

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

# **БЮЛЛЕТЕНЬ**

## **ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ**

*Выпуск 98*

**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. Пууцино)  
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](mailto:bulleten.fpd@mail.ru); [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)  
<https://cfpd.elpub.ru/jour>

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

Сведения о журнале публикуются в ведущих отечественных (ВИНИТИ РАН, Российская государственная библиотека, Научная электронная библиотека (eLIBRARY.RU) – индексация в РИНЦ (ядро РИНЦ) и Russian Science Citation Index (RSCI), НЭИКОН – платформа Elpub) и международных (Ulrich's Periodicals Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Lens, Research4Life, Mendeley, Index Copernicus и др.) библиометрических базах данных.

## Основан в 1998 году

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (регистрационный номер и дата принятия решения о регистрации:

серия ПИ № ФС77-76667 от 26 августа 2019 г.)

Подписной индекс в объединенном каталоге «Роспечать» 18454.



**FEDERAL STATE BUDGETARY  
SCIENTIFIC INSTITUTION  
FAR EASTERN SCIENTIFIC CENTER OF  
PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY  
OF RESPIRATION**

---

---

# BULLETIN

## **PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION**

*Issue 98*

### **CHIEF EDITOR**

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

### **ASSOCIATED EDITORS:**

I.A.Andrievskaya, PhD, DSc

T.A.Gvozdenko, MD, PhD, DSc

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

N.A.Ishutina, PhD, DSc

D.E.Naumov, MD, PhD

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

A.G.Prihodko, MD, PhD, DSc

---

Blagoveshchensk 2025



## Editorial Board

- S.N.Avdeev, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (*Moscow, Russian Federation*)
- Z.R.Aisanov, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)
- M.V.Antonyuk, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
- A.A.Vizel, MD, PhD, DSc, Professor (*Kazan, Russian Federation*)
- B.I.Geltser, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Vladivostok, Russian Federation*)
- I.V.Demko, MD, PhD, DSc, Professor (*Krasnoyarsk, Russian Federation*)
- G.P.Evseeva, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
- K.V.Zhmerenetsky, MD, PhD, DSc, Docent, Corresponding member of RAS (*Khabarovsk, Russian Federation*)
- T.V.Zabolotskikh, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
- G.L.Ignatova, MD, PhD, DSc, Professor (*Chelyabinsk, Russian Federation*)
- M.Yu.Kameneva, MD, PhD, DSc (*St.Petersburg, Russian Federation*)
- V.K.Kozlov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Khabarovsk, Russian Federation*)
- S.P.Kryzhanovsky, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Vladivostok, Russian Federation*)
- O.A.Lebedko, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
- L.G.Manakov, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
- S.V.Naryshkina, MD, PhD, DSc, Professor (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
- V.A.Nevzorova, MD, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
- T.P.Novgorodtseva, PhD, DSc, Professor (*Vladivostok, Russian Federation*)
- V.I.Novoselov, PhD, DSc, Professor (*Pushchino, Russian Federation*)
- V.I.Pavlenko, MD, PhD, DSc, Docent (*Blagoveshchensk, Russian Federation*)
- S.K.Soodaeva, MD, PhD, DSc, Professor (*Moscow, Russian Federation*)
- T.M.Sooronbaev, MD, PhD, DSc, Professor (*Bishkek, Kyrgyzstan*)
- S.V.Suprun, MD, PhD, DSc (*Khabarovsk, Russian Federation*)
- V.I.Trofimov, MD, PhD, DSc, Professor (*St.Petersburg, Russian Federation*)
- N.N.Tsybikov, MD, PhD, DSc, Professor (*Chita, Russian Federation*)
- B.A.Chernyak, MD, PhD, DSc, Professor (*Irkutsk, Russian Federation*)
- X.D.Zhou, MD, PhD, DSc, Professor (*Haikou, China*)
- Ya.N.Shoikhet, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding member of RAS (*Barnaul, Russian Federation*)

### Editorial office:

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Phone (fax) – (8-4162) 77-28-07

E-mail: [bulleten.fpd@mail.ru](mailto:bulleten.fpd@mail.ru); [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

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



## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.П.Колосов, Л.Г.Манаков, Е.В.Полянская, Ю.М.Перельман.* Динамика заболеваемости и смертности населения в пандемический период на территории Дальневосточного федерального округа (к 5-летию пандемии коронавирусной инфекции COVID-19)..... 8
- О.С.Третьякова, В.А.Белоглазов, Е.Д.Кумельский, И.Г.Ульченко, И.А.Яцков, М.А.Яцко, А.В.Корзинина, Л.Н.Эмирусеинов.* Динамика заболеваемости бронхиальной астмой в Республике Крым..... 21
- Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, Г.П.Евсеева, Р.С.Телепнева, Е.Н.Супрун, Н.О.Абдуллина, М.С.Чайка, О.А.Лебедько.* Структура и особенности циркуляции возбудителей гриппа и ОРВИ у детей с бронхолегочными заболеваниями в период 2023-2024 годы..... 32
- А.П.Бондаренко, О.Е.Троценко, А.Г.Ковальский, С.А.Доброва, В.И.Резник, О.Н.Огиенко, А.О.Голубева.* К вопросу диагностики нарушения функции малых дыхательных путей при легкой бронхиальной астме..... 40
- Е.Г.Шелудько, Ю.О.Семиреч, В.В.Кнышова, В.П.Колосов.* Клинические профили пациентов, поступающих на реабилитацию после внебольничной пневмонии.. 50
- В.В.Кнышова, Е.Е.Минеева, М.В.Антонюк, А.В.Юренко, Е.Г.Шелудько.* Состояние легочной функции у реконвалесцентов вирусной пневмонии в катамнезе..... 60
- Т.В.Сычёва, Ю.М.Перельман.* Прогнозирование риска частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких..... 68

