрова Н.А., Сурин В.Л. Эпидемиология бета-талассемии в России // Гематология и трансфузиология. 2022. Т.67, №2. С.104.
11. Гумилев Л.Н. От Руси до России: очерки этнической истории. М.: Академический проект, 2025. 300 с. ISBN: 978-5-8291-4328-2.
12. Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогенова Н.А. Эпидемиология гемоглинопатий в Москве // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т.87, №4. С.46–50. EDN: KVJWKR.
13. Хачатурян А.Г., Назаров В.Д., Дубина И.А., Лапин С.В., Сидоренко Д.В., Вильгельми А.А., Первакова М.Ю., Эмануэль В.Л. К вопросу об актуальности молекулярно-генетической диагностики β -талассемии в Российской Федерации // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2024. Т.11, №4. С.89–97. doi:10.21682/2311-1267-2024-11-4-89-97
14. Lee J.S., Cho S.I., Park S.S., Seong M.W. Molecular basis and diagnosis of thalassaemia // Blood Res. 2021.

Vol.56(S1). P.S39–S43. doi:10.5045/br.2021.2020332

15. Demir A., Yarali N., Fisgin T., Duru F., Kara A. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia // *Pediatr. Int.* 2002. Vol.44, №6. P.612–616. doi:10.1046/j.1442-200x.2002.01636.x

16. Lai K., Huang G., Su L., He Y. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys // *Sci. Rep.* 2017. Vol.7, №1. Article number:920. doi:10.1038/s41598-017-00967-2

REFERENCES

1. Idelson L.I., Vorobyov P.A. [Vorobyov P.A., editor. Iron deficiency anemias: a guide to hematology. Vol.3]. Moscow: N'yudiamed; 2003:171–190 (in Russian).

2. Voitsekhovskiy V.V., Khaustov A.F., Pivnik A.V. [Small intestinal tumors as a cause of chronic iron deficiency anemia]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2011; 83(10):11–18 (in Russian).

3. [Iron deficiency anemia. Clinical guidelines 2024-2025-2026. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation]. 2024 (in Russian).

4. Rumyantsev A.G., Tokarev Yu.N., Smetanina N.S., editors. [Hemoglobinopathies and thalassemic syndromes]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2015 (in Russian).

5. Cappellini M.D., Cohen A., Porter J., Taher A., Viprakasit V., editors. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia. Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2014.

6. Taher A., Vichinsky E., Musallam K., Cappellini M.D., Viprakasit V., Weatherall D., editors. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassaemia (NTDT). Nicosia (Cyprus): Thalassaemia International Federation; 2013.

7. Smetanina N.S. [Talassemia. All-Russian Society of Orphan Diseases]. Available at: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://rare-diseases.ru/docs/talas.pdf

8. Alimirzoeva Z.Kh., Gasanova M.B., Shirinova A.G., Asadov Ch.D. [Current principles of treatment of intermediate thalassemia (literature review)]. *Vestnik Sluzhby Krovi Rossii* 2016; 1:48–54 (in Russian).

9. Kattamis A., Forni G.L., Aydinok Y., Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia. *Eur. J. Haematol.* 2020; 105(6):692–703. doi: 10.1111/ejh.13512

10. Demidova E.Yu., Selivanova D.S., Salomashkina V.V., Tsvetaeva N.V., Melikyan A.L., Maryina S.A., Petrova N.A., Surin V.L. [Epidemiology of beta-thalassemia in Russia]. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2022; 67(2):104 (in Russian).

11. Gumilyov L.N. [From Rus to Russia: Essays on Ethnic History]. Moscow: Akademicheskii proyekt; 2025.

12. Lokhmatova M.E., Smetanina N.S., Finogenova N.A. [Epidemiology of hemoglobinopathies in Moscow]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2009; 87(4):46–50 (in Russian).

13. Khachatryan A.G., Nazarov V.D., Dubina I.A., Lapin S.V., Sidorenko D.V., Wilhelmi A.A., Pervakova M.Y., Emanuel V.L. [The relevance of beta-thalassemia molecular-genetic diagnostics in Russian Federation]. *The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2024; 11(4):89–97 (in Russian). doi:10.21682/2311-1267-2024-11-4-89-97

14. Lee J.S., Cho S.I., Park S.S., Seong M.W. Molecular basis and diagnosis of thalassemia. *Blood Res.* 2021; 56(S1):S39–S43. doi:10.5045/br.2021.2020332

15. Demir A., Yarali N., Fisgin T., Duru F., Kara A. Most reliable indicators in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr. Int.* 2002; 44(6):612–616. doi:10.1046/j.1442-200x.2002.01636.x

16. Lai K., Huang G., Su L., He Y. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Sci. Rep.* 2017; 7(1):920. doi:10.1038/s41598-017-00967-2

Информация об авторах:

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

Анна Александровна Мустафаева, терапевт, гематолог, Общество с Ограниченной Ответственностью «КЛИНИКА МЕДЛАЙН-ПРЕМЬЕР»; e-mail: 31219@mail.ru

София Андреевна Артымук, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: sonyartumuk92@gmail.com

Author information:

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voiceh-67@mail.ru

Anna A. Mustafaeva, MD, internist, hematologist, Medline-Premier Clinic; e-mail: 31219@mail.ru

Sofia A. Artyumuk, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: sonyartumuk92@gmail.com

Софья Павловна Алатартцева, студентка 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: s.alatartseva@mail.ru

Sofya P. Alatartseva, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: s.alatartseva@mail.ru

Никита Алексеевич Богачев, студент 6 курса, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: Nik.Bog@icloud.com

Nikita A. Bogachev, 6th year Student, Amur State Medical Academy; e-mail: Nik.Bog@icloud.com

*Поступила 31.03.2025
Принята к печати 27.05.2025*

*Received March 31, 2025
Accepted May 27, 2025*

УДК 616.248(616-21/.22:616-008.6):616-073.96:616-08.2:616-092

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-141-153

ДИСФУНКЦИЯ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.В.Юренко

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

РЕЗЮМЕ. В последние годы все больше внимания уделяется изучению роли малых дыхательных путей (МДП) в патофизиологических и клинических аспектах бронхиальной астмы (БА). В статье обобщены основные методы диагностики нарушения функции МДП, такие как спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллография, анализ оксида азота на выдохе, тесты вымывания инертных газов, компьютерная томография. Отмечено отсутствие единого стандартного метода исследования для выявления дисфункции МДП. Рассмотрены патогенетические аспекты механизмов развития дисфункции МДП при БА. Освещена ключевая роль цитокинов, метаболитов полиненасыщенных жирных кислот – эйкозаноидов, плазмалогенов в сложной сети медиаторов, регулирующих при астме хроническое воспаление дыхательных путей. Обсуждены возможности коррекции нарушений функции МДП с использованием современных фармакологических препаратов с целью восстановления функции внешнего дыхания. Проанализированные работы свидетельствуют об актуальности ранней оценки состояния МДП и выявления триггеров развития дисфункции МДП при БА.

Ключевые слова: малые дыхательные пути, бронхиальная астма, диагностика, воспаление, терапия.

SMALL AIRWAY DYSFUNCTION IN ASTHMA: DIAGNOSTIC, PATHOGENETIC AND THERAPEUTIC ASPECTS

A.V.Yurenko

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

SUMMARY. In recent years, increasing attention has been paid to the role of the small airways (SA) in the pathophysiological and clinical aspects of asthma. The article summarizes the main methods for assessing impaired SA function—spirometry, body plethysmography, impulse oscillometry, fractional exhaled-nitric-oxide analysis, inert-gas washout tests and computed tomography—and notes the absence of a single standard technique for identifying SA dysfunction. The pathogenetic mechanisms underlying SA dysfunction in asthma are discussed, with an emphasis on the key roles of cytokines, eicosanoids (polyunsaturated-fatty-acid metabolites) and plasmalogens in the complex network of mediators that regulate chronic airway inflammation. The potential for correcting SA dysfunction with modern pharmacological agents aimed at restoring lung function is considered. The studies analyzed highlight the importance of early evaluation of SA status and identification of triggers that drive SA dysfunction in asthma.

Key words: small airways, asthma, diagnostics, inflammation, therapy.

Контактная информация

Алла Валентиновна Юренко, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория восстановительного лечения, врач-терапевт, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г. E-mail: yurenko_alla@mail.ru

Correspondence should be addressed to

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

Для цитирования:

Юренко А.В. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме: диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.141–153. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-141-153

For citation:

Yurenko A.V. Small airway dysfunction in asthma: diagnostic, pathogenetic and therapeutic aspects. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):141–153 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-141-153

Вовлечение малых дыхательных путей легких в патогенез бронхиальной астмы (БА) в настоящее время является объектом многочисленных исследований и дискуссий [1]. В современной литературе термин «малые дыхательные пути» (МДП) используется для обозначения дыхательных путей (ДП) с внутренним диаметром ≤ 2 мм. МДП состоят из небольших проводящих (терминальных) бронхиол, респираторных бронхиол, альвеолярных протоков и характеризуются отсутствием хряща в их стенках. Они начинаются приблизительно с 8-й генерации и включают в себя проводящую зону мелких дыхательных путей и ацинарную зону (терминальные и респираторные бронхиолы и альвеолярные ходы). МДП необходимы для транспортировки и обмена кислорода и углекислого газа, играют важную роль в механике легких, способствуя распределению их объемов [2].

В условиях физиологического функционирования легких МДП вносят небольшой вклад в общее сопротивление ДП. Подсчитано, что для установления изменений в них с помощью обычных тестов функции легких, например, объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), требуется обструкция 75% всех мелких дыхательных путей. МДП являются особенно уязвимыми, поскольку на их уровне может скапливаться множество частиц и инфекционных агентов, а узкий просвет повышает их восприимчивость к полной обструкции по сравнению с крупными ДП. Эти соображения объясняют, почему, во-первых, их поражение происходит при многих заболеваниях либо изолированно, либо в сочетании с аномалиями крупных дыхательных путей и альвеол, и, во-вторых, МДП представляют собой основное место ограничения воздушного потока при большинстве заболеваний дыхательных путей [3].

С нарушением функции МДП связаны клинические симптомы даже у пациентов с БА легкой степени [4]. Отмечено, что уже при легкой БА и нормальной функции внешнего дыхания (ФВД) сопротивление МДП увеличивается в 7 раз и коррелирует с уровнем бронхиальной гиперреактивности [5]. У пациентов с БА дисфункция МДП оказывает неблагоприятное влияние на функциональное состояние легких и клиническое течение заболевания [6, 7].

Комплексная оценка состояния МДП и выявление их дисфункции у пациентов с астмой с использованием различных методов в крупнейшем многоцентровом проекте ATLANTIS (Assessment of small Airways involvement In asthma) показала, что МДП поражаются практически при всех степенях тяжести БА, и с прогрессированием заболевания в них наблюдается пропорционально больше структурных и функциональных нарушений [8]. В связи с этим выделяют особый клинический фенотип – «астма с функциональными признаками поражения МДП», подтвержденными результатами спирометрии, бодиплетизмографии, осциллографии, компьютерной томографии, и который,

как правило, связывают с плохим контролем заболевания. С другой стороны, нарушение функции МДП может быть чувствительным индикатором дебюта БА, а не фенотипом [9]. Однако многие вопросы диагностики дисфункции МДП при БА остаются открытыми. Физиологическая и клиническая значимость поражения МДП в начале заболевания и при легком его течении изучена недостаточно. К тому же отмечается, что нарушения проводящей функции МДП не являются облигатным признаком БА, и установление механизмов их развития имеет важное значение для уточнения стратегии контроля БА и разработки методов, направленных на их коррекцию [10].

Цель работы – обобщение имеющихся данных о механизмах развития дисфункции МДП при бронхиальной астме, методах диагностики и терапии нарушений функции МДП. Проведен поиск литературы в библиографических базах данных PubMed/MedLine, eLIBRARY, включая оригинальные исследовательские работы и обзоры. Всего проанализировано около 300 публикаций. Поиск осуществлялся по ключевым словам: малые дыхательные пути, бронхиальная астма, диагностика, воспаление, терапия. В литературный обзор включены в основном работы с 2000 по 2024 годы.

Методы диагностики поражения малых дыхательных путей

Дисфункция МДП – это сложный и незаметный признак астмы, который можно прямо или косвенно выявить с помощью комбинаций функциональных, биологических и радиологических методов исследования. Однако в настоящее время не существует единых маркеров и функциональных критериев поражения МДП [11]. Оценка и мониторинг вовлечения в патологический процесс МДП при БА является сложной задачей из-за относительной недоступности этой области легкого.

Для оценки функции МДП в клинической практике предложены различные неинвазивные методы функциональной диагностики, такие как спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллография, анализ оксида азота на выдохе, методы вымывания инертных газов, методы лучевой диагностики [12]. В данной статье освещены наиболее широко применяемые и признанные на сегодняшний день способы диагностики для выявления нарушения проводящей функции МДП.

Спирометрия

Спирометрия является наиболее широко используемым методом во всем мире для оценки ограничения воздушного потока, связанного с астмой [13]. При обструктивных нарушениях происходит снижение экспираторных потоков, патофизиологической основой которого является повышение сопротивления дыхательных путей. Для оценки тяжести обструктивных на-

рушений в крупных и средних дыхательных путях в большинстве случаев используют степень отклонения $ОФВ_1$ от должных значений, снижение соотношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) [13].

Данные о чувствительности и специфичности спирометрии как метода выявления дисфункции МДП противоречивы и вызывают споры. В некоторых исследованиях для оценки МДП рекомендуют использование таких показателей, как максимальная объёмная скорость после выдоха на уровнях 50% ФЖЕЛ ($МОС_{50}$) и 75% ФЖЕЛ ($МОС_{75}$), средняя объёмная скорость в интервале выдоха от 25 % до 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$). По мнению ряда авторов, предположить наличие дисфункции МДП можно, когда два из этих трех показателей меньше 65% от прогнозируемых значений [14]. В других работах достоверность оценки этих показателей была подвергнута сомнению, поскольку на их уровень влияет обструкция более крупных бронхов и изменение объёма легких, которые не могут достоверно и чувствительно оценивать обструкцию МДП [15, 16]. К недостаткам применения $СОС_{25-75}$ можно отнести и её плохую корреляцию с параметрами легочной гиперинфляции – функциональной остаточной ёмкостью легких (ФОЕ) и долей остаточного объёма легких (ООЛ) в структуре общей ёмкости легких (ОЕЛ) [17].