## CONTENTS

### ORIGINAL RESEARCH

- V.P.Kolosov, L.G.Manakov, E.V.Polyanskaya, J.M.Perelman.* Dynamics of morbidity and mortality of the population during the pandemic period in the Far Eastern Federal District (on the fifth anniversary of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic)
- O.S.Tretyakova, V.A.Beloglazov, E.D.Kumelsky, I.G.Ulchenko, I.A.Yatskov, M.A.Yatsko, A.V.Korzinina, L.N.Emiruseinov.* Dynamics of bronchial asthma morbidity in Crimea Republic
- E.B.Nagovitsyna, G.P.Evseeva, S.V.Suprun, R.S.Telepneva, E.N.Suprun, N.O.Abdullina, M.S.Chaika, O.A.Lebed'ko.* Structure and circulation patterns of influenza and other respiratory viruses among children with bronchopulmonary diseases in 2023–2024
- A.P.Bondarenko, O.E.Trotsenko, A.G.Kovalsky, S.A.Dobrova, V.I.Reznik, O.N.Ogienko, A.O.Golubev.* Viral pathogens in autopsy material from patients with fatal pneumonia in Khabarovsk in 2023
- E.G.Sheludko, Yu.O.Semirech, V.V.Knyshova, V.P.Kolosov.* Clinical profiles of patients admitted for rehabilitation after community-acquired pneumonia
- V.V.Knyshova., E.E.Mineeva., M.V.Antonyuk, A.V.Yurenko, E.G.Sheludko.* Lung function in convalescents with a history of viral pneumonia
- T.V.Sytcheva, J.M.Perelman.* Predicting the risk of frequent exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease



<i>А.Ю.Крапошина, И.В.Демко, Е.А.Собко.</i> Особенности воспаления при тяжелой бронхиальной астме.....	75	<i>A.Yu.Kraposhina, I.V.Demko, E.A.Sobko.</i> Features of inflammation in severe bronchial asthma
<i>И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр, Н.В.Лоскутова, А.А.Григоренко.</i> Опти- мизация лечения артериальной гипер- тонии у пациентов хронической обструктивной болезнью легких.....	86	<i>I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar, N.V.Loskutova, A.A.Grigorenko.</i> Optimising arterial-hypertension therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease
<i>Д.Е.Наумов, О.О.Некрасова, Д.А.Гассан, И.Ю.Сугайло, Е.Г.Шелудько.</i> Капсаи- цин-индуцированная транскриптомная перестройка макрофагов моноцитар- ного происхождения в процессе диф- ференцировки <i>in vitro</i> .....	94	<i>D.E.Naumov, O.O.Nekrasova, D.A.Gassan, I.Yu.Sugaylo, E.G. Sheludko.</i> Capsaicin- induced transcriptomic reprogramming of monocyte-derived macrophages during <i>in vitro</i> differentiation
<i>О.О.Некрасова, Д.А.Гассан, А.В.Конев, К.А.Конева.</i> Разработка ПЦР тест-си- стем для генотипирования однонуклео- тидных полиморфизмов в генах врожденного иммунитета и воспали- тельного ответа.....	109	<i>O.O.Nekrasova, D.A.Gassan, A.V.Konev, K.A.Koneva.</i> Development of PCR-based test systems for genotyping of single nucleotide polymorphisms in innate immunity and inflammatory response genes
<i>Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, И.Н.Гориков, И.В.Довжикова.</i> Прогно- стическая модель развития субкомпен- сированной хронической плацентарной недостаточности у беременных с цито- мегаловирусной инфекцией.....	117	<i>N.A.Ishutina, I.A.Andrievskaya, I.N.Gorikov, I.V.Dovzhikova.</i> Prognostic model for the development of chronic subcompensated placental insufficiency in pregnant women with cytomegalovirus infection
<i>Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, Д.А.Гассан, Н.А.Ишутина, И.В.Довжикова, О.О.Некрасова.</i> Морфофункциональ- ная характеристика печени при цереб- ральной ишемии у доношенных новорожденных от матерей с обостре- нием бронхиальной астмы на фоне острой фазы цитомегаловирусной ин- фекции во время беременности.....	124	<i>L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, D.A.Gassan, N.A.Ishutina, I.V.Dovzhikova, O.O.Nekrasova.</i> Morphofunctional characteristics of the liver in cerebral ischemia among full-term newborns of mothers with exacerbation of asthma during the acute phase of cytomegalovirus infection in pregnancy
<i>И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, И.Н.Гориков, И.В.Довжикова.</i> Особен- ности гуморального иммунного ответа у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью, ассо- циированной с обострением цитомега- ловирусной инфекции.....	131	<i>I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, I.N.Gorikov, I.V.Dovzhikova.</i> Features of the humoral immune response in pregnant women with chronic placental insufficiency associated with cytomegalovirus infection exacerbation



*О.Л.Кутепова, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова.* Оценка содержания фосфолипидов в лейкоцитах крови рожениц, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности..... 139

*O.L.Kutepova, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova.* Assessment of phospholipid content in blood leukocytes of parturient women who had COVID-19 during the third trimester of pregnancy

*И.Н.Гориков, Д.А.Гассан, Н.А.Ишутина, О.О.Некрасова, Т.Е.Тальченкова.* Функциональное состояние печени при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности..... 144

*I.N.Gorikov, D.A.Gassan, N.A.Ishutina, O.O.Nekrasova, T.E.Talchenkova.* Liver functional status in newborns with cerebral ischemia born to mothers with exacerbation of chronic cytomegalovirus infection during the second trimester of pregnancy

### **ОБЗОРЫ**

### **REVIEWS**

*Н.Л. Перельман.* Хронический кашель..... 150

*N.L.Perelman.* Chronic cough

*С.В.Супрун, М.И.Макеева.* Некоторые аспекты коморбидности псориаза и бронхолегочной патологии (обзор литературы)..... 163

*S.V.Suprun, M.I.Makeeva.* Some aspects of comorbidity between psoriasis and bronchopulmonary pathology (literature review)

### **ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ**

### **ANNIVERSARIES**

*Алексей Борисович Пирогов.* К 90-летию со дня рождения..... 175

*Aleksey B. Pirogov.* To the 90<sup>th</sup> birthday



УДК (314.4+312.2):616-036.12«COVID-19»(571.6)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-8-20

**ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В  
ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД НА ТЕРРИТОРИИ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА  
(К 5-ЛЕТИЮ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19)**

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Пандемия новой вирусной респираторной инфекции, объявленная в 2020 году, позволяет говорить о коронавирусах, как о крайне опасных патогенах человека. Они характеризуются высоким уровнем летальности и представляют значительную медико-социальную угрозу для общества вследствие угрожающих жизни осложнений заболевания. **Цель.** Оценить степень влияния пандемии новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 на уровень заболеваемости и смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа (ДФО). **Материалы и методы.** Выполнялся комплекс аналитических, эпидемиологических, статистических исследований и контент-анализ публикаций по проблеме. Оценка заболеваемости и смертности населения проводилась на основе МКБ-10, данным государственного статистического мониторинга заболеваемости и смертности населения РФ за 2000-2023 гг. с использованием базы данных Федеральной службы государственной статистики, Министерства здравоохранения РФ. **Результаты.** В первый год пандемии резко снизилась заболеваемость среди взрослого населения по всем классам МКБ-10, исключая класс «Болезни органов дыхания», рост по которому в ДФО составила 48,7% за все годы пандемии. В 2020 г. уровень распространения COVID-19 среди взрослого населения ДФО и РФ был в 2,4 и 3,2 раза соответственно больше, чем среди детского населения. Особенностью пандемии коронавирусной инфекции являлась ее высокая степень вирулентности, и связанная с этим высокая летальность от COVID-19 среди взрослого населения варьировала в регионах ДФО, различаясь пятикратно. Другой особенностью коронавирусной инфекции являлось то, что среди лиц пожилого возраста в возрасте старше 60 лет смертность от COVID-19 составила 83,3%, тогда как среди лиц трудоспособного возраста – 15,2% и 0,04% – в возрасте от 0 до 15 лет. Наиболее высокий удельный вес болезней органов дыхания, как причины смерти, наблюдался в возрастной группе 1-4 года (7,04%), а от коронавирусной инфекции – в возрастной группе 70-74 года (9,28%). В среднем доля болезней органов дыхания среди причин смерти населения составляла 4,51%, а доля COVID-19 – 6,76%. Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения по всему спектру причин смерти. При этом беспрецедентной являлась динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания, уровень которой на территории РФ, так же, как и на территории ДФО, увеличился на 48,7%, при устойчивой тенденции ее снижения в предыдущие годы (2000-2019 гг.). За годы пандемии общий показатель смертности населения на территории региона среди мужчин увеличился в 2021 году по сравнению с 2019 на 16,6%, а среди женщин – на 22,4% на фоне положительных трендов снижения данного показателя. Было установлено, что роль коронавирусной инфекции в формировании уровня и структуры смертности населения на территории региона в период ее пандемии достаточно велика, «вклад» её более чем в 2 раза превысил соответствующие значения интенсивных показателей смертности по причине болезней органов дыхания и болезней органов пищеварения. Доля коронавирусной инфекции COVID-19 в структуре причин смерти населения региона в 2021 году составила 14,6% при вариациях доли в его субъектах от 7,0% до 20,9%. **Заключение.** Пандемия

**Контактная информация**

Леонид Григорьевич Манаков, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: lgmanakov@yandex.ru

**Correspondence should be addressed to**

Leonid G. Manakov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Main Staff Scientist, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: lgmanakov@yandex.ru

**Для цитирования:**

Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Динамика заболеваемости и смертности населения в пандемический период на территории Дальневосточного федерального округа (к 5-летию пандемии коронавирусной инфекции COVID-19) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.8–20. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-8-20

**For citation:**

Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya E.V., Perelman J.M. Dynamics of morbidity and mortality of the population during the pandemic period in the Far Eastern Federal District (on the fifth anniversary of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):8–20 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-8-20



новой респираторной вирусной инфекции COVID-19 оказала существенное влияние на уровень и структуру заболеваемости и смертности населения региона по всему спектру их основных нозологических форм. Особенности социально-экономических и природно-климатических условий жизни населения региона обуславливают значительную дифференциацию субъектов Дальнего Востока по показателям заболеваемости и смертности. Подтверждены прогнозы о том, что отрицательная динамика регистрируемой заболеваемости населения в период пандемии может иметь негативные последствия, обусловленные поздним выявлением и несвоевременной диагностикой хронических форм патологии, их прогрессирования и развитием опасных для жизни осложнений болезни и, как следствие, рост смертности от этих причин населения, не получившего своевременную и адекватную медицинскую помощь.

*Ключевые слова:* пандемия COVID-19, заболеваемость населения, смертность населения, Российская Федерация, Дальневосточный федеральный округ.

## DYNAMICS OF MORBIDITY AND MORTALITY OF THE POPULATION DURING THE PANDEMIC PERIOD IN THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT (ON THE FIFTH ANNIVERSARY OF THE CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) PANDEMIC)