Бодиплетизмография

Бодиплетизмография используется для оценки статических легочных объёмов. Данный метод позволяет исследовать ОЕЛ, бронхиальное сопротивление (Raw), ФОЕ, то есть дает возможность определять те параметры, которые нельзя получить при проведении спирометрии. Увеличение статических легочных объёмов встречается у пациентов с обструктивными заболеваниями легких, у которых повышается сопротивление дыхательных путей, а, следовательно, время выдоха, что препятствует опустошению альвеол и способствует возникновению «воздушных ловушек», гиперинфляции [18].

Увеличение ФОЕ чаще всего обусловлено нарушением бронхиальной проходимости и при наличии бронхиальной обструкции свидетельствует о статической гиперинфляции легких. Одновременно с увеличением ФОЕ при гиперинфляции легких могут быть увеличены ООЛ и ОЕЛ или только ООЛ [19]. Показатели ООЛ и ООЛ/ОЕЛ рассматриваются как важные параметры наличия «воздушных ловушек» и могут использоваться для выявления дисфункции МДП. При патологии МДП просвет их сужается, вплоть до полного закрытия, что приводит к задержке воздуха в альвеолах с формированием «воздушных ловушек» и неравномерному распределению вентиляции [19, 20]. Увеличение уровня ООЛ при нормальных данных спирометрии указывает на изолированную дисфункцию МДП. Эти изменения минимально сказываются на

общем бронхиальном сопротивлении и могут длительное время не диагностироваться и не учитываться при лечении БА, что неблагоприятно влияет на клиническое течение и достижение контроля БА [20].

С помощью бодиплетизмографии измеряют уровень Raw , который рассчитывается исходя из давления газа и соотношения изменения объёма грудной клетки к потоку воздуха во рту больного. В клинической практике обычно используют общее Raw и бронхиальное сопротивление между потоками 0,5 л/с на вдохе и выдохе. Измерение этих показателей позволяет детализировать характер выявленных обструктивных нарушений на уровне первых 8–10 генераций и гораздо в меньшей степени используются в диагностике обструкции периферических ДП, что ограничивает их применение при выявлении и мониторинге заболеваний МДП [21].

Критериальными признаками дисфункции МДП, по данным бодиплетизмографии, принято считать увеличение ООЛ более 140% и доли ООЛ в структуре ОЕЛ более 125% от должных значений и признаков гиперинфляции (увеличение ФОЕ более 130% от должного) [19]. Использование комбинации ООЛ и его доли в структуре ОЕЛ считается рядом авторов более перспективным, поскольку применение каждого из этих показателей по отдельности может приводить к ложной диагностике дисфункции МДП у пациентов с объёмом легких выше среднестатистических показателей [22].

Таким образом, бодиплетизмография является важным дополнением к спирометрии, что позволяет более объективно оценивать функциональное состояние бронхолегочной системы и наличие или отсутствие нарушения функции МДП.

Методы вымывания инертным газом

Методы вымывания газа были разработаны в 1950-х годах для измерения эффективности смешивания газов в лёгких. Тесты проводятся посредством одного вдоха до уровня жизненной емкости легких (метод одиночного вдоха) или серий дыхательных циклов спокойного дыхания (метод множественного дыхания). Наиболее часто используется азот, а также другие вещества, в том числе гелий и гексафторид серы (SF_6), физические свойства которых определяют поток газа в лёгких [12].

Проведение теста вымывания газа методом однократного вдоха позволяет оценить неравномерность вентиляции в разных отделах органа, таких как верхушки и базальные отделы легких. Несмотря на свою чувствительность, он не является специфичным для диагностики патологии МДП, поскольку изменения в любом из отделов, проводящих ДП, влияют на результаты исследования [12].

Метод множественного дыхания более чувствителен для выявления нарушения функции МДП. Пациент вдыхает 100% O_2 с фиксированным дыхательным объёмом

мом и частотой дыхания, чтобы удалить азот из лёгких. Тест продолжается до тех пор, пока концентрация азота в выдыхаемом воздухе не станет меньше 1/40 от первоначальной концентрации (примерно 2%) в течение трёх последовательных вдохов. Скорость и эффективность смешивания газов определяются дыхательным объёмом, частотой дыхания и неоднородностью вентиляции. Таким образом, поддерживая частоту дыхания и дыхательный объём относительно постоянными, можно сделать выводы о неоднородности вентиляции [16]. При выполнении теста вымывания газа при множественном дыхании можно рассчитать различные показатели, однако индекс легочного клиренса (lung clearance index, LCI) является наиболее значимым и чувствительным, следовательно, наиболее широко применяемым. Индекс легочного клиренса рассчитывается как количество дыхательных циклов, необходимых для того, чтобы очистить легкие от инертного меченого газа до 1/40 от начальной концентрации по формуле $LCI = VCE/FRC$, где VCE – чистый (с коррекцией на мертвое пространство оборудования) суммарный выдыхаемый объём (то есть общая сумма объёмов выдоха при спокойном непрерывном дыхании) во время проведения теста вымывания газа методом множественного дыхания; FRC (ФОЕ) – функциональная остаточная емкость [23].

Отмечено, что показатели неоднородности вентиляции связаны с уровнем контроля над астмой, а также могут предсказывать реакцию на ингаляционную терапию [16]. Показатель LCI возрастает при увеличении степени неравномерности вентиляции. Так, например, по данным из статьи М.Х. Мустафиной и А.В. Черняк, у пациентов с БА выявлено повышение LCI при том, что исходные показатели спирометрии у них оставались в норме, что, по мнению авторов, доказывает вовлеченность МДП в патологический процесс [23].

Импульсная осциллография

Импульсная осциллография в настоящее время достаточно активно используется для диагностики дисфункции МДП при обструктивных заболеваниях легких [14, 24]. С её помощью возможно измерить общее сопротивление дыхательной системы (дыхательный импеданс, Z), которое необходимо преодолеть, чтобы подать поток осцилляций в легкие. Дыхательный импеданс представляет собой сумму следующих показателей:

- сопротивление дыхательных путей и тканей потоку (резистивное сопротивление (резистанс), R);
- сопротивление, обусловленное эластичностью легких и грудной клетки в ответ на изменения объема;
- инерционное сопротивление дыхательной системы (реактивный компонент дыхательного импеданса, X).

В клинической практике при интерпретации результатов, как правило, само значение Z не используется, внимание акцентируется на его компонентах – R и

сумме эластического и инерционного сопротивлений [14, 25].

При дисфункции МДП вентиляционная неоднородность, утолщение бронхиальной стенки вследствие воспаления приводят к повышению Z и патологическому изменению его компонентов – повышению R, его частотной зависимости (R_5-R_{20}), площади реактанса (AX) и резонансной частоты (f_{res}), снижению реактанса (X). Изучение частотной зависимости осцилляторных параметров имеет важное значение при оценке состояния пациентов с обструктивными заболеваниями. Показано, что частотная зависимость резистанса является полезным маркером неоднородности вентиляции и предиктором обострения при БА. При частоте >5 Гц R увеличивается во время сужения просвета ДП (например, вследствие бронхоспазма), их воспаления с отеком слизистой и гиперсекрецией слизи [25]. Величина X при частоте 5 Гц (X5), как и R_5-R_{20} , часто используется в качестве признака дисфункции МДП. Значительное увеличение частотной зависимости резистанса наблюдается при тяжелой БА. Р.А. Williamson и соавторами выявлена корреляция между R_5-R_{20} и уровнем COC_{25-75} [26]. Проведенные исследования показали, что у пациентов с астмой повышенное значение R_5-R_{20} коррелирует с плохим контролем астмы и тяжестью её течения [11, 27].

Таким образом, осциллометрию можно считать альтернативным методом, поскольку при его использовании можно получить важные данные о поражении МДП у пациентов с БА.

Методы лучевой диагностики

Развитие методов лучевой диагностики позволило оценить характер патологических изменений МДП при обструктивных заболеваниях легких. Эти методы включают компьютерную томографию (КТ) высокого разрешения, магнитно-резонансную томографию с ингаляцией гиперполяризованного гелия, позитронно-эмиссионную томографию и фотонно-эмиссионную скintiграфию (последние два метода находятся в стадии экспериментального применения).

Метод компьютерной томографии высокого разрешения позволяет провести неинвазивную прямую рентгенографическую оценку просвета и толщины стенок средних и крупных ДП диаметром >2 мм [28]. Хотя пределы разрешения КТ в настоящее время не позволяют сделать прямой анализ состояния МДП, можно косвенно оценить изменения в них с помощью измерений в определённых областях. Показано, что при астме стенки бронхов, измеренные с помощью КТ, толще по сравнению со здоровыми испытуемыми. Установлено, что в данном случае увеличение толщины их стенки связано с меньшим ОФВ₁ и более высоким риском обострений [12]. Статические КТ-изображения, полученные во время выдоха, могут показывать области с низким разрешением, которые, как считается, отражают МДП [29] и коррелируют с продолжительностью

заболевания, обострениями астмы, обструкцией воздушного потока и воспалением [30].

Среди перспективных методов изучения функции МДП следует отметить магнитно-резонансную томографию во время ингаляции гиперполяризованного газа, например, гелия. Данная технология позволяет выявлять и количественно оценивать гетерогенность вентиляции и перфузии, связанные с регионарными изменениями дистальных ДП. Преимуществом этого метода является отсутствие воздействия ионизирующего излучения. Считается, что при исследовании дефекты вентиляции представляют собой области неоднородного и аномального распределения газа или воздуха и предполагается, что они соответствуют областям легкого на уровне периферических ДП [31]. Установлено, что эти нарушения, часто наблюдаемые у пациентов с астмой, обусловлены неоднородной обструкцией ДП или являются результатом их ремоделирования [32]. Показано, что дефекты вентиляции связаны с тяжестью заболевания и коррелируют со значениями $СОС_{25-75}$ и, таким образом, могут свидетельствовать о поражении МДП [33]. Однако поляризация газа является технически сложной и дорогостоящей процедурой, поэтому данный метод пока используется лишь в единичных медицинских центрах [17].

В исследовании ATLANTIS отмечено, что не существует какого-либо одного показателя, который мог бы изолированно использоваться в качестве единственного теста для выявления нарушения функции МДП. В то же время результаты каждого исследования могут вносить свой вклад в постановку диагноза [8]. Таким образом, дисфункция МДП – это сложный и часто незаметный признак БА, её диагностические маркеры при астме изучены недостаточно, и этот вопрос требует дальнейшего изучения. Перспективными являются исследования, направленные на уточнение патогенетических механизмов, лежащих в основе развития дисфункции МДП при астме.

Патофизиологические аспекты развития дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме

Дисфункция МДП является необязательным признаком БА. Она диагностируется не у всех пациентов, особенно на ранних стадиях заболевания. В большинстве исследований показано, что от 50 до 60% пациентов демонстрировали признаки дисфункции МДП вне зависимости от степени тяжести БА, включая пациентов с нормальными показателями $ОФВ_1$ и отсутствием обструкции в проксимальных бронхах [34]. К примеру, по результатам ранее проведенного нами исследования, при легкой БА дисфункция МДП диагностировалась только в 18% случаев [6]. Это подтверждает мнение о том, что традиционные методы в клинических условиях не могут достоверно оценивать дисфункцию мелких дыхательных путей [34].

Среди этиологических факторов, которые могут по-

способствовать развитию бронхиальной астмы и дисфункции МДП, выделяют эндогенные и экзогенные. К эндогенным факторам относят генетическую предрасположенность к атопии и бронхиальной гиперреактивности, к экзогенным – факторы внешней среды (включая климатические – холод, влажность), аллергическую реакцию на укусы насекомых, лекарственные препараты, инфекционные агенты (преимущественно вирусные), профессиональные факторы [35].

Нарушение проходимости МДП связано с определёнными фенотипами и эндотипами астмы, такими как астма физического напряжения, ассоциированная с ожирением и ночными пробуждениями, фиксированной обструкцией, астма пожилых. Дисфункция МДП коррелирует с одышкой, плохим контролем астмы, частыми обострениями и необходимостью в более высоких дозах ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов (ИГКС) [10, 36].

Совокупный эффект патогенетических механизмов заболевания МДП, которому способствует отсутствие хрящевой поддержки, приводит к развитию классической триады патофизиологии астмы, то есть, к обструкции/закрытию ДП, неоднородности вентиляции и гиперреактивности, приводящей к ограничению воздушного потока [16]. Основными признаками развития дисфункции МДП рассматриваются изменения в различных отделах стенки малых дыхательных путей, включая повышенную выработку слизи и метаплазию бокаловидных клеток, утолщение легочного эпителия с уплотнением базальной мембраны, гиперплазию и гипертрофию гладкомышечного слоя, а также изменения в составе внеклеточного матрикса [16].

Методы оценки воспалительного процесса в дыхательных путях

Известно, что в воспалительный процесс при БА вовлекаются эффекторные клетки воспаления: эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, базофилы, нейтрофилы, а также эпителиальные клетки, миоциты и фибробласты. Обычно оценка воспалительных изменений происходит с помощью эндобронхиальной биопсии и анализа бронхоальвеолярного лаважа, полученных при проведении бронхоскопии. Доступ к МДП с помощью бронхоскопических методик ограничен вследствие их малого диаметра. Тем не менее удаётся получить некоторые результаты. Например, выявлено присутствие воспалительного инфильтрата из Т-лимфоцитов и эозинофилов во всех отделах трахеобронхиального дерева у больных БА. При этом отмечается более выраженные эозинофильное воспаление, экспрессия матричной РНК интерлейкина (ИЛ) 5 в дистальных дыхательных путях, особенно у больных с так называемой ночной астмой [17].

В последние годы активно разрабатываются способы оценки воспаления в ДП при БА с использованием биомаркёров. В настоящее время применяются

такие методы, как определение оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex), определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха и исследование клеточного состава и медиаторов в индуцированной мокроте. Уровень NOex у больных БА значительно повышен по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с другими заболеваниями легких, что обусловлено ростом активности индуцибельной NO-синтазы в эпителиальных клетках ДП в ответ на воздействие провоспалительных цитокинов [37]. В ряде исследований продемонстрирована высокая информативность определения NOex, сравнимая с информативностью таких методов, как исследование бронхоальвеолярного лаважа и бронхиальной биопсии, традиционно считающихся «золотым стандартом» в оценке воспаления в ДП. Обычная техника измерения NOex с помощью одного постоянного респираторного потока не позволяет дифференцировать источник повышенной продукции NO: проксимальные или дистальные отделы респираторного тракта. Однако техника измерения NOex при множественных экспираторных потоках позволяет оценить альвеолярную фракцию NO, которая служит признаком воспаления в дистальном отделе легких [24].