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

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

**SUMMARY. Introduction.** The pandemic of the novel viral respiratory infection declared in 2020 demonstrated that coronaviruses are extremely dangerous human pathogens. They are characterised by high lethality and present a considerable medico-social threat owing to life-threatening complications. **Aim.** To assess the impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality levels in the population of the Far Eastern Federal District (FEFD). **Materials and methods.** A set of analytical, epidemiological and statistical studies was performed, together with a content analysis of relevant publications. Morbidity and mortality were evaluated according to ICD-10, using data from the state statistical monitoring system for 2000–2023 and the databases of the Federal State Statistics Service and the Ministry of Health of the Russian Federation. **Results.** In the first pandemic year overall morbidity among adults fell sharply across all ICD-10 classes except “Diseases of the respiratory system”, which in the FEFD rose by 48.7% over the entire pandemic period. In 2020 the prevalence of COVID-19 among adults in the FEFD and in the Russian Federation was 2.4- and 3.2-fold higher, respectively, than among children. The pandemic was marked by high virulence and, accordingly, high adult case-fatality from COVID-19, which differed five-fold between FEFD regions. Among persons aged  $\geq 60$  years, COVID-19 accounted for 83.3% of deaths, whereas in the working-age group it accounted for 15.2% and in the 0- to 15-year group for 0.04%. The greatest share of deaths from respiratory diseases occurred in the 1- to 4-year age group (7.04%), while deaths from COVID-19 predominated in the 70- to 74-year group (9.28%). On average, respiratory diseases accounted for 4.51% of all deaths and COVID-19 for 6.76%. The pandemic markedly affected both the level and the structure of mortality across the full spectrum of causes. Particularly unprecedented was the rise in deaths from respiratory diseases: after years of steady decline (2000–2019), the rate increased by 48.7% in both Russia overall and the FEFD. During the pandemic years, total mortality among men in the region grew by 16.6% in 2021 versus 2019, and among women by 22.4%, reversing previous downward trends. The contribution of COVID-19 to overall mortality more than doubled the respective age-standardised death rates for respiratory and digestive diseases. In 2021 COVID-19 accounted for 14.6 % of all deaths in the FEFD, with regional shares ranging from 7.0% to 20.9%. **Conclusion.** The COVID-19 pandemic substantially altered the level and structure of morbidity and mortality across all major nosological categories in the region. Socio-economic and natural-climatic conditions of the Far East produce wide inter-regional variation in these indicators. Forecasts that the recorded decline in morbidity during the pandemic would have negative consequences were confirmed: delayed detection and late diagnosis of chronic pathologies have led to progression, life-threatening complications and, consequently, increased mortality among people who did not receive timely and adequate medical care.

*Key words:* COVID-19 pandemic, population morbidity, population mortality, Russian Federation, Far Eastern Federal District.

В 2020 году мировое сообщество и население всех стран мира столкнулось с глобальной проблемой – новой инфекцией, которой Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила официальное название – COVID-19 («Coronavirus Disease 2019»), а Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции –

SARS-CoV-2. Объявление ВОЗ 11 марта 2020 года вспышки COVID-19 пандемией стало признанием того, что болезнь уже распространилась глобально и охватила все континенты. По мнению ВОЗ, она является серьезной проблемой для общественного здравоохранения, имеющей международное значение [1, 2]. Пандемия вирусной инфекции затронула все сферы об-



щественной жизни большинства государств, воздействуя и разрушая мир по трем основным направлениям: непосредственно воздействуя на здоровье, на систему здравоохранения и вызывая системные социально-экономические негативные последствия ответных мер [3, 4]. События, связанные с распространением инфекции COVID-19, поставили перед глобальным сообществом много новых биомедицинских, экономических, социальных, демографических и иных проблем. При этом ситуация в различных странах быстро менялась в зависимости от особенностей географического положения, культурно-исторических традиций населения и типа национальной организации государственного управления здравоохранением, в соответствии с которыми изменялись характеристики эпидемического процесса и выработывалась тактика и стратегия борьбы с пандемией. Все эти годы осуществлялся беспрецедентный глобальный мониторинг этого процесса [5].

В Российской Федерации в этот период (2020-2023 гг.) было зарегистрировано 31 564 696 случаев заболевания COVID-19, из которых 764 348 завершились неблагоприятным исходом (2,42%); в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в этот период было зарегистрировано 1 632 258 случаев заболевания COVID-19 при общей летальности в 2021-2023 годах – 1,87%. Следует отметить, что наиболее высокий уровень летальности при COVID-19 в России был зафиксирован в 2021 (3,93%), в ДФО – 3,12%, снижаясь к 2023 году до 0,67%, как на федеральном, так и на региональном уровнях [6]. Показатели заболеваемости населения коронавирусной инфекцией на территории ДФО также незначительно отличаются от федеральных значений (рис. 1). При этом в регионе разброс показателей заболеваемости между субъектами более существенный, чем на федеральном уровне, различия составляют в разные годы от 2,7 раза (2021 год) до 8,7 раза (2023

год). В этом случае «субъектами-лидерами» по уровню показателей заболеваемости являются республика Саха (Якутия), Республика Бурятия, Камчатский край, Магаданская область, а «субъектами-аутсайдерами» – Еврейская автономная область, Сахалинская область, Приморский край (рис. 2).

В этой связи представляется целесообразным и необходимым провести анализ динамики основных показателей заболеваемости и смертности, отражающих продолжительность, качество и уровень жизни населения Дальневосточного региона России в допандемический, пандемический и пост-пандемический (затрагивающий вторую половину 2023 года) периоды, что и является целью данного исследования.

### Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач и организации исследования был проведен комплекс аналитических, эпидемиологических и статистических исследований. Использовались методы: описательной статистики, эпидемиологического анализа и мониторинга, математические, информационно-аналитические, структурного, сравнительного и вариационного анализа, стандартизации показателей, методы анализа динамических рядов и контент-анализа публикаций по проблеме.

Эпидемиологическая и статистическая оценка заболеваемости населения проводилась на основе МКБ-10 по данным государственного статистического мониторинга заболеваемости населения РФ за 2000-2023 годы. Для этого были использованы базы данных Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации [6, 7].