Изучение роли цитокиновой регуляции в развитии дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме

Изучение роли цитокиновой регуляции в развитии дисфункции МДП при БА для оценки и прогноза течения заболевания является достаточно актуальным, поскольку БА относится к гетерогенным заболеваниям с разнообразными патофизиологическими механизмами. Важным аспектом является установление взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами и степенью выраженности воспаления, определяемого по уровню цитокинов в плазме крови. В развитии БА ведущая роль отводится дисбалансу Т-клеток, таких как Т-хелперы (Th) 1 и 2 типов, с преобладанием последних [38]. В ряде исследований установлено, что Th2-цитокнины (ИЛ-4, -5, -9, -10, -13, -25) активизируют воспаление дыхательных путей (что наиболее характерно для аллергической БА) [39]. Эти и другие цитокины, хемокины и факторы роста, высвобождаемые воспалительными и структурными клетками дыхательных путей, играют ключевую роль в развитии ремоделирования ДП при астме [40]. Исследования причин последнего указывают на основной вклад трансформирующего фактора роста β , фактора роста эндотелия сосудов, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 в нарушении функции дыхательных путей [41].

У части пациентов с БА наблюдается низкий уровень Th2-клеток, что проявляется в клинических симптомах заболевания и обструкции ДП. БА, не связанная с Th2, встречается у значительной части пациентов и плохо поддается современным методам лечения. Её причины остаются неясными, но среди возможных на-

зывается нейтрофильное воспаление. Несколько типов клеток и цитокинов, в том числе Th1, Th17, интерферон- γ , ИЛ-6 и ИЛ-17, участвуют в механизмах не связанной с воспалением 2-го типа БА [42]. Например, ИЛ-17A способствует пролиферации фибробластов, противодействует противовоспалительной роли регуляторных Т-клеток и вызывает ремоделирование бронхов на разных уровнях [43].

Нами были определены особенности цитокинового статуса в зависимости от состояния МДП при легкой БА. У пациентов при наличии дисфункции МДП определяется ассоциация ИЛ-17A, ИЛ-6 с показателями бодиплетизмографии, указывающими на наличие «воздушных ловушек» и гиперинфляции (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ); интерферона- γ с показателями характерными для обструкции ДП (сопротивление вдоха, выдоха и общее сопротивление). Это позволяет рассматривать данные цитокины как биомаркеры формирования и прогрессирования дисфункции МДП при БА [44].

Изучение роли липидов в развитии дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме

Ключевое место в патогенезе заболеваний бронхолегочной системы отводится липидам, играющим важнейшую структурную, энергетическую и сигнальную роли. Липиды чрезвычайно разнообразны по химической структуре и выполняемым ими функциям. Так, фосфолипиды и входящие в их состав полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются основными компонентами легочного сурфактанта. Модификация состава ПНЖК и изменение молекулярных видов фосфолипидов сурфактанта могут влиять на развитие БА [45]. Одним из перспективных направлений исследований представляется уточнение роли липидов в развитии функциональных нарушений МДП при БА.

Хроническое воспаление ДП регулируется сложной сетью провоспалительных (эйкозаноиды – лейкотриены, тромбоксаны), противовоспалительных и эндогенных специализированных проразрешающих медиаторов (липоксины, резолвины, протектины, мазезины), в результате нарушения метаболизма n-3 и n-6 ПНЖК [46]. Нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, усиление образования провоспалительных дериватов является важным фактором формирования хронического воспаления, одной из причин утяжеления течения БА [47]. В частности, плазмалогены, входящие в состав сурфактанта, защищают легкие от активных форм кислорода, за счет антиоксидантной активности и могут служить потенциальными фармакологическими мишенями для улучшения функции легких у людей с астмой [48]. Одним из ведущих звеньев формирования дисфункции МДП при БА, ассоциированной с ожирением, является нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, увеличение образования воспалитель-

ных липидных медиаторов, таких как тромбоксан В2 и лейкотриен В4. Показано, что биомаркерами прогрессирования нарушения функции МДП, а, следовательно, и утяжеления течения заболевания могут быть эйкозапентаеновая кислота, соотношение ПНЖК семейства n-6 и n-3 (20:4n-6/20:5n-3) и тромбоксан В2 [49].

Одним из факторов, опосредующим изменения в дыхательных путях, является окислительный стресс. В ряде исследований установлена корреляция между показателями функции МДП и выдыхаемым 8-изопростаном, продуцируемым при перекисном окислении арахидоновой кислоты [50]. На основании измерения фракционного содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе, функциональных проб с нагрузкой и сбора фракционированного конденсата выдыхаемого воздуха с помощью капнографа в МДП выявлены более высокие уровни лейкотриена В4, чем в альвеолах и более крупных бронхах. Лейкотриен В4 оценен как маркер воспаления МДП при астме [51]. Дальнейшие исследования триггеров дисфункции МДП позволят разработать технологии прогнозирования течения и контроля БА.

Малые дыхательные пути – мишень терапевтического воздействия при бронхиальной астме

Целями лечения БА являются: минимизация нарушений и рисков, в том числе предотвращение осложнений и уменьшение хронических симптомов, включая ночные пробуждения; снижение количества госпитализаций; поддержание нормальной функции легких и активности больного; избежание нежелательных явлений на фоне лечения. Фенотипы БА с поражением МДП требуют соответствующей терапии. Поэтому оценка функции МДП у пациентов с БА может играть важную роль в терапии заболевания: с одной стороны, она позволяет контролировать терапевтическую эффективность, а с другой – помогает выбрать аэрозольную терапию [24].

Базисная терапия ингаляционными глюкокортикостероидными препаратами в сочетании с длительно действующими бета-адреномиметиками

Наиболее важными факторами ингаляционных лекарственных форм, которые определяют осаждение и региональное распределение вдыхаемых частиц, являются размер частиц [2, 16]. Разработаны фармакологические препараты с мелкими частицами (<2 микрон), которые позволяют лекарственному средству достигать периферических ДП. Они улучшают состояние пациентов с дисфункцией МДП и повышают их качество жизни. К ним относится препарат с экстрамелкодисперсным распылением и фиксированной комбинацией, в состав которого входят беклометазон дипропионат и формотерол фумарат, что позволяет использовать его в

низких дозах и поддерживать режим терапии по требованию MART (Maintenance And Reliever Therapy) в соответствии с рекомендациями GINA [10].

Таргетная терапия при бронхиальной астме

В последнее десятилетие возрос клинический интерес к применению биологических препаратов при БА. Разрабатывается таргетная терапия, которая предусматривает воздействие на провоспалительные цитокины. К ним относят анти-IgE-препараты (омализумаб), анти-ИЛ-5/анти-ИЛ-5R-препараты (меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб), анти-ИЛ-4R α -препараты (дупилумаб). Биологические препараты при БА способны улучшать функцию легких, уменьшать частоту обострений, снизить дозу или отменить прием системных глюкокортикостероидов, что позволяет повысить качество жизни пациента [52].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Учитывая, что нарушение метаболизма жирных кислот и синтеза плазмалогенов, усиление образования их провоспалительных дериватов является одной из причин утяжеления течения и важным фактором формирования хронического воспаления при БА, можно предположить, что терапия, направленная на модификацию внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за воспалительную активацию клеток, позволит повысить контроль над БА и улучшить состояние ФВД. По данным биохимических и фармакологических исследований высокой аффинностью и избирательностью связывания с рецептором к цистеиниловым лейкотриенам 1-го подтипа (CysLT1), которые активно экспрессируются в фибробластах МДП, обладает монтелукаст. Это объясняет более выраженное действие антилейкотриеновых препаратов в периферических отделах легких [53]. В некоторых работах указывалось, что у пациентов с астмой пероральный прием монтелукаста улучшает функцию проксимальных и дистальных отделов легких, что коррелирует с улучшением контроля астмы [54].

Применение липидов 1-О-алкилглицериновой структуры из морских гидробионтов

Имеющиеся данные о нарушении синтеза плазмалогенов при обструктивных заболеваниях легких дают основание рассматривать данные соединения в качестве важных участников патогенеза бронхолегочных заболеваний. Группой соединений, способных влиять на обмен липидов и опосредованно на функцию легких, являются алкил-глицерины, получаемые из морских организмов. Регулируя их количество можно блокировать действие провоспалительных медиаторов через повышение уровня плазмалогенов, ингибирующих синтез ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α , что имеет существенное значение для восстановления функциональных нарушений при БА и контроля над заболеванием [55].

Заключение

Анализ опубликованных научных работ демонстрирует ряд нерешенных вопросов диагностики и патогенетических механизмов развития дисфункции МДП. Для её оценки в клинической практике предложены различные не инвазивные методы функциональной диагностики, такие как спирометрия, бодиплетизмография, импульсная осциллография, анализ оксида азота на выдохе, тесты вымывания инертных газов методом однократного вдоха и множественного дыхания, компьютерная томография. При этом следует отметить, что в настоящее время не существует золотого стандарта для выявления дисфункции МДП, и поэтому все параметры являются скорее ориентировочными, чем окончательными. В тоже время ранняя оценка состояния МДП, выявление триггеров и иммуно-метаболических маркеров поражения МДП дает возможность прогнозировать риск развития и прогрессирования дисфункции МДП, выбрать более точные и персонализированные подходы к лечению пациентов при любой степени тяжести БА.

ческих маркеров поражения МДП дает возможность прогнозировать риск развития и прогрессирования дисфункции МДП, выбрать более точные и персонализированные подходы к лечению пациентов при любой степени тяжести БА.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Yi F., Jiang Z., Li H., Guo C., Lu H., Luo W., Chen Q., Lai K. Small airway dysfunction in cough variant asthma: prevalence, clinical, and pathophysiological features // *Front. Physiol.* 2022. Vol.12. Article number:761622. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.761622>
2. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы // *Медицинский совет.* 2017. №18. С.56–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-56-60>
3. Burgel P.R., Bergeron A., de Blic J., Bonniaud P., Bourdin A., Chanez P., Chinet T., Dalphin J.C., Devillier P., Deschildre A., Didier A., Kambouchner M., Knoop C., Laurent F., Nunes H., Perez T., Roche N., Tillie-Leblond I., Dusser D. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview // *Eur. Respir. Rev.* 2013. Vol.22, №128. P.131–147. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001313>
4. Takeda T., Oga T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Yamaguchi M., Matsuoka H., Jinnai M., Otsuka K., Oguma T., Nakaji H., Chin K., Mishima M. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma // *Respiration.* 2010. Vol. 80, №2. P.120–126. <https://doi.org/10.1159/000242113>
5. Bonini M., Usmani O.S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015. Vol.9, №6. P.281–293. <https://doi.org/10.1177/1753465815588064>
6. King G.G., Chung L.P., Usmani O.S., Nilsen K., Thompson B.R. Improving asthma outcomes: Clinicians' perspectives on peripheral airways // *J. Allergy Clin. Immunol. Glob.* 2024. Vol.3, №2. Article number:100228. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100228>
7. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А. Дисфункция малых дыхательных путей и состояние легочной функции при легкой бронхиальной астме // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020. Вып. 78. С.76–83. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-76-83>
8. Kraft M., Richardson M., Hallmark B., Billheimer D., Van den Berge M., Fabbri L.M., Van der Molen T., Nicolini G., Papi A., Rabe K.F., Singh D., Brightling C., Siddiqui S. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study // *Lancet Respir. Med.* 2022. Vol.10, №7. P.661–668. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00536-1)
9. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype // *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol.2, №6. P.497–506. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70103-1)
10. Чурюкина Э.В. Малые дыхательные пути – «молчаливая зона» или активный участник патологического процесса при бронхиальной астме? Возможности фармакологического воздействия // *Фармакология & Фармакотерапия.* 2022. №4. С.50–57. https://doi.org/10.46393/27132129_2022_4_50
11. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма // *Практическая пульмонология.* 2019. №1. С.6–14. EDN:VJVMQL.
12. McNulty W., Usmani O.S. Techniques of assessing small airways dysfunction // *Eur. Clin. Respir. J.* 2014. Vol.1. Article number:25898. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v1.25898>
13. 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>
14. Pisi R., Aiello M., Frizzelli A., Feci D., Aredano I., Manari G., Calzetta L., Pelà G., Chetta A. Detection of small airway dysfunction in asthmatic patients by spirometry and impulse oscillometry system // *Respiration.* 2023. Vol.102,

№7. P.1–8. <https://doi.org/10.1159/000531205>

15. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma // *World Allergy Organ. J.* 2017. Vol.10, №1. Article number:20. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0153-4>

16. Toumpanakis D., Usmani O.S. Small airways in asthma: pathophysiology, identification and management // *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2023. Vol.1, №3. P.171–180. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.07.002>

17. Авдеев С.Н. Роль малых дыхательных путей при бронхиальной астме // *Пульмонология.* 2010. №6. С.87–97. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-6-87-97>

18. Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Новые подходы к дифференциальной диагностике синдромов вентиляционных нарушений // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2017. Вып.65. С.8–15. https://doi.org/10.12737/article_59aca3bd1aa8e8.39408462

19. Савушкина О.И., Черняк А.В. Теоретические и методические аспекты бодиплетизмографии и ее клиническое применение // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2016. Вып.60. С.117–124. <https://doi.org/10.12737/20131>

20. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction // *Respir. Med.* 2013. Vol.107, №11. P.1667–1674. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.009>

21. Бодиплетизмография. М.: Российское респираторное общество. Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики, 2024. URL: https://spulmo.ru/upload/kr/BPG_2024_draft.pdf

22. Черняк А.В., Савушкина О.И., Пашкова Т.Л., Крюков Е.В. Диагностика дисфункции малых дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Альманах клинической медицины.* 2020. Т.48, №5. С.307–315. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-019>

23. Мустафина М.Х., Черняк А.В. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания // *Практическая пульмонология.* 2014. №1. С.39–44. EDN: SEONPZ.

24. Zinellu E., Piras B., Ruzittu G.G.M., Fois S.S., Fois A.G., Pirina P. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol.20, №11. Article number:2617. <https://doi.org/10.3390/ijms20112617>

25. Кирюхина Л.Д., Черняк А.В. Осциллометрия: клиническая значимость и применение // *Пульмонология.* 2023. Т.33, №6. С.798–808. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808>

26. Williamson P.A., Clearie K., Menzies D., Vaidyanathan S., Lipworth B.J. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD // *Lung.* 2011. Vol.189, №2. P.121–129. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9275-y>

27. Abdo M., Trinkmann F., Kirsten A.M., Pedersen F., Herzmann C., von Mutius E., Kopp M.V., Hansen G., Waschki B., Rabe K.F., Watz H., Bahmer T. Small airway dysfunction links asthma severity with physical activity and symptom control // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol.9, №9. P.3359–3368.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.035>

28. Brillet P.Y., Debray M.P., Golmard J.L., Ould Hmeidi Y., Fetita C., Taillé C., Aubier M., Grenier P.A. Computed tomography assessment of airways throughout bronchial tree demonstrates airway narrowing in severe asthma // *Acad. Radiol.* 2015. Vol.22, №6. P.734–742. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.12.026>

29. Yogev D., Chatarji S., Carl L., Levy L., Goldberg T., Feinberg O., Illouz S., Spector R., Parmet Y., Tejman-Yarden S. A comparative study of CT-based volumetric assessment methods for total lung capacity with the development of an adjustment factor: incorporating VR imaging for improved accuracy // *Virtual Reality.* 2023. Vol.28, №1. Article number:2(2024). <https://doi.org/10.1007/s10055-023-00892-y>

30. King G.G., Farrow C.E., Chapman D.G. Dismantling the pathophysiology of asthma using imaging // *Eur. Respir. Rev.* 2019. Vol.28. Article number:180111. <https://doi.org/10.1183/16000617.0111-2018>

31. Roos J.E., McAdams H.P., Kaushik S.S., Driehuys B. Hyperpolarized gas MR imaging: technique and applications // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2015. Vol.23, №2. P.217–229. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2015.01.003>

32. Eddy R.L., Matheson A.M., Svenningsen S., Knipping D., Licskai C., McCormack D.G., Parraga G. Nonidentical twins with asthma: spatially matched CT airway and MRI ventilation abnormalities // *Chest.* 2019. Vol.156, №6. P.111–116. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.004>

33. van Beek E.J., Wild J.M., Kauczor H.U., Schreiber W., Mugler J.P., de Lange E.E. Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2004. Vol.20, №4. P.540–554. <https://doi.org/10.1002/jmri.20154>

34. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review // *Respir. Med.* 2016. Vol.116. P.19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>

35 Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Update 2020-2024). URL: <https://ginasthma.org>.

36. Beinart D., Goh E.S.Y., Boardman G., Chung L.P. Small airway dysfunction measured by impulse oscillometry is associated with exacerbations and poor symptom control in patients with asthma treated in a tertiary hospital subspecialist

- airways disease clinic // *Front. Allergy*. 2024. Vol.5. Article number:1403894. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1403894>
37. Ненашева Н.М. Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме // *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2010. №4. С.27–33. EDN: NCZSGZ.
38. Moldaver D.M., Larché M., Rudulier C.D. An update on lymphocyte subtypes in asthma and airway disease // *Chest*. 2017. Vol.151, №5. P.1122–1130. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.038>
39. Gordon E.D., Palandra J., Wesolowska-Andersen A., Ringel L., Rios C.L., Lachowicz-Scroggins M.E., Sharp L.Z., Everman J.L., MacLeod H.J., Lee J.W., Mason R.J., Matthay M.A., Sheldon R.T., Peters M.C., Nocka K.H., Fahy J.V., Seibold M.A. IL1RL1 asthma risk variants regulate airway type 2 inflammation // *JCI Insight*. 2016. Vol.1, №14. Article number:87871. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87871>
40. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J., Liu R.M., Trevor J., Deshane J.S., Thannickal V.J. Airway remodeling in asthma // *Front. Med. (Lausanne)*. 2020. Vol.7. Article number:191. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191>
41. Doherty T., Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma // *Curr. Opin. Immunol*. 2007. Vol.19, №6. P.676–680. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.017>
42. Hudey S.N., Ledford D.K., Cardet J.C. Mechanisms of non-type 2 asthma // *Curr. Opin. Immunol*. 2020. Vol.66. P.123–128. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.002>
43. Kudo M., Melton A.C., Chen C., Engler M.B., Huang K.E., Ren X., Wang Y., Bernstein X., Li J.T., Atabai K., Huang X., Sheppard D. IL-17A produced by $\alpha\beta$ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction // *Nat. Med*. 2012. Vol.18, №4. P.547–554. <https://doi.org/10.1038/nm.2684>
44. Юренко А.В., Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Ходосова К.К. Патофизиологическая взаимосвязь системного воспаления и состояния малых дыхательных путей при легкой бронхиальной астме с ожирением // *Медицинская иммунология*. 2022. Т.24, №6. С.1205–1218. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PRB-2388>
45. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases // *Chest*. 2013. Vol.144, №6. P.1906–1912. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1944>
46. Borish L. The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for treatment // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2002. Vol.88, №4 (Suppl. 1). P.16–22. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62024-843](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62024-843)
47. Денисенко Ю. К., Новгородцева Т. П., Жукова Н. В., Антонюк М. В., Лобанова Е. Г., Калинина Е. П. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания // *Биомедицинская химия*. 2016. Т.62, №3. С.341–347. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166203341>
48. Sordillo J.E., Lutz S.M., Kelly R.S., McGeachie M.J., Dahlin A., Tantisira K., Clish C., Lasky-Su J., Wu A.C. Plasmalogens mediate the effect of age on bronchodilator response in individuals with asthma // *Front. Med. (Lausanne)*. 2020. Vol.7. Article number:38. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>
49. Юренко А.В., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Минеева Е.Е. Роль жирных кислот и липидных воспалительных медиаторов в развитии дисфункции малых дыхательных путей при бронхиальной астме, ассоциированной с ожирением // *Acta Biomedica Scientifica*. 2023. Т.2, №8. С.50–64. <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.6>
50. Battaglia S., den Hertog H., Timmers M.C., Lazeroms S.P., Vignola A.M., Rabe K.F., Bellia V., Hiemstra P.S., Sterk P.J. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma // *Thorax*. 2005. №60. P.639–644. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.03527>
51. Trischler J., Müller C.M., Könitzer S., Prell E., Korten I., Unverzagt S., Lex C. Elevated exhaled leukotriene B in the small airway compartment in children with asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2015. Vol.114, №2. P.111–116. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.11.022>
52. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А., Сафошкина Е.В., Кириченко Н.Д. Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациента, принимающие системные глюкокортикостероиды // *Медицинский совет*. 2020. №17. С.9–16. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16>
53. Tufvesson E., Nihlberg K., Westergren-Thorsson G., Bjermer L. Leukotriene receptors are differently expressed in fibroblast from peripheral versus central airways in asthmatics and healthy controls // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2011. Vol. 85, №2. P.67–73. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.04.025>
54. Kraft M., Cairns C.B., Ellison M.C., Pak J., Irvin C., Wenzel S. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast // *Chest*. 2006. Vol.130, №6. P.1726–1732. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1726>
55. Denisenko Y., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Yurenko A., Gvozdenko T., Kasyanov S., Ermolenko E., Sultanov R. 1-O-alkyl-glycerols from squid berryteuthis magister reduce inflammation and modify fatty acid and plasmalogen metabolism in asthma associated with obesity // *Mar. Drugs*. 2023. Vol.21, №6. Article number:351. <https://doi.org/10.3390/md21060351>

REFERENCES

1. Yi F., Jiang Z., Li H., Guo C., Lu H., Luo W., Chen Q., Lai K. Small airway dysfunction in cough variant asthma:

- prevalence, clinical, and pathophysiological features. *Front. Physiol.* 2022; 12:761622. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.761622>
2. Fassakhov R.S. [Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclesonide in therapy of bronchial asthma]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2017; 18:56–60 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-56-60>
3. Burgel P.R., Bergeron A., de Blic J., Bonniaud P., Bourdin A., Chanez P., Chinet T., Dalphin J.C., Devillier P., Deschildre A., Didier A., Kambouchner M., Knoop C., Laurent F., Nunes H., Perez T., Roche N., Tillie-Leblond I., Dusser D. Small airways diseases, excluding asthma and COPD: an overview. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22(128):131–147. <https://doi.org/10.1183/09059180.00001313>
4. Takeda T., Oga T., Niimi A., Matsumoto H., Ito I., Yamaguchi M., Matsuoka H., Jinnai M., Otsuka K., Oguma T., Nakaji H., Chin K., Mishima M. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration* 2010; 80(2):120–26. <https://doi.org/10.1159/000242113>
5. Bonini M., Usmani O.S. The role of the small airways in the pathophysiology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9(6):281–293. <https://doi.org/10.1177/1753465815588064>
6. King G.G., Chung L.P., Usmani O.S., Nilsen K., Thompson B.R. Improving asthma outcomes: clinicians' perspectives on peripheral airways. *J. Allergy Clin. Immunol. Glob.* 2024; 3(2):100228. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100228>
7. Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Gvozdenko T.A., Uksumenko A.A. [Small airways dysfunction and the state of lung function in mild asthma]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2020; 78:76–83 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-78-76-83>
8. Kraft M., Richardson M., Hallmark B., Billheimer D., Van den Berge M., Fabbri L.M., Van der Molen T., Nicolini G., Papi A., Rabe K.F., Singh D., Brightling C., Siddiqui S. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10(7):661–668. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00536-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00536-1)
9. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2(6):497–506. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70103-1)
10. Churyukina E.V. [Small airways – a «silent zone» or an active participant in the pathological process in bronchial asthma? Possibilities of pharmacological influence]. *Farmakologiya i Farmakoterapiya* 2022; 4:50–57 (in Russian). https://doi.org/10.46393/27132129_2022_4_50
11. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N. [The lesion of small airways in patients with asthma: new data, new paradigm]. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology* 2019; 1:6–14 (in Russian).
12. McNulty W., Usmani O.S. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur. Clin. Respir. J.* 2014; 1:25898. <https://doi.org/10.3402/ecrj.v1.25898>
13. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perelman Ju.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Russian Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
14. Pisi R., Aiello M., Frizzelli A., Feci D., Aredano I., Manari G., Calzetta L., Pelà G., Chetta A. Detection of small airway dysfunction in asthmatic patients by spirometry and impulse oscillometry system. *Respiration* 2023; 102(7):1–8. <https://doi.org/10.1159/000531205>
15. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10(1):20. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0153-4>
16. Toumpanakis D., Usmani O.S. Small airways in asthma: pathophysiology, identification and management. *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2023; 1(3):171–180. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.07.002>
17. Avdeev S.N. [A role of small airways in bronchial asthma]. *Russian Pulmonology* 2010; 6:87–97 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-6-87-97>
18. Kameneva M.Yu., Tishkov A.V., Trofimov V.I. [New approaches to differential diagnostics of syndromes of ventilation disorders]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2017; 65:8–15 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_59aca3bd1aa8e8.39408462
19. Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Theoretical and methodological aspects of body plethysmography and clinical applications]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 60:117–124 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/20131>
20. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir. Med.* 2013; 107(11):1667–1674. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.009>
21. [Bodyplectisimography]. Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov funktsional'noy diagnostiki; 2024 (in Russian). Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BPG_2024_draft.pdf
22. Chernyak A.V., Savushkina O.I., Pashkova T.L., Kryukov E.V. [Diagnosis of small airway dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Almanach of Clinical Medicine* 2020; 48(5):307–315 (in Russian).

<https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-019>

23. Mustafina M.H., Chernjak A.V. [Methods of washing out inert gases: significance in the diagnosis of respiratory diseases]. *Prakticheskaya pul'monologiya = The Journal of Practical Pulmonology* 2014; (1):39–44 (in Russian).
24. Zinellu E., Piras B., Ruzittu G.G.M., Fois S.S., Fois A.G., Pirina P. Recent advances in inflammation and treatment of small airways in asthma. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11):2617. <https://doi.org/10.3390/ijms20112617>
25. Kiryukhina L.D., Chernyak A.V. [Oscillometry: clinical significance and applications]. *Russian Pulmonology* 2023; 33(6):798–808 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-6-798-808>
26. Williamson P.A., Clearie K., Menzies D., Vaidyanathan S., Lipworth B.J. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung* 2011; 189(2):121–129. <https://doi.org/10.1007/s00408-010-9275-y>
27. Abdo M., Trinkmann F., Kirsten A.M., Pedersen F., Herzmann C., von Mutius E., Kopp M.V., Hansen G., Waschki B., Rabe K.F., Watz H., Bahmer T. Small airway dysfunction links asthma severity with physical activity and symptom control. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9(9):3359–3368.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.035>
28. Brillet P.Y., Debray M.P., Golmard J.L., Ould Hmeidi Y., Fetita C., Taillé C., Aubier M., Grenier P.A. Computed tomography assessment of airways throughout bronchial tree demonstrates airway narrowing in severe asthma. *Acad. Radiol.* 2015; 22(6):734–742. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.12.026>
29. Yogev D., Chatarji S., Carl L., Levy L., Goldberg T., Feinberg O., Illouz S., Spector R., Parmet Y, Tejman-Yarden S. A comparative study of CT-based volumetric assessment methods for total lung capacity with the development of an adjustment factor: incorporating VR imaging for improved accuracy. *Virtual Reality* 2024; 28(1):2. <https://doi.org/10.1007/s10055-023-00892-y>
30. King G.G., Farrow C.E., Chapman D.G. Dismantling the pathophysiology of asthma using imaging. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28:180111. <https://doi.org/10.1183/16000617.0111-2018>
31. Roos J.E., McAdams H.P., Kaushik S.S., Driehuys B. Hyperpolarized gas MR imaging: technique and applications. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2015; 23(2):217–229. <https://doi.org/10.1016/j.mric.2015.01.003>
32. Eddy R.L., Matheson A.M., Svenningsen S., Knipping D., Licskai C., McCormack D.G., Parraga G. Nonidentical twins with asthma: spatially matched CT airway and MRI ventilation abnormalities. *Chest* 2019; 156(6):e111–e116. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.004>
33. van Beek E.J., Wild J.M., Kauczor H.U., Schreiber W., Mugler J.P., de Lange EE. Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2004; 20(4):540–554. <https://doi.org/10.1002/jmri.20154>
34. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>
35. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020–2024). Available at: <https://ginasthma.org>
36. Beinart D., Goh E.S.Y., Boardman G., Chung L.P. Small airway dysfunction measured by impulse oscillometry is associated with exacerbations and poor symptom control in patients with asthma treated in a tertiary hospital subspecialist airways disease clinic. *Front. Allergy* 2024; 5:1403894. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1403894>
37. Nenasheva N.M. [The role of small airways in bronchial asthma]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2010; 4:27–33 (in Russian).
38. Moldaver D.M., Larché M., Rudulier C.D. An update on lymphocyte subtypes in asthma and airway disease. *Chest* 2017; 151(5):1122–1130. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.038>
39. Gordon E.D., Palandra J., Wesolowska-Andersen A., Ringel L., Rios C.L., Lachowicz-Scroggins M.E., Sharp L.Z., Everman J.L., MacLeod H.J., Lee J.W., Mason R.J., Matthay M.A., Sheldon R.T., Peters M.C., Nocka K.H., Fahy J.V., Seibold M.A. IL1RL1 asthma risk variants regulate airway type 2 inflammation. *JCI Insight.* 2016; 1(14):e87871. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.87871>
40. Hough K.P., Curtiss M.L., Blain T.J., Liu R.M., Trevor J., Deshane J.S., Thannickal V.J. Airway Remodeling in Asthma. *Front. Med (Lausanne)* 2020; 7:191. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191>
41. Doherty T., Broide D. Cytokines and growth factors in airway remodeling in asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19(6):676–680. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.017>
42. Hudey S.N., Ledford D.K., Cardet J.C. Mechanisms of non-type 2 asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2020; 66:123–128. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.002>
43. Kudo M., Melton A.C., Chen C., Engler M.B., Huang K.E., Ren X., Wang Y., Bernstein X., Li J.T., Atabai K., Huang X., Sheppard D. IL-17A produced by $\alpha\beta$ T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat. Med.* 2012; 18(4):547–554. <https://doi.org/10.1038/nm.2684>
44. Yurenko A.V., Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Khodosova K.K. [Pathophysiological relation between the systemic inflammation and the state of small airways in mild asthma with obesity]. *Medical Immunology (Russia)* 2022; 24(6):1205–1218 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PRB-2388>
45. Grainge C.L., Davies D.E. Epithelial injury and repair in airways diseases. *Chest* 2013; 144(6):1906–1912.