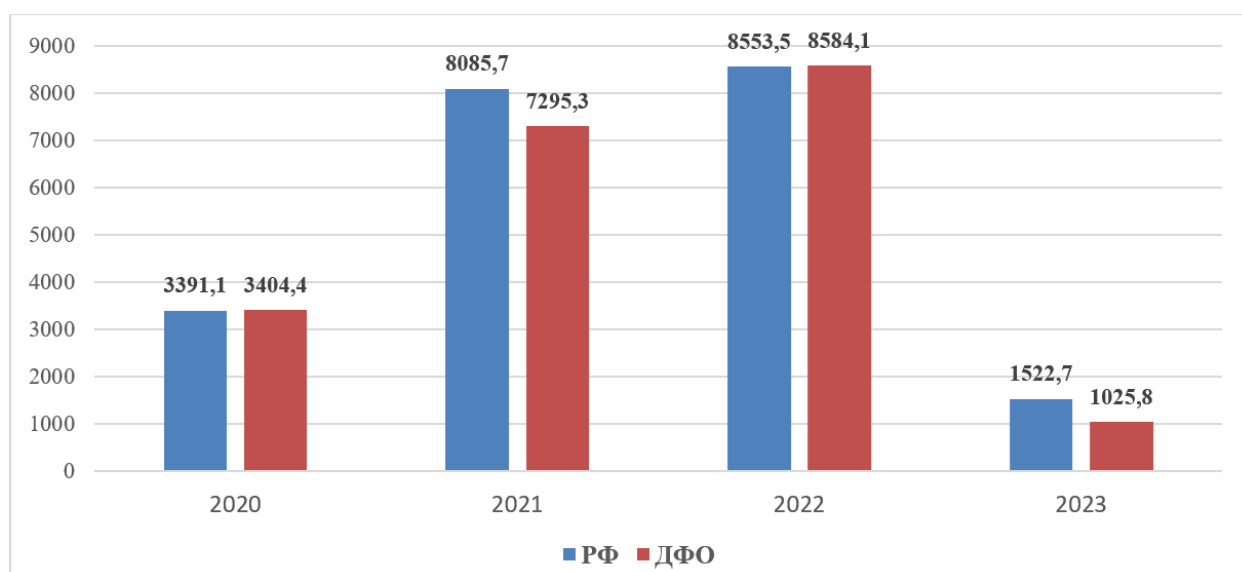


Рис. 1. Сравнительная оценка показателей заболеваемости COVID-19 на территориях РФ и ДФО (на 100 000 населения).



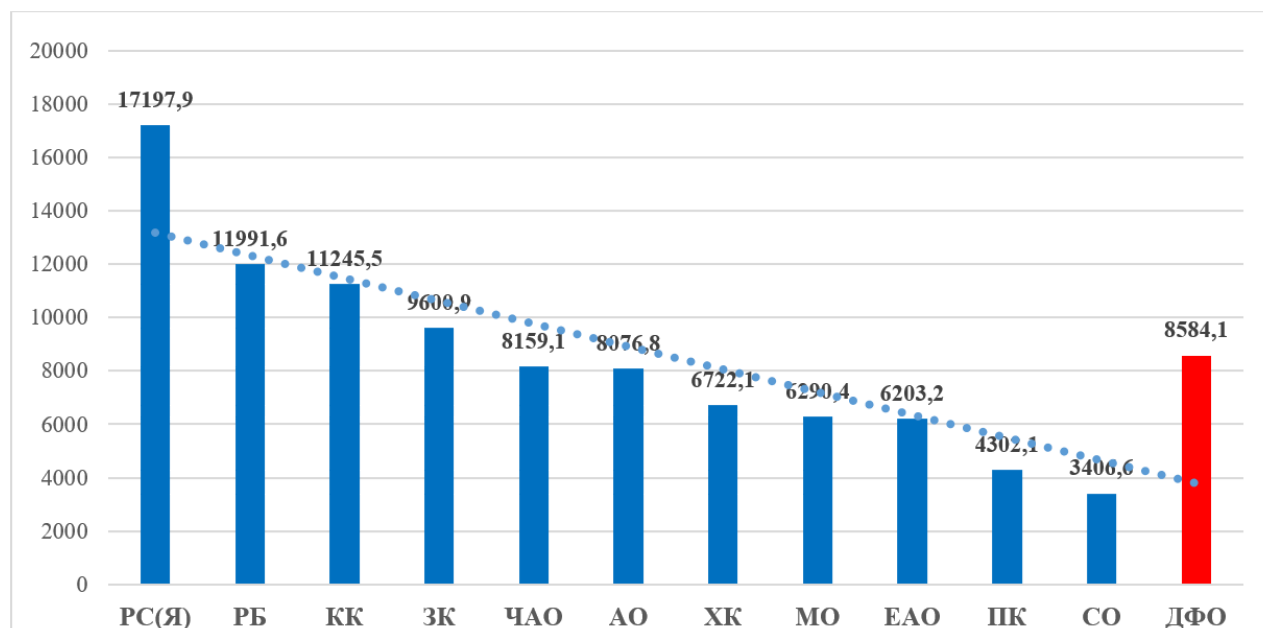


Рис. 2. Ранжированный ряд заболеваемости населения COVID-19 на территории Дальневосточного федерального округа (2022 год, на 100 000 населения). *Примечание:* здесь и далее: РБ – республика Бурятия; РС (Я) – республика Саха (Якутия); ЗК – Забайкальский край; КК – Камчатский край; ПК – Приморский край; ХК – Хабаровский край; АО – Амурская область; МО – Магаданская область; СО – Сахалинская область; ЕАО – Еврейская автономная область; ЧАО – Чукотский автономный округ; ДФО – Дальневосточный федеральный округ.

Анализ полученной информации осуществлялся с использованием абсолютных и относительных величин, коэффициентов соотношения. При анализе результатов эпидемиологических исследований были использованы следующие показатели и единицы их измерения [8, 9]: заболеваемость; первичная заболеваемость (совокупность вновь возникших заболеваний за календарный год), на 100 000 населения; структура заболеваемости, в процентах; смертность на 100 000 населения; структура смертности в процентах. Для анализа и обработки статистической информации использовались современные информационные системы и компьютерные программы (MS Excel-2016) и технологии. Определение достоверности различий средних и относительных величин, статистических индикаторов проводилось по критерию достоверности Стьюдента  $t$ , при этом различия показателей считались достоверными при  $t > 2$ , что соответствует вероятности безошибочного прогноза 95,0% и более ( $p < 0,05$ ). Для визуализации данных исследования использовался графический инструментарий.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты статистического анализа свидетельствовали, что уровень заболеваемости коронавирусной инфекцией во все годы ее пандемии является неоднозначным, как среди субъектов Дальневосточного федерального округа, так и среди различных контингентов населения. В частности, различия максимальных (республика Бурятия) и минимальных (Еврейская автономная область) значений показателей

заболеваемости COVID-19 на территории региона составляли 2,6 раза (2021 год) и были наиболее выражены среди детского населения (максимальный уровень в республике Саха (Якутия) в 5,9 раз превышал минимальный – в Сахалинской области). Среди взрослого населения и старше трудоспособного возраста «лидерами» являлись также республика Бурятия и Камчатский край, а «аутсайдерами» – Еврейская автономная область и Чукотский автономный округ (табл. 1). В 2022 году различия между максимальными (республика Саха (Якутия) и минимальными (Сахалинская область) показателями заболеваемости коронавирусной инфекцией населения субъектов ДФО составили уже 5-кратных значений (рис. 2).