<https://doi.org/10.1378/chest.12-1944>

46. Borish L. The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for treatment. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(4-1):16–22. [https://doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)62024-8](https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62024-8)

47. Denisenko Y.K., Novgorodtseva T.P., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Lobanova E.G., Kalinina E.P. [Association of fatty acid metabolism with systemic inflammatory response in chronic respiratory diseases]. *Biomedical chemistry* 2016; 62(3):341–347 (in Russian). <https://doi.org/10.18097/PBMC20166203341>

48. Sordillo J.E., Lutz S.M., Kelly R.S., McGeachie M.J., Dahlin A., Tantisira K., Clish C., Lasky-Su J., Wu A.C. Plasmalogens mediate the effect of age on bronchodilator response in individuals with asthma. *Front. Med. (Lausanne)* 2020; 7:38. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00038>

49. Yurenko A.V., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Mineeva E.E. [The role of fatty acids and lipid inflammatory mediators in the development of small airway dysfunction in asthma complicated with obesity]. *Acta Biomedica Scientifica* 2023; 8(2):50–64 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2023-8.2.6>

50. Battaglia S., den Hertog H., Timmers M.C., Lazeroms S.P., Vignola A.M., Rabe K.F., Bellia V., Hiemstra P.S., Sterk P.J. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax* 2005; 60:639–644. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.03527>

51. Trischler J., Müller C.M., Könitzer S., Prell E., Korten I., Unverzagt S., Lex C. Elevated exhaled leukotriene B in the small airway compartment in children with asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114(2):111–116. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.11.022>

52. Knayzhevskay N.P., Anaev E.Kh., Kameleva A.A., Safoshkina E.V., Kirichenko N.D. [Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids]. *Medical Council* 2020; (17):9–16 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-9-16>

53. Tufvesson E., Nihlberg K., Westergren-Thorsson G., Bjermer L. Leukotriene receptors are differently expressed in fibroblast from peripheral versus central airways in asthmatics and healthy controls. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2011; 85(2):67–73. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2011.04.025>

54. Kraft M., Cairns C.B., Ellison M.C., Pak J., Irvin C., Wenzel S. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest* 2006; 130(6):1726–1732. <https://doi.org/10.1378/chest.130.6.1726>

55. Denisenko Y., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Yurenko A., Gvozdenko T., Kasyanov S., Ermolenko E., Sultanov R. 1-O-alkyl-glycerols from squid berryteuthis magister reduce inflammation and modify fatty acid and plasmalogen metabolism in asthma associated with obesity. *Mar. Drugs* 2023; 21(6):351. <https://doi.org/10.3390/md21060351>

Информация об авторах:

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

Author information:

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

Поступила 07.03.2025
Принята к печати 26.05.2025

Received March 07, 2025
Accepted May 26, 2025

УДК (612.35:616-099)613.842]663.976:62-523.8

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-154-163

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ НА ПЕЧЕНЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О.Г.Андросова, Д.Р.Аллазов, М.С.Зинин

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

РЕЗЮМЕ. В настоящее время активно изучается влияние электронных сигарет на здоровье человека. Печень является жизненно важным полифункциональным органом, работа которого может нарушаться под воздействием различных токсических факторов, таких как алкоголь или курение традиционных сигарет. В этом обзоре мы рассматриваем и обобщаем данные современной научной литературы о влиянии электронных сигарет на печень, для чего нами производился поиск научных публикаций с применением библиотечных систем Google Scholar, Elsevier, PubMed. В обзоре обсуждаются аспекты действия на печень некоторых химических веществ, входящих в состав жидкостей для электронных сигарет, и их производных, рассматривается связь электронных сигарет с параметрами окислительного стресса, их влияние на митохондрии, уровень органоспецифических ферментов, являющихся биомаркерами повреждения печени, описываются гистопатологические изменения, обнаруживаемые в печени вследствие воздействия электронных сигарет, затрагивается вопрос о различиях между содержащими и не содержащими никотин жидкостями для электронных сигарет. Обсуждается возможная роль вейпов в развитии у человека заболеваний печени, в том числе острого неинфекционного токсического гепатита и неалкогольной жировой болезни печени. На основании имеющихся научных данных делается вывод, что электронные сигареты не являются безвредными и оказывают глубокий негативный эффект. Вместе с тем отмечается необходимость дальнейших исследований влияния электронных сигарет на печень и другие органы и системы.

Ключевые слова: электронные сигареты, вейпы, никотин, окислительный стресс, печень.

EFFECTS OF ELECTRONIC CIGARETTES ON THE LIVER (LITERATURE REVIEW)

O.G.Androsova, D.R.Allazov, M.S.Zinin

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

SUMMARY. At present, the impact of electronic cigarettes on human health is being actively investigated. The liver is a vital multifunctional organ whose function can be impaired by various toxic factors such as alcohol or traditional cigarette smoking. In this review, we examine and synthesize current scientific literature on the effects of electronic cigarettes on the liver, drawing on publications retrieved through Google Scholar, Elsevier, and PubMed. The review discusses how certain chemicals found in e-cigarette liquids and their derivatives act on the liver, the relationship between e-cigarette use and oxidative-stress parameters, their influence on mitochondria, and changes in organ-specific enzymes that serve as biomarkers of liver injury. Histopathological alterations detected in liver tissue after exposure to electronic cigarettes are described, and differences between nicotine-containing and nicotine-free e-liquids are considered. The possible role of vaping in the development of liver diseases in humans including acute non-infectious toxic hepatitis and non-alcoholic fatty liver disease is explored. On the basis of available scientific evidence, we conclude that electronic cigarettes are not harmless and exert a significant negative effect. At the same time, further studies on the impact of electronic cigarettes on the liver and other organs and systems are warranted.

Key words: electronic cigarettes, vaping, nicotine, oxidative stress, liver.

Контактная информация

Ольга Геннадьевна Андросова, канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: shiza_2025@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olga G. Androsova, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: shiza_2025@mail.ru

Для цитирования:

Андросова О.Г., Аллазов Д.Р., Зинин М.С. Влияние электронных сигарет на печень (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.154–163. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-154-163

For citation:

Androsova O.G., Allazov D.R., Zinin M.S. Effects of electronic cigarettes on the liver (literature review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):154–163 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-154-163

Электронные сигареты (также известные как вейпы) относятся к электронным системам доставки никотина и представляют собою портативные устройства, способные производить аэрозоль путем нагревания специальной жидкости с помощью аккумулятора [1]. С момента появления на рынке эти устройства претерпели значительные изменения: от одноразовых «сигаретных» форм до многофункциональных систем с регулируемой мощностью и температурой нагрева. В зависимости от конструктивных особенностей их подразделяют на несколько поколений [1]. Отличительной особенностью вейпов является отсутствие процесса горения, что изначально позиционировалось как снижение рисков по сравнению с традиционным курением. В состав раствора, испаряемого в электронной сигарете, обычно входят глицерин, пропиленгликоль, никотин и синтетические или натуральные ароматические добавки [2]. Вейпы широко рекламируются в качестве средства для отказа от курения, однако их эффективность в этом отношении подвергается сомнению, а возможные побочные эффекты вызывают обоснованные опасения [3]. Многие производители заявляют о безвредности электронных сигарет, ориентируют свою продукцию на подростковую и молодежную аудиторию (что отражается, например, в использовании ярких цветов в дизайне устройств, применении сладких ароматизаторов). Однако, поскольку широкое распространение электронные сигареты получили относительно недавно, их влияние на здоровье человека гораздо менее изучено [2].

Относительно хорошо исследовано воздействие использования электронных сигарет на дыхательную [4–6] и на сердечно-сосудистую [7–10] системы. Однако, несомненно, и в этих областях необходимы дальнейшие изыскания, особенно в отношении долгосрочных эффектов. В то же время, имеются лишь некоторые данные о влиянии электронных сигарет на нервную, репродуктивную, иммунную, эндокринную системы, опорно-двигательный аппарат [2]. Пищеварительная система и её компоненты, в частности печень, также могут подвергаться воздействию аэрозолей электронных сигарет. Печень является жизненно важным полифункциональным органом, участвующим в метаболизме, детоксикации, секреции и депонировании различных веществ [11]. Она задействована в регуляции углеводного (гликогенез, гликогенолиз, глюконеогенез), липидного (синтез липопротеинов, β -окисление жирных кислот) и белкового (синтез альбуминов, факторов свертывания крови, катаболизм аминокислот) обменов. Печень детоксифицирует ксенобиотики и метаболиты, участвует в инактивации гормонов, синтезирует желчные кислоты, накапливает гликоген, некоторые витамины и железо. Печеночные резидентные макрофаги (клетки Купфера) осуществляют фагоцитоз патогенов и продуктов клеточного распада. Эти и многие другие важнейшие биологические функции могут быть нарушены в случае различных эк-

зогенных токсических воздействий [11].

Гепатотоксичность химических компонентов аэрозоля электронной сигареты

В настоящее время патофизиологические процессы, развивающиеся в печени в связи с использованием электронных сигарет, изучены не очень хорошо [2]. В литературе описано не так много экспериментального материала относительно действия вейпов на печень, и ещё меньше существует клинических данных о связи курения электронных сигарет с заболеваниями человека. Анализ воздействия паров электронных сигарет на здоровье является трудной задачей, поскольку, кроме стандартных компонентов (глицерин, пропиленгликоль и никотин), в состав жидкости для электронных сигарет могут входить различные ароматизаторы, которых в общей сложности насчитывается более 15 тысяч [3, 5]. Также следует отметить, что под воздействием высокой температуры (т.е. в процессе испарения), исходные компоненты могут претерпевать химические превращения, характер которых зависит как от самих компонентов, так и от уровня температуры (а в различных моделях устройств поддерживается неодинаковый уровень температуры). Поэтому химический состав аэрозоля может существенно отличаться от состава исходной жидкости [12]. Более того, показано присутствие в жидкостях для электронных сигарет множества соединений, не заявленных производителями [12].

Сами по себе глицерин и пропиленгликоль, входящие в состав жидкостей для электронных сигарет в качестве увлажнителей, считаются неопасными для здоровья и широко применяются в пищевой и фармацевтической промышленности. Однако в результате их термического разложения (что и происходит в процессе генерации пара) образуется ряд токсичных веществ, из которых наибольшее беспокойство по поводу потенциального вреда вызывают альдегиды. Из глицерина получают преимущественно акролеин и формальдегид, из пропиленгликоля — ацетальдегид [1, 12–14].

Гепатотоксичность акролеина изучена хорошо. Показано, что воздействие акролеина на гепатоциты вызывает снижение содержания глутатиона и общей антиоксидантной способности, индуцирует окислительный стресс, активацию апоптотических каспаз, митохондриальную дисфункцию (что проявляется в изменении проницаемости митохондриальной мембраны, высвобождении проапоптотических белков, снижении активности митохондриальных ферментов, снижении выработки АТФ) [15, 16]. Как высокореактивное вещество, акролеин образует аддукты с различными белками, с чем связывают развитие стресса эндоплазматического ретикулаума, а также повреждает ДНК [15, 16]. Характерно, что акролеин и ацетальдегид выступают медиаторами алкогольного повреждения печени [17–19].

Формальдегид также оказывает гепатотоксическое действие. В частности, в эксперименте на крысах показано, что ингаляция паров формальдегида приводит к дистрофическим и воспалительным изменениям в печени [20]. Следует отметить, что при одновременном действии акролеина и формальдегида происходит их комбинированное влияние по цитотоксичности и генотоксичности [21].

Ещё одним компонентом пара электронных сигарет является дигидроксиацетон. В опытах на клеточных линиях, полученных из гепатоцеллюлярной карциномы HepG3, было показано, что дигидроксиацетон вызывает остановку клеточного цикла, снижает жизнеспособность клеток, индуцирует апоптотическую гибель, приводит к повреждению митохондрий (при этом снижался уровень окислительного фосфорилирования) с высвобождением цитохрома C в цитоплазму, угнетает гликолиз и снижает гликолитическую способность [22]. Дигидроксиацетон, по всей видимости, подавляет метаболические пути, предположительно посредством посттрансляционных модификаций, изменений в передаче сигналов, нарушения баланса кофакторов или сочетания этих механизмов, вызывающих метаболический дисбаланс [22].

В исследовании Rickard B.P. et al. было проанализировано действие ряда распространенных ароматизаторов, входящих в состав жидкостей для электронных сигарет, на клетки линии HepG2. Сообщается, что жизнеспособность клеток снижалась при однократном воздействии ванилина, этилванилина и этилмальтола, при повторном воздействии ванилина, этилванилина, этилмальтола, L-ментола, транс-циннамальдегида, а также под влиянием различных комбинаций этих ароматизаторов (ванилин/этилмальтол, этилванилин/ванилин, этилванилин/этилмальтол, этилванилин/L-ментол, этилмальтол/L-ментол, ванилин/L-ментол, транс-циннамальдегин/ванилин, транс-циннамальдегид/этилванилин, транс-циннамальдегид/этилмальтол) [23]. Таким образом, было показано токсическое действие ряда ароматизаторов на клетки печени, однако, как отмечают авторы, необходимы дополнительные исследования для выяснения механизмов гепатотоксичности [23, 24].

Электронные сигареты и окислительный стресс

Считается, что важную роль в альтеративных изменениях печени под влиянием курения электронных сигарет играет окислительный стресс, который, как уже отмечалось выше, способен индуцировать компоненты пара. Это подтверждают экспериментальные исследования, в которых установлено значительное угнетение активности основных компонентов антиоксидантной системы. Так, было показано, что в печени у крыс под воздействием жидкости для электронных сигарет происходит снижение активности супероксиддисмутазы – ключевого фермента, нейтрализующего супероксид-радикалы, и каталазы, ответственной за расщепление перекиси водорода, а

также глутатион-S-трансферазы, играющей важную роль в детоксикации ксенобиотиков и нейтрализации липопероксидных соединений [25]. В соответствии с этим, вследствие нарушения баланса в системе прооксиданты/антиоксиданты в ткани печени закономерно обнаруживается повышение содержания различных биомаркеров окислительного стресса: малонового диальдегида [25–27], карбонилированных белков [26, 27], 4-гидрокси-транс-2-ноненаля (4-HNE) [28]. Что касается последнего, то 4-HNE является высокотоксичным альдегидом, обладающим выраженной цито- и генотоксичностью. Характерно, что это соединение не только служит маркером окислительного стресса, но и активно участвует в патогенезе клеточной дисфункции, образуя аддукты с белками и ДНК и индуцируя апоптоз гепатоцитов через активацию апоптотических сигнальных путей и митохондриальные механизмы [29].

Электронные сигареты и нарушение функций митохондрий

Как было обозначено выше, некоторые компоненты аэрозоля электронной сигареты способны оказывать токсическое действие на митохондрии. Митохондрии являются важнейшими органоидами энергетического обмена и весьма чувствительны к сдвигам баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами. Активные формы кислорода представляются значимыми промежуточными продуктами сигнальных путей, а их выработка объединяет различные биохимические процессы для поддержания жизнеспособности, передачи сигналов и энергетического обеспечения клеток [30]. Нарушение каких-либо процессов, поддерживающих оптимальную работу митохондрий, имеет разносторонние последствия и может повлиять на способность органоидов регулировать уровень активных форм кислорода [30].

Имеются данные, что воздействие электронных сигарет приводит к повреждению митохондриальной ДНК, вакуолизации и дисфункции митохондрий [30–32]. В норме оптимальное функционирование митохондриальной сети регулируется такими процессами, как слияние и деление митохондрий, митофагия и митоптоз. Важная роль в их обеспечении принадлежит особым белкам митофузинам и динаминам. Показано, что воздействие сигаретного дыма приводит к изменению содержания этих белков и, соответственно, снижению слияния и усилению деления митохондрий, вследствие чего размер сети этих органоидов уменьшается (а также наблюдается изменение их морфологии, снижение выработки АТФ, усиление окислительного стресса) [30]. Никотин путем действия на никотиновые холинорецепторы вызывает значительное снижение уровня митофузинов и фрагментацию митохондрий, а применение антагониста этих рецепторов блокирует указанный эффект [30].

Негативное влияние на митохондрии могут оказывать и аэрозоли, в составе которых нет никотина. Так, в эксперименте показано уменьшение числа копий ми-

тохондриальной ДНК в печени, как у самок мышей, подвергавшихся действию не содержащих никотина паров электронной сигареты, так и у их потомства [32]. Однако в другой группе мышей, где применялся аэрозоль с никотином, количество копий митохондриальной ДНК, маркеры митофагии и митохондриального биогенеза изменены не были (также данные показатели оказались не изменены и у потомства самок этой группы). Полученные исследователями результаты, характеризующиеся тем, что отрицательное действие никотина на митохондрии выявить не удалось, могут быть объяснены использованием низких доз никотина, которые способны вызывать проадаптивные изменения [30, 32].

Биомаркеры метаболических нарушений, ассоциированные с применением электронных сигарет

Wang Q. et al. идентифицировали ряд веществ в плазме крови у некурящих людей, курильщиков обычных сигарет и пользователей электронных сигарет [33]. Содержание таких ассоциированных с циклом Кребса метаболитов, как (2R,3S)-2,3-диметилмалат, d-глюкоза, (R)-2-гидроксиглутарат, O-фосфорилэтанолламин, малатион, d-трео-изоцитрат, яблочная кислота и 4-ацетамидобутановая кислота в плазме крови пользователей электронных сигарет было значительно снижено по сравнению как со здоровыми людьми из контрольной группы, так и с курильщиками традиционных сигарет [33]. Также отмечены различия в уровнях некоторых других веществ. В плазме крови у курильщиков как обычных, так и электронных сигарет наблюдалось значительное повышение содержания метаболитов никотина: котинина, N-оксида котинина, 1-норникотина, (S)-никотина, транс-3-гидроксикотинина и (R)-6-гидроксиникотина [33].

Широко распространенным методом выявления повреждений печени является оценка уровня органоспецифических ферментов. При повреждении печени эти ферменты выходят из клеток, и содержание их в крови повышается. Такими биомаркерами гепатотоксичности служат в первую очередь аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) [34]. Уровень этих и некоторых других биомаркеров изучался в ряде исследований на животных (крысах), подвергавшихся воздействию электронных сигарет. В исследовании El Golli N. et al. было обнаружено достоверное увеличение активности АЛТ, АСТ и ЩФ в группе крыс, которым интраперитонеально вводилась жидкость для электронных сигарет с никотином, и увеличение АЛТ, АСТ, ЩФ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в группе крыс, которым вводилась только жидкость для электронных сигарет без никотина [25]. Авторы приходят к выводу, что жидкость для электронных сигарет сама по себе обладает гепатотоксичностью [25]. В другом исследовании, где крысы подвергались воздействию паров электронных сигарет, определялось достоверное увеличение сыво-

роточного уровня ЛДГ (АЛТ, АСТ и ЩФ также были увеличены, но не достигли порога значимости) [35]. Аналогично, показано достоверное повышение АЛТ, АСТ, ЩФ в сыворотке крови людей-курильщиков электронных сигарет по сравнению с некурящими [36].

Внутриутробное воздействие аэрозоля электронной сигареты на плод

В исследовании Li G. et al. изучались эффекты, развивающиеся у потомства мышей при воздействии вейпов на самок-матерей [32]. До и во время беременности и лактации они подвергались воздействию пара, при этом их потомство непосредственно с паром не контактировало [32]. Было показано, что воздействие содержащих никотин паров на самок мышей приводило к увеличению у них индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR), а у их потомства – к нарушению толерантности к глюкозе, увеличению интенсивности глюконеогенеза и повышенному накоплению триглицеридов в печени. Несодержащие никотин пары вызывали у мышей увеличение их общей массы и массы печени, показателя инсулинорезистентности, повышение в печени содержания триглицеридов и плазменной концентрации неэстерифицированных жирных кислот, маркеров окислительного стресса, повреждения печени (диагностировано по изменению уровня АЛТ) и повреждения митохондрий. У их потомства при этом наблюдалось уменьшение массы органа, нарушение толерантности к глюкозе, увеличение содержания в печени маркеров окислительного стресса, воспаления и повреждения митохондрий [32]. Это исследование представляется весьма актуальным в виду того, что многие женщины продолжают курить электронные сигареты во время беременности, подвергая таким образом плод потенциальному токсическому воздействию. Заметим, что в исследовании использовались пары с низкой концентрацией никотина, в которых он, может проявлять защитные свойства [32].

Изменение морфологии печени под влиянием электронных сигарет

Рассмотренные выше аспекты влияния электронных сигарет находят свое морфологическое отображение в патологических изменениях структуры печени. El Golli N. et al. сообщают об умеренной лейкоцитарной инфильтрации, клеточной гибели, отложении липидов и застойных явлениях в сосудах в печени у крыс, которым производилась внутрибрюшинная инъекция жидкости электронных сигарет без добавления никотина. В случае с крысами, получавшими жидкость для электронных сигарет с никотином, наблюдалась умеренная дилатация портальной области, отложение липидов, выраженный застой в сосудах, лейкоцитарная инфильтрация и цитолиз [25]. Согласно Salman R.J. et al., в печени у крыс, подвергавшихся воздействию паров электронных сигарет, обнаруживалась гидропическая дистрофия, вакуолизация, расширение синусоидов, очаговая лейкоцитарная инфильтрация и застой в

портальной вене [35].

Hasan K.M. et al., изучавшие влияние электронных сигарет на мышиную модель неалкогольной жировой болезни печени, сообщают о выраженном стеатозе, апоптотическом изменении гепатоцитов (конденсации и фрагментации ядер, вакуолизация митохондрий) [28]. Авторами исследовалось действие электронных сигарет на мышей с нокаутом гена аполипопротеина E, находившихся на «западной» диете с 0,21% холестерина, 21% калорий из жиров, 50% калорий из углеводов и 20% калорий из белка (мышинная модель неалкогольной жировой болезни печени) [28]. Экспериментальная группа подвергалась воздействию паров электронной сигареты, в то время как контрольная – аэрозоля физиологического раствора. В качестве дополнительного контроля использовался табак с 0% никотина. В результате в печени у мышей экспериментальной группы было обнаружено значительное увеличение содержания липидов (стеатоз), в отличие от мышей обеих контрольных групп. Также авторы сообщают о существенном изменении экспрессии генов, связанных с метаболизмом липидов, в печени у мышей, подвергавшихся влиянию электронных сигарет с никотином. Эти результаты свидетельствуют о том, что электронные сигареты могут изменять липидный обмен посредством различных механизмов, способствуя накоплению липидов в печени [28]. Таким образом, можно предполагать их роль в качестве фактора развития неалкогольной жировой болезни печени [37].

Роль никотина во влиянии электронных сигарет на печень

Большую популярность (в том числе среди студентов и школьников) получили варианты электронных сигарет, заправляемые жидкостью без никотина, которые считаются более безопасными. Поэтому важное значение приобретают исследования, рассматривающие разницу в воздействии на здоровье между жидкостями для вейпов, содержащими или не содержащими никотин. Во многих работах показано вредное влияние безникотиновых жидкостей для электронных сигарет на здоровье [25, 32, 38]. Espinoza-Derout J. et al. утверждают, что присутствие никотина играет решающую роль в развитии стеатоза печени, повреждении ДНК и дисфункции митохондрий [31]. С другой стороны, Li G. et al., также, как и некоторые другие авторы считают, что никотин в низких концентрациях может оказывать определенное протективное действие относительно влияния паров электронных сигарет на печень [32].

Влияние электронных сигарет на формирование заболеваний печени (клинические данные)

Как было показано выше, накоплен весьма значительный объем экспериментальных данных, демонстрирующих вредное воздействие электронных

сигарет на физиологию и морфологию печени. В этой связи представляются имеющими особенный интерес сведения о влиянии электронных сигарет на состояние печени и формирование её патологий у людей. На этом уровне проблема также остается сложной ввиду явной недостаточности имеющихся данных и их неоднозначного характера. В 2022 году было опубликовано статистическое исследование на основе опросника NHANES, авторы которого приходят к выводу, что у пользователей электронных сигарет вероятность наличия заболеваний печени в анамнезе выше, чем у некурящих [39]. Среди патологий, вошедших в опросник, значатся гепатиты В и С, стеатоз, цирроз, фиброз печени, аутоиммунный гепатит. Как сообщают авторы, их исследование являлось первой работой, в которой были собраны данные об использовании электронных сигарет среди респондентов с заболеваниями печени [39]. Однако вскоре эта статья оказалась отозвана ввиду появившихся сомнений в корректности методологии и надежности последующих выводов [40]. Примененный способ проведения опроса не позволял выявить причинно-следственные связи между употреблением электронных сигарет и развитием заболеваний печени, так как не уточнялось, развилось ли заболевание печени до или после начала использования вейпов. Кроме того, не проводилась количественная оценка курения, не изучалась степень выраженности патологических процессов (на эти недостатки, впрочем, было указано самими авторами [39]).

В литературе имеется несколько сообщений о развитии острого неинфекционного гепатита у пациентов, пользовавшихся электронными сигаретами [41–43]. Авторы считают, что применение электронных сигарет могло стать причиной или же способствовать развитию указанного состояния, однако характер описанных случаев несколько неоднозначен. В одном из них [42] тяжелый острый гепатит развился у женщины с курением в течение 27 лет и регулярным употреблением алкоголя в анамнезе. После прекращения использования электронных сигарет наблюдалось снижение уровней АСТ с 621 до 109 ЕД/л и АЛТ с 1143 до 231 ЕД/л. Авторы считают, что электронные сигареты могут усугубить вызванный алкоголем стеатоз печени [42]. Fan T. et al., описавшие случай вейпинг-ассоциированного поражения легких и печени у 17-летнего пациента, предлагают включать повреждения, связанные с вейпами, в дифференциальную диагностику любых случаев жалоб на боли в животе с курением электронных сигарет в анамнезе [41]. В ещё одном сообщении говорится о пациентке, у которой дважды развился острый гепатит, вызванный, как считают авторы, вейпингом, в связи с чем ими предложено рассматривать электронные сигареты как потенциальный этиологический фактор возникновения лекарственного поражения печени [43].

Заключение

Воздействие электронных сигарет на морфофункциональное состояние печени, как и на другие органы и системы, не до конца изучено. На современном этапе исследования этого вопроса проблема представляется сложной в связи с явной недостаточностью экспериментальных, и, в особенности, клинических данных. Требуется тщательного и глубокого изучения конкретных механизмов реализации различных эффектов, развивающихся в печени в связи с применением вейпов. Необходимо более четкое понимание того, к каким последствиям может привести использование безникотиновых жидкостей для электронных сигарет. Тем не менее, на основании уже имеющихся сведений можно утверждать, что электронные сигареты не являются безвредными и оказывают существенное негативное влияние на печень, что проявляется в нарушении об-

менных процессов, усилении окислительного стресса, повреждении митохондрий и других органоидов, воспалительных и дистрофических изменениях. Имеются основания полагать, что вейпы могут играть значимую роль в развитии у человека таких заболеваний, как острый неинфекционный токсический гепатит и неалкогольная жировая болезнь печени.