Статистический анализ заболеваемости COVID-19 различных возрастных групп населения свидетельствовал, что инфекции более подвержены контингенты взрослого населения, уровень заболеваемости среди которых на территории Дальневосточного федерального округа и Российской Федерации в целом в 2,4 и 3,2 раза соответственно, был больше, чем среди детского населения (2020 год). В 2021 году данные различия уменьшились до 1,6 и 2,4 раза соответственно (рис. 3). Особенно высокие уровни заболеваемости наблюдались среди населения старше трудоспособного возраста, которые на 23,8% и 22,6% соответственно были выше средних уровней заболеваемости COVID-19 на территориях ДФО и РФ (2020 год). При этом существенных различий в уровнях заболеваемости различных возрастных групп населения на территориях ДФО и РФ не выявлялось, за исключением возрастной



группы детского населения, в которой уровень заболеваемости в ДФО на 24,4% или почти на четверть был выше соответствующего уровня в Российской Федерации в целом ( $p < 0,05$ ). При этом уровень заболеваемо-

сти данной инфекцией среди населения старше трудоспособного возраста на территориях ДФО и РФ соответственно в 1,8 и 2,7 раза был выше, чем среди детского населения (рис. 3).

Таблица 1

**Анализ максимальных и минимальных значений показателей заболеваемости населения COVID-19 на территории Дальневосточного федерального округа и степень их различий за 2021 год**

Все население		Детское население		Взрослое население		Старше трудоспособного возраста	
Максимальные и минимальные значения показателей, на 100 000 населения							
Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min
10091,4	3764,2	7844,9	1311,7	10840,3	4126,4	12382,7	4436,8
Степень различий максимальных и минимальных значений показателей (градиент – G)							
2,6 раз		5,9 раз		2,6 раз		2,7 раз	

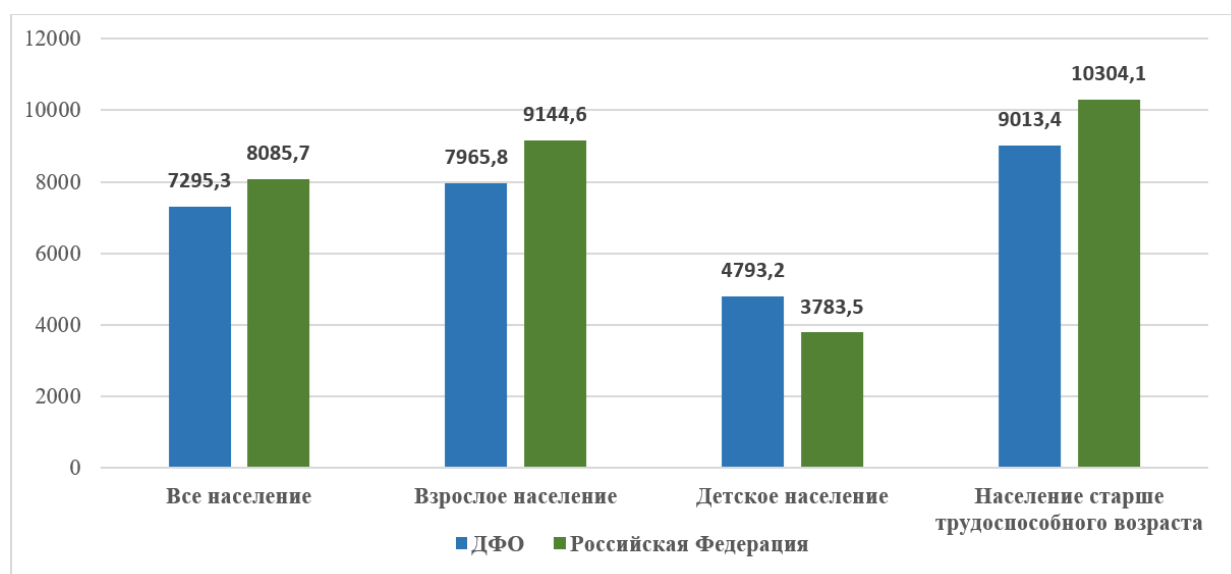


Рис. 3. Сравнительная оценка показателей заболеваемости COVID-19 различных возрастных групп населения на территории Дальневосточного федерального округа и Российской Федерации (2021 г., на 100 000 населения).

Не менее, а более существенные различия наблюдаются при анализе смертности населения по причине COVID-19. В частности, если диапазон между максимальными (Еврейская автономная область – 310,6 на 100 000 населения) и минимальными (Чукотский автономный округ – 76,3) значениями показателей на территории ДФО в 2021 году составлял 4,1 раза, то в 2022 году он увеличился до 10,6 раз (максимум – 110,4 на 100 000 населения, в Камчатском крае, минимум – 10,4, в Чукотском автономном округе), а в 2023 году, несмотря на то, что их интенсивные значения существенно уменьшились, диапазон различий возрос до 72,7 раз (максимум – 29,1 на 100 000 населения, в Камчатском крае, минимум – 0,4, в Сахалинской области).

При этом показатели смертности на территориях Дальневосточного федерального округа и Российской Федерации в целом незначительно отличались, за исключением 2021 года, когда различия показателей смертности были статистически значимы ( $p = 0,035$ ). Кроме этого, при статистическом анализе обращал на себя внимание тот факт, что на фоне относительно равномерного распределения большинства субъектов ДФО в их ранжированном ряду по уровням смертности от COVID-19 два субъекта (Еврейская автономная область и Хабаровский край) занимали чрезвычайно высокую позицию, а два субъекта (Чукотский автономный округ и Сахалинская область) – находились на противоположном полюсе (рис. 4).