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. Perera S.D., Dulmini A.D.T. Overview of e-cigarettes and e-liquids // Rajarata University Journal. 2022. Vol.7, Iss.1. P.30–35.
2. Ali N., Xavier J., Engur M., Mohanah P.V., Bernardino de la Serna J. The impact of e-cigarette exposure on different organ systems: a review of recent evidence and future perspectives // J. Hazard. Mater. 2023. Vol.457. Article number:131828. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131828>
3. Marques P., Piqueras L., Sanz M.J. An updated overview of e-cigarette impact on human health // Respir. Res. 2021. Vol.22, №1. Article number:151. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01737-5>
4. Gotts J.E., Jordt S.E., McConnell R., Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? // BMJ. 2019. Vol.366. Article number:15275. Erratum in: BMJ. 2019. Vol.367. Article number:15980. <https://doi.org/10.1136/bmj.15275>
5. Miyashita L., Foley G. E-cigarettes and respiratory health: the latest evidence // J. Physiol. 2020. Vol.598, №22. P.5027–5038. <https://doi.org/10.1113/JP279526>
6. Wang L., Wang Y., Chen J., Liu P., Li M. A review of toxicity mechanism studies of electronic cigarettes on respiratory system // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23, №9. Article number:5030. <https://doi.org/10.3390/ijms23095030>
7. Benowitz N.L., Fraiman J.B. Cardiovascular effects of electronic cigarettes // Nat. Rev. Cardiol. 2017. Vol.14, №8. P.447–456. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.36>
8. Qasim H., Karim Z.A., Rivera J.O., Khasawneh F.T., Alshbool F.Z. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system // J. Am. Heart Assoc. 2017. Vol.6, №9. Article number:e006353. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006353>
9. Kennedy C.D., van Schalkwyk M.C., McKee M., Pisinger C. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review of experimental studies // Prev. Med. 2019. Vol.127. Article number:105770. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105770>
10. Khadka S., Awasthi M., Lamichhane R.R., Ojha C., Mamudu H.M., Lavie C.J., Daggubati R., Paul T.K. The cardiovascular effects of electronic cigarettes // Curr. Cardiol. Rep. 2021. Vol.23, №5. Article number:40. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01469-4>
11. Corless J.K., Middleton H.M. Normal liver function: a basis for understanding hepatic disease // Arch. Intern. Med. 1983. Vol.143, №12. P.2291–2294. <https://doi.org/10.1001/archinte.1983.00350120085018>
12. Herrington J.S., Myers C. Electronic cigarette solutions and resultant aerosol profiles // J. Chromatogr. A. 2015. Vol.1418. P.192–199. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.09.034>
13. Alshareef H.Z., Omaye S.T. Toxicology of commonly found ingredients in e-cigarettes: a brief review // Health. 2021. Vol.13, №11. P.1396–1409. <https://doi.org/10.4236/health.2021.1311100>
14. Hopstock K.S., Perraud V., Dalton A.B., Barletta B., Meinardi S., Weltman R.M., Mirkhanian M.A., Rakosi K.J., Blake D.R., Edwards R.D., Nizkorodov S.A. Chemical analysis of exhaled vape emissions: unraveling the complexities of humectant fragmentation in a human trial study // Chem. Res. Toxicol. 2024. Vol.37, №6. P.1000–1010. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.4c00088>
15. Sun L., Luo C., Long J., Wei D., Liu J. Acrolein is a mitochondrial toxin: effects on respiratory function and enzyme activities in isolated rat liver mitochondria // Mitochondrion. 2006. Vol.6, №3. P.136–142. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2006.04.003>
16. Mohammad M.K., Avila D., Zhang J., Barve S., Arteel G., McClain C., Joshi-Barve S. Acrolein cytotoxicity in he-

- patocytes involves endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction and oxidative stress // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012. Vol.265, №1. P.73–82. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.09.021>
17. Mello T., Ceni E., Surrenti C., Galli A. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde // *Mol. Aspects Med.* 2008. Vol.29, №1-2. P.17–21. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.10.001>
18. Setshedi M., Wands J.R., de la Monte S.M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010. Vol.3, №3. P.178–185. <https://doi.org/10.4161/oxim.3.3.12288>
19. Chen W.Y., Zhang J., Ghare S., Barve S., McClain C., Joshi-Barve S. Acrolein is a pathogenic mediator of alcoholic liver disease and the scavenger hydralazine is protective in mice // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol.2, №5. P.685–700. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.05.010>
20. Cikmaz S., Kutoglu T., Kanter M., Mesut R. Effect of formaldehyde inhalation on rat livers: a light and electron microscopic study // *Toxicol. Ind. Health.* 2010. Vol.26, №2. P.113–119. <https://doi.org/10.1177/0748233710362384>
21. Zhang S., Chen H., Wang A., Liu Y., Hou H., Hu Q. Combined effects of co-exposure to formaldehyde and acrolein mixtures on cytotoxicity and genotoxicity in vitro // *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018. Vol.25. P.25306–25314. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2584-z>
22. Hernandez A., Sonavane M., Smith K.R., Seiger J., Migaud M.E., Gassman N.R. Dihydroxyacetone suppresses mTOR nutrient signaling and induces mitochondrial stress in liver cells // *PLoS One.* 2022. Vol.17, №12. Article number: e0278516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278516>
23. Rickard B.P., Ho H., Tiley J.B., Jaspers I., Brouwer K.L. E-cigarette flavoring chemicals induce cytotoxicity in HepG2 cells // *ACS Omega.* 2021. Vol.6, №10. P.6708–6713. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05639>
24. Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А., Бородин Е.А. Модификация лиганда TRPM8 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2022. Вып.84. С.32–36. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-32-36>
25. El Golli N., Jrad-Lamine A., Neffati H., Rahali D., Dallagi Y., Dkhili H., Ba N., El May M.V., El Fazaa S. Impact of e-cigarette refill liquid with or without nicotine on liver function in adult rats // *Toxicol. Mech. Methods.* 2016. Vol.26, №6. P.433–440. <https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1160963>
26. Nima R.S., Aziz D.Z. The oxidative stress induced by the vapours of electronic-hookah on mice liver tissues // *Sys. Rev. Pharm.* 2020. Vol.11, №9. P.420–423. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.9.59>
27. Granata S., Canistro D., Vivarelli F., Morosini C., Rullo L., Mercatante D., Rodriguez-Estrada M.T., Baracca A., Sgarbi G., Solaini G., Ghini S., Fagiolino I., Sangiorgi S., Paolini M. Potential harm of IQOS smoke to rat liver // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol.24, №15. Article number:12462. <https://doi.org/10.3390/ijms241512462>
28. Hasan K.M., Friedman T.C., Shao X., Parveen M., Sims C., Lee D.L., Espinoza-Derout J., Sinha-Hikim I., Sinha-Hikim A.P. E-cigarettes and western diet: important metabolic risk factors for hepatic diseases // *Hepatology.* 2019. Vol.69, №6. P.2442–2454. <https://doi.org/10.1002/hep.30512>
29. Bekyarova G., Tzaneva M., Bratoeva K., Ivanova I., Kotzev A., Hristova M., Krastev D., Kindekov I., Mileva M. 4-Hydroxynonenal (HNE) and hepatic injury related to chronic oxidative stress // *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2019. Vol.33, №1. P.1544–1552. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1674690>
30. Kanithi M., Junapudi S., Shah S.I., Reddy A.M., Ullah G., Chidipi B. Alterations of mitochondrial network by cigarette smoking and e-cigarette vaping // *Cells.* 2022. Vol.11, №10. Article number:1688. <https://doi.org/10.3390/cells11101688>
31. Espinoza-Derout J., Shao X.M., Bankole E., Hasan K.M., Mtume N., Liu Y., Sinha-Hikim A.P., Friedman T.C. Hepatic DNA damage induced by electronic cigarette exposure is associated with the modulation of NAD⁺/PARP1/SIRT1 axis // *Front. Endocrinol.* 2019. Vol.10. Article number:320. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00320>
32. Li G., Chan Y.L., Wang B., Saad S., George J., Oliver B.G., Chen H. E-cigarettes damage the liver and alter nutrient metabolism in pregnant mice and their offspring // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2020. Vol.1475, №1. P.64–77. <https://doi.org/10.1111/nyas.14411>
33. Wang Q., Ji X., Rahman I. Dysregulated metabolites serve as novel biomarkers for metabolic diseases caused by e-cigarette vaping and cigarette smoking // *Metabolites.* 2021. Vol.11, №6. Article number:345. <https://doi.org/10.3390/metabo11060345>
34. Aubrecht J., Schomaker S.J., Amacher D.E. Emerging hepatotoxicity biomarkers and their potential to improve understanding and management of drug-induced liver injury // *Genome Med.* 2013. Vol.5. Article number:85. <https://doi.org/10.1186/gm489>
35. Salman R.J., Alyodawi K. Biochemical and histopathological study of the toxic effects of electronic and conventional cigarette smoke on the liver of rats // *IJST.* 2023. Vol.2, №5. P.7–15.
36. Abd Z.S., Mehdi W.T. Effects of vaping and water pipe on lipid profiles, glucose and liver enzymes // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* 2023. Vol.4, №3. P.582–591.
37. Mumtaz H., Hameed M., Sangah A.B., Zubair A., Hasan M. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease in Southeast Asia // *Front. Public Health.* 2022. Vol.10. Article number:1008878. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1008878>

38. Синякин И.А., Шестакова М.А., Бышляга О.Ю., Баталова Т.А. Основные патологические эффекты от воздействия высокодисперсного аэрозоля электронных сигарет на клетки легкого и респираторный эпителий: обзор литературы // Медицина. 2024. Т.12, №1. С.72–87. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-1-1-10>
39. Chakinala R.C., Dawoodi S., Fabara S.P., Asad M., Khayyat A., Chandramohan S., Aslam A., Unachukwu N., Nasyrlaeva B., Jaiswal R., Chowdary S.B., Malik P., Rabbani R. Association of smoking and e-cigarette in chronic liver disease: an NHANES study // Gastroenterol. Res. 2022. Vol.15, №3. P.113–119. <https://doi.org/10.14740/gr1490>
40. Editorial Office. Retraction notice to "Association of smoking and e-cigarette in chronic liver disease: an NHANES study" // Gastroenterol. Res. 2023. Vol.16, №3. P.201. <https://doi.org/10.14740/gr1490r>
41. Fan T., DuBose L., Wayne C., Sisniega C. E-cigarette, or vaping, associated lung and hepatic injury // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2020. Vol.71, №3. P.e98–e100. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002744>
42. Godbee M., Jakate S., Eswaran S. A case of electronic nicotine delivery systems (ENDS) liver injury // Hepatology. 2021. Vol.73, №3. P.1230–1232. <https://doi.org/10.1002/hep.31475>
43. Van Roey G., Goos W., Claessens C., Hoorens A., Verlinden W., Schouten J. Acute grade IV toxic hepatitis due to the e-cigarette // Acta Gastroenterol. Belg. 2024. Vol.87, №1. P.44–47. <https://doi.org/10.51821/87.1.11378>

REFERENCES

1. Perera S.D., Dulmini A.D.T. Overview of e-cigarettes and e-liquids. *Rajarata University Journal* 2022; 7(1):30–35.
2. Ali N., Xavier J., Engur M., Mohanah P.V., Bernardino de la Serna J. The impact of e-cigarette exposure on different organ systems: a review of recent evidence and future perspectives. *J. Hazard. Mater.* 2023; 457:131828. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131828>
3. Marques P., Piqueras L., Sanz M.J. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir. Res.* 2021; 22(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01737-5>
4. Gotts J.E., Jordt S.E., McConnell R., Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; 366:l5275. Erratum in: *BMJ.* 2019; 367:l5980. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5275>
5. Miyashita L., Foley G. E-cigarettes and respiratory health: the latest evidence. *J. Physiol.* 2020; 598(22):5027–5038. <https://doi.org/10.1113/JP279526>
6. Wang L., Wang Y., Chen J., Liu P., Li M. A review of toxicity mechanism studies of electronic cigarettes on respiratory system. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(9):5030. <https://doi.org/10.3390/ijms23095030>
7. Benowitz N.L., Fraiman J.B. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14(8):447–456. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.36>
8. Qasim H., Karim Z.A., Rivera J.O., Khasawneh F.T., Alshbool F.Z. Impact of electronic cigarettes on the cardiovascular system. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(9):e006353. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006353>
9. Kennedy C.D., van Schalkwyk M.C., McKee M., Pisinger C. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review of experimental studies. *Prev. Med.* 2019; 127:105770. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105770>
10. Khadka S., Awasthi M., Lamichhane R.R., Ojha C., Mamudu H.M., Lavie C.J., Daggubati R., Paul T.K. The cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021; 23(5):40. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01469-4>
11. Corless J.K., Middleton H.M. Normal liver function: a basis for understanding hepatic disease. *Arch. Intern. Med.* 1983; 143(12):2291–2294. <https://doi.org/10.1001/archinte.1983.00350120085018>
12. Herrington J.S., Myers C. Electronic cigarette solutions and resultant aerosol profiles. *J. Chromatogr. A* 2015; 1418:192–199. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.09.034>
13. Alshareef H.Z., Omaye S.T. Toxicology of commonly found ingredients in e-cigarettes: a brief review. *Health* 2021; 13(11):1396–1409. <https://doi.org/10.4236/health.2021.1311100>
14. Hopstock K.S., Perraud V., Dalton A.B., Barletta B., Meinardi S., Weltman R.M., Mirkhanian M.A., Rakosi K.J., Blake D.R., Edwards R.D., Nizkorodov S.A. Chemical analysis of exhaled vape emissions: unraveling the complexities of humectant fragmentation in a human trial study. *Chem. Res. Toxicol.* 2024; 37(6):1000–1010. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.4c00088>
15. Sun L., Luo C., Long J., Wei D., Liu J. Acrolein is a mitochondrial toxin: effects on respiratory function and enzyme activities in isolated rat liver mitochondria. *Mitochondrion* 2006; 6(3):136–142. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2006.04.003>
16. Mohammad M.K., Avila D., Zhang J., Barve S., Arteel G., McClain C., Joshi-Barve S. Acrolein cytotoxicity in hepatocytes involves endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 265(1):73–82. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.09.021>
17. Mello T., Ceni E., Surrenti C., Galli A. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde. *Mol. Aspects Med.* 2008; 29(1-2):17–21. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2007.10.001>
18. Setshedi M., Wands J.R., de la Monte S.M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010; 3(3):178–185. <https://doi.org/10.4161/oxim.3.3.12288>
19. Chen W.Y., Zhang J., Ghare S., Barve S., McClain C., Joshi-Barve S. Acrolein is a pathogenic mediator of alcoholic

- liver disease and the scavenger hydralazine is protective in mice. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 2(5):685–700. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.05.010>
20. Cikmaz S., Kutoglu T., Kanter M., Mesut R. Effect of formaldehyde inhalation on rat livers: a light and electron microscopic study. *Toxicol. Ind. Health* 2010; 26(2):113–119. <https://doi.org/10.1177/0748233710362384>
21. Zhang S., Chen H., Wang A., Liu Y., Hou H., Hu Q. Combined effects of co-exposure to formaldehyde and acrolein mixtures on cytotoxicity and genotoxicity in vitro. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018; 25:25306–25314. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2584-z>
22. Hernandez A., Sonavane M., Smith K.R., Seiger J., Migaud M.E., Gassman N.R. Dihydroxyacetone suppresses mTOR nutrient signaling and induces mitochondrial stress in liver cells. *PLoS One* 2022; 17(12):e0278516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278516>
23. Rickard B.P., Ho H., Tiley J.B., Jaspers I., Brouwer K.L. E-cigarette flavoring chemicals induce cytotoxicity in HepG2 cells. *ACS Omega* 2021; 6(10):6708–6713. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05639>
24. Timkin P.D., Timofeev E.A., Borodin E.A. [TRPM8 ligand modification]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 84:32–36 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-84-32-36>
25. El Golli N., Jrad-Lamine A., Neffati H., Rahali D., Dallagi Y., Dkhili H., Ba N., El May M.V., El Fazaa S. Impact of e-cigarette refill liquid with or without nicotine on liver function in adult rats. *Toxicol. Mech. Methods.* 2016; 26(6):433–440. <https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1160963>
26. Nima R.S., Aziz D.Z. The oxidative stress induced by the vapours of electronic-hookah on mice liver tissues. *Sys. Rev. Pharm.* 2020; 11(9):420–423. <https://doi.org/10.31838/srp.2020.9.59>
27. Granata S., Canistro D., Vivarelli F., Morosini C., Rullo L., Mercatante D., Rodriguez-Estrada M.T., Baracca A., Sgarbi G., Solaini G., Ghini S., Fagiolino I., Sangiorgi S., Paolini M. Potential harm of IQOS smoke to rat liver. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(15):12462. <https://doi.org/10.3390/ijms241512462>
28. Hasan K.M., Friedman T.C., Shao X., Parveen M., Sims C., Lee D.L., Espinoza-Derout J., Sinha-Hikim I., Sinha-Hikim A.P. E-cigarettes and western diet: important metabolic risk factors for hepatic diseases. *Hepatology* 2019; 69(6):2442–2454. <https://doi.org/10.1002/hep.30512>
29. Bekyarova G., Tzaneva M., Bratoeva K., Ivanova I., Kotzev A., Hristova M., Krastev D., Kindekov I., Mileva M. 4-Hydroxynonenal (HNE) and hepatic injury related to chronic oxidative stress. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* 2019; 33(1):1544–1552. <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1674690>
30. Kanithi M., Junapudi S., Shah S.I., Reddy A.M., Ullah G., Chidipi B. Alterations of mitochondrial network by cigarette smoking and e-cigarette vaping. *Cells* 2022; 11(10):1688. <https://doi.org/10.3390/cells11101688>
31. Espinoza-Derout J., Shao X.M., Bankole E., Hasan K.M., Mtume N., Liu Y., Sinha-Hikim A.P., Friedman T.C. Hepatic DNA damage induced by electronic cigarette exposure is associated with the modulation of NAD⁺/PARP1/SIRT1 axis. *Front. Endocrinol.* 2019; 10:320. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00320>
32. Li G., Chan Y.L., Wang B., Saad S., George J., Oliver B.G., Chen H. E-cigarettes damage the liver and alter nutrient metabolism in pregnant mice and their offspring. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2020; 1475(1):64–77. <https://doi.org/10.1111/nyas.14411>
33. Wang Q., Ji X., Rahman I. Dysregulated metabolites serve as novel biomarkers for metabolic diseases caused by e-cigarette vaping and cigarette smoking. *Metabolites* 2021; 11(6):345. <https://doi.org/10.3390/metabo11060345>
34. Aubrecht J., Schomaker S.J., Amacher D.E. Emerging hepatotoxicity biomarkers and their potential to improve understanding and management of drug-induced liver injury. *Genome Med.* 2013; 5:85. <https://doi.org/10.1186/gm489>
35. Salman R.J., Alyodawi K. Biochemical and histopathological study of the toxic effects of electronic and conventional cigarette smoke on the liver of rats. *IJST* 2023; 2(5):7–15.
36. Abd Z.S., Mehdi W.T. Effects of vaping and water pipe on lipid profiles, glucose and liver enzymes. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science* 2023; 4(3):582–591.
37. Mumtaz H., Hameed M., Sangah A.B., Zubair A., Hasan M. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease in Southeast Asia. *Front. Public Health* 2022; 10:1008878. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1008878>
38. Sinyakin I.A., Shestakova M.A., Byshlyaga O.Yu., Batalova T.A. [Main pathologic effects of exposure to highly dispersed e-cigarette aerosol on lung cells and respiratory epithelium: literature review]. *Meditsina = Medicina* 2024; 12(1):72–87 (in Russian). <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2024-12-1-10>
39. Chakinala R.C., Dawoodi S., Fabara S.P., Asad M., Khayyat A., Chandramohan S., Aslam A., Unachukwu N., Naysyrlaeva B., Jaiswal R., Chowdary S.B., Malik P., Rabbani R. Association of smoking and e-cigarette in chronic liver disease: an NHANES study. *Gastroenterol. Res.* 2022; 15(3):113–119. <https://doi.org/10.14740/gr1490>
40. Editorial Office. Retraction notice to "Association of smoking and e-cigarette in chronic liver disease: an NHANES study". *Gastroenterol. Res.* 2023; 16(3):201. <https://doi.org/10.14740/gr1490r>
41. Fan T., DuBose L., Wayne C., Sisniega C. E-cigarette, or vaping, associated lung and hepatic injury. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2020; 71(3):e98–e100. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002744>

42. Godbee M., Jakate S., Eswaran S. A case of electronic nicotine delivery systems (ENDS) liver injury. *Hepatology* 2021; 73(3):1230–1232. <https://doi.org/10.1002/hep.31475>

43. Van Roey G., Goos W., Claessens C., Hoorens A., Verlinden W., Schouten J. Acute grade IV toxic hepatitis due to the e-cigarette. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2024; 87(1):44–47. <https://doi.org/10.51821/87.1.11378>

Информация об авторах:

Ольга Геннадьевна Андросова, канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: shiza_2025@mail.ru

Дмитрий Русланович Аллазов, студент 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alldruss@mail.ru

Максим Сергеевич Зинин, студент 3 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: zinin2025@mail.ru

Author information:

Olga G. Androsova, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy; e-mail: shiza_2025@mail.ru

Dmitriy R. Allazov, 3rd year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: alldruss@mail.ru

Maxim S. Zinin, 3rd year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: zinin2025@mail.ru

Поступила 20.01.2025
Принята к печати 21.04.2025

Received January 20, 2025
Accepted April 21, 2025



ГВОЗДЕНКО

ТАТЬЯНА

АЛЕКСАНДРОВНА

*(к 60-летию со дня
рождения)*

30 апреля отметила свой юбилей Татьяна Александровна Гвозденко – доктор медицинских наук, профессор РАН, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения.

Личностный выбор и человеческие качества – доброта, сострадание и любовь к детям привели Татьяну Александровну Гвозденко на педиатрический факультет Владивостокского медицинского института. Вся ее дальнейшая профессиональная деятельность была неразрывно связана с медицинской наукой и здравоохранением. Начала ее Татьяна Александровна сразу после окончания института, с работы врачом-педиатром Детской больницы № 4 города Владивостока, а в 1991 стала частью коллектива клиники Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения. После успешной защиты кандидатской диссертации на тему «Возможности бальнеотерапии углекислой гидрокарбонатной магниво-кальциевой водой при заболеваниях почек» в 1997 году продолжила работу в НИИ, исполняя обязанности научного, старшего научного и ведущего научного сотрудника лаборатории восстановительного лечения. В 2006 году Татьяна Александровна была удостоена ученой степени доктора медицинских наук

после защиты диссертации «Патогенетическое обоснование восстановительного лечения нефропатий, сочетанных с нарушениями липидного обмена» по специальностям – восстановительная медицина, патологическая физиология. С 2007 по 2010 годы работала в должности заместителя директора по научной и лечебной работе, а в июне 2010 года возглавила Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения (Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ). Заслуги Татьяны Александровны были высоко оценены Российской академией наук, и в 2016 году ей было присвоено звание профессора РАН.

Татьяна Александровна внесла значительный вклад в разработку теоретических положений о возникновении и развитии коморбидных состояний (кардиореспираторной, кардиоренальной, гепатокардиальной патологии), липид-индуцированных механизмов метаболического синдрома, иммуно-метаболических механизмов формирования хронического воспаления, регуляции системного воспаления при хронических обструктивных заболеваниях органов дыхания.

Под руководством Татьяны Александровны выполнены исследования по разработке методов восстановительного лечения наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, имеющих большое

практическое значение для населения и для санаторно-курортной отрасли Дальневосточного региона. Впервые были расширены показания по применению углекислых минеральных вод Шмаковского месторождения для детского и взрослого населения с заболеваниями почек. Высокий уровень клинко-экономической эффективности имеют разработанные при ее участии инновационный метод кинезо-гидрокинезотерапии при долговременной реабилитации детей с бронхиальной астмой, метод комплексной бальнео-физиотерапии при коморбидном течении хронического бескаменного холецистита и метаболического синдрома, высокоэффективная технология пелоидотерапии при бронхиальной астме на основе морской иловой грязи нового месторождения Мелководненское (о. Русский), программа комплексной реабилитации детей раннего возраста с перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией.

В течение 25 лет Татьяна Александровна Гвозденко возглавляет системные исследования по состоянию и изучению свойств природных лечебных ресурсов Дальнего Востока. Под её руководством проведена инвентаризация и типизация бальнеологических ресурсов, определены запасы, химический состав 250 источников минеральных вод в Приморском и Хабаровском крае, Сахалинской и Камчатской области. Разработано более 600 бальнеологических и экспертных заключений на гидроминеральные ресурсы, 20 биоклиматических паспортов на лечебно-оздоровительные местности. По результатам мониторинга регулярно последние 20 лет актуализируется и переиздается справочник «Минеральные воды и лечебные грязи Дальнего Востока».

Обладая статусом главного внештатного специалиста по санаторно-курортному лечению Минздрава России в Дальневосточном федеральном округе, Татьяна Александровна в рамках реализации Стратегии развития санаторно-курортного комплекса Российской Федерации с 2020 года курирует деятельность 79 специализированных учреждений по вопросам оценки кадрового, материально-технического, рекреационного потенциала, ведет мониторинг достижения ими целевых показателей, курирует формирование «Государственного реестра курортного фонда Российской Федерации» санаторно-курортными организациями региона. За этот период в Государственный реестр курортного фонда Российской Федерации включены 85% санаторно-курортных организаций края. В качестве члена рабочей группы по разработке клинических рекомендаций Минздрава России Татьяна Александровна сформировала раздел по использованию природных лечебных факторов в лечении пульмонологических пациентов. Совместно с органами управления Приморского края Татьяной Александровной разрабатываются региональные программы по развитию санаторно-курортного комплекса в субъектах ДВФО, проводятся мероприятия с целью увеличения доступности

санаторно-курортного лечения для населения края.

Являясь в течение 15 лет директором Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ, Татьяна Александровна сумела существенно нарастить научный потенциал учреждения и сформировать творческий коллектив единомышленников, реализующих основные направления фундаментальных исследований учреждения. Под её руководством сложилась эффективная система администрирования, в которой сочетаются единоначалие и коллегиальность. В основу совершенствования системы управления положено формирование полноценного управленческого резерва путем привлечения к научно-организационной работе молодых ученых.

Значительное внимание Татьяна Александровна уделяет вовлечению в науку молодежи путем тесного сотрудничества с Дальневосточным федеральным университетом, Тихоокеанским государственным медицинским университетом, учреждениями Дальневосточного отделения РАН. Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ является базой для выполнения студентами курсовых, дипломных работ и осуществляет образовательную деятельность по подготовке высококвалифицированных специалистов в аспирантуре. Аспиранты и молодые ученые учреждения неоднократно являлись лауреатами и победителями национальных и международных конкурсов различного уровня. Особое внимание уделяется формированию научных проектов и новых творческих групп под руководством молодых ученых.

Научно-педагогическая деятельность Татьяны Александровны связана с подготовкой научных и медицинских кадров в аспирантуре, на циклах повышения квалификации для ВУЗов и лечебно-профилактических учреждений Приморского края в области восстановительной медицины и патологической физиологии. Под ее научным руководством защищено 7 диссертаций, из них 1 докторская. Результаты многолетней работы Татьяны Александровны представлены более чем в 400 научных публикациях, в том числе 14 монографиях, 100 свидетельствах и патентах на изобретения, 35 медицинских технологиях и учебно-методических пособиях, которые используются в практическом здравоохранении Приморского края и в учебном процессе Тихоокеанского государственного медицинского университета Минздрава России, Дальневосточного федерального университета (Школа биомедицины, Школа естественных наук), в Центре гигиены и эпидемиологии в Приморском крае.

Татьяна Александровна Гвозденко является активным экспертом РАН, членом объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 при ДНЦ ФПД и ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России, членом редакционных коллегий научных журналов «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», «International Journal of Medicine and Psychology», а также председателем экзаменационной комиссии государственной итоговой

аттестации по программам высшего образования по специальности «Педиатрия» Тихоокеанского государственного медицинского университета на протяжении последних 5 лет.

Заслуги Гвозденко Т.А. в области медицинской науки и здравоохранения отмечены медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2023 г.); Почетной грамотой Российской академии наук (2002 г.; 2020 г.); Почетной грамотой Президиума РАМН (2009 г.); Благодарностью Губернатора Приморского края (2014 г.); Благодарностью Министра здравоохранения Российской Федерации (2020 г.). В 2024 году большой вклад Татьяны Александровны в развитие отечественной науки, подготовку научных кадров, многолетнюю плодотворную научно-исследовательскую и организационную деятельность был отмечен медалью «300 лет Российской академии наук».

Татьяна Александровна – принципиальный, чуткий и мудрый руководитель. Пользуется заслуженным уважением и любовью коллег и сотрудников. Ей присущи целеустремленность, высокая работоспособность, аналитические и организаторские способности, стремление к совершенствованию профессионального мастерства, большая творческая энергия и ответственность за результаты своего дела.

Администрация и коллектив Дальневосточного научного центра физиологии и патологии, коллеги и друзья сердечно поздравляют юбиляра и желают ей крепкого здоровья, активного творческого долголетия, счастья и благополучия.

Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.

Подписано к печати 10.06.2025. Дата выхода из печати 24.06.2025. Дата выхода в свет: 24.06.2025. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 19,3. Тираж 500 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.б.н. И.В. Довжикова.
Свободная цена.