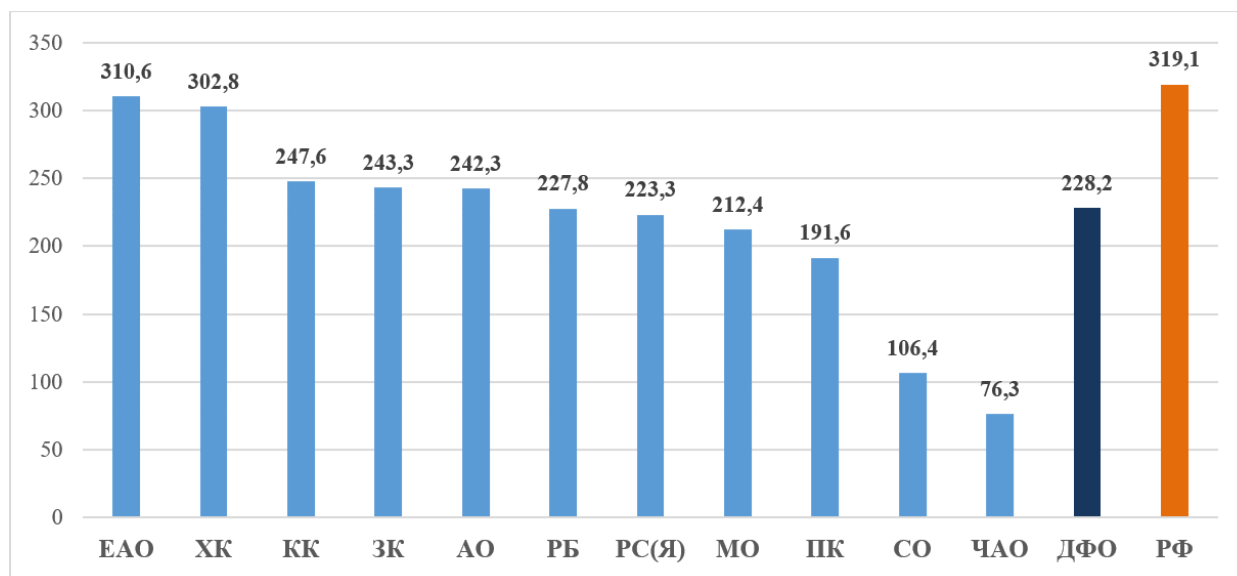


Рис. 4. Ранжированный ряд показателей смертности населения по причине COVID-19 в субъектах Дальневосточного федерального округа (2021 год, на 100 000 жителей).

Особенностью коронавирусной инфекции является ее чрезвычайно высокая степень вирулентности, приводящая к высокому уровню летальности заболевших людей. При этом среднегодовые значения показателей летальности за весь период пандемии характеризовались значительной вариабельностью среди субъектов Дальневосточного федерального округа: от минимальных (0,66% и 0,95%) – в Чукотском автономном округе и республике Саха (Якутия) до максимальных значений (2,63% и 3,65%) – в Приморском крае и Еврейской автономной области, соответственно. В целом, максимальный и минимальный уровни показателей летальности на территории региона различались в 5,5 раза. Анализ показателей летальности при COVID-19 свидетельствовал, что в большинстве субъектов ДФО ее

уровень, достигнув наиболее высоких значений, в процессе пандемии снижался (рис. 5). Тем не менее, в некоторых субъектах (республика Бурятия, Камчатский край, Чукотский автономный округ) наблюдались случаи роста показателей летальности в 2023 году по сравнению с предыдущим периодом. При этом среди субъектов ДФО были зафиксированы, как случаи чрезвычайно высокого уровня летальности (8,25% – Еврейская автономная область, 2021 год), так и низкого уровня летальности (0,12% – Чукотский автономный округ, 2022 год), значения которых различались в 68,7 раза. В среднем уровни летальности при COVID-19 на территории региона (1,57%) были несколько ниже федеральных значений (1,90%), но без статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

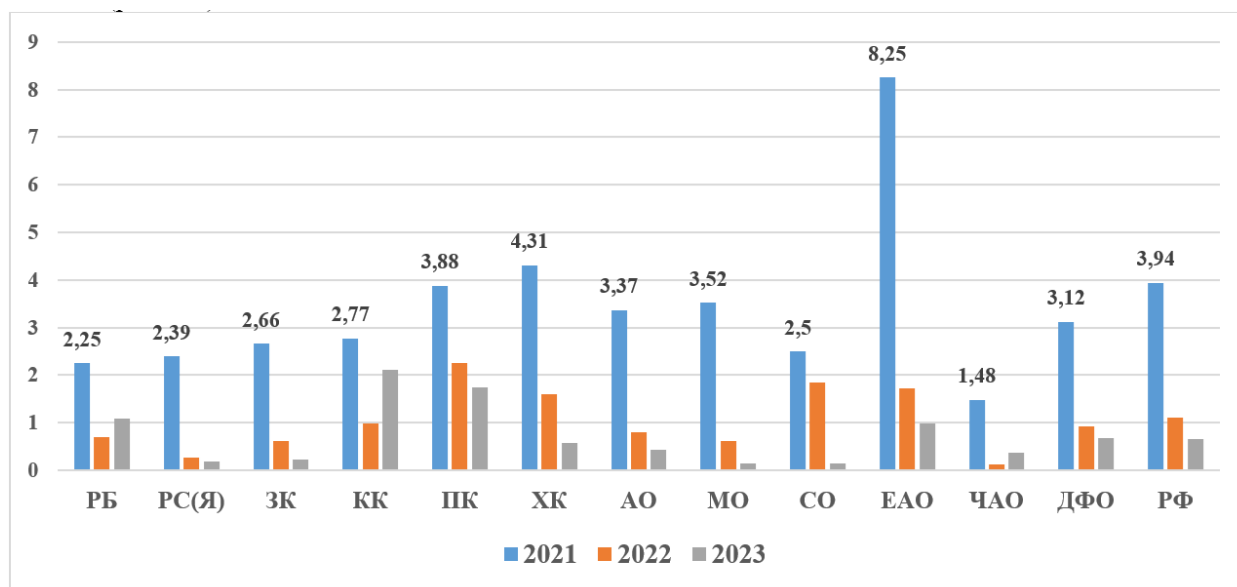


Рис. 5. Динамика показателей летальности при коронавирусной инфекции в период пандемии (%).



Другой особенностью коронавирусной инфекции считается то, что она является наиболее опасной для лиц пожилого возраста: 83,3% умерших от COVID-19 были в возрасте старше 60 лет, 15,2% – в трудоспособном возрасте и только 0,04% – в возрасте от 0 до 15 лет. Если среди общего количества умерших в возрасте до 1 года удельный вес COVID-19, как причины смерти, составляет 0,24%, то в возрасте старше 60 лет – 45,6%

(РФ, 2020). Сравнительный анализ показывает, что наиболее высокий удельный вес болезней органов дыхания, как причины смерти, наблюдался в возрастной группе 1–4 года (7,04%), а коронавирусной инфекции – в возрастной группе 70–74 года (9,28%). В среднем доля болезней органов дыхания среди причин смерти населения составляет 4,51%, а доля COVID-19 – 6,76% (рис. 6).

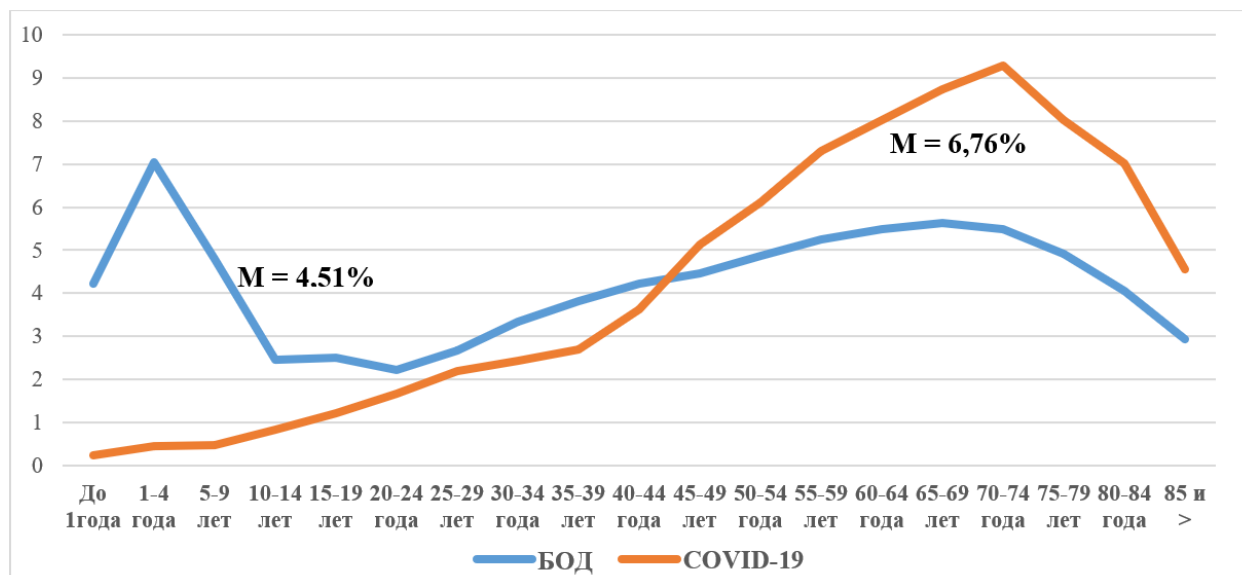


Рис. 6. Удельный вес болезней органов дыхания и COVID-19 в структуре причин смертности в различных возрастных группах населения РФ (2020 г., %).

Данная эпидемиологическая ситуация не могла не оказать влияние на весь «спектр» нозологических форм патологии [10]. В 2020 году мы стали свидетелями беспрецедентной динамики снижения регистрируемой заболеваемости по всем классам МКБ-10 (не означающего истинного снижения заболеваемости), за исключением класса X «Болезни органов дыхания». За этот период на территории Дальневосточного федерального округа уровень первичной заболеваемости среди взрослого населения снизился на 3,4% по сравнению с 2019 годом, а в Российской Федерации в целом – на 2,8%. При этом наиболее интенсивный темп снижения заболеваемости наблюдался по классам «Болезни эндокринной системы» (на 27,8%), «Болезни крови и кроветворных органов» (на 22,6%), «Новообразования» (на 21,1%), «Болезни системы кровообращения» (на 18,5%), по которым ранее уже в течение длительного периода происходил постоянный прирост заболеваемости (рис. 7).

Такая парадоксальная ситуация сложилась в результате следующих основных причин. Первая: во время пандемии COVID-19 все силы и средства системы здравоохранения были мобилизованы и направлены на диагностику и лечение инфекции. Для этого были перепрофилированы многие мощности стационарных медицинских организаций, а персонал, в том числе учреждений первичной медико-санитарной помощи ори-

ентирован и задействован в приеме и оказании медицинской помощи все возрастающего количества больных новой респираторной инфекцией. В результате возможности первичного звена здравоохранения и его специализированных служб были ограничены в обеспечении плановой медицинской помощи другим контингентам больных. Вторая причина была обусловлена комплексом санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий в период противодействия пандемии. В результате действия мер противоэпидемического характера (карантинные мероприятия, самоизоляция, ограничения в свободном перемещении граждан) существенно снизился уровень обращаемости населения в медицинские учреждения, в том числе обусловленный мотивами психологического характера.

В этой связи было высказано предположение [10, 11], что отрицательная динамика регистрируемой заболеваемости населения может иметь негативные последствия: вызвать всплеск развития и прогрессирования хронических заболеваний и в последующем – рост смертности от них, в первую очередь от злокачественных новообразований, болезней системы кровообращения, болезней эндокринной системы и других заболеваний, не получивших своевременную медицинскую помощь. Уже на следующем этапе пандемии данные положения нашли свое подтверждение (рис. 8).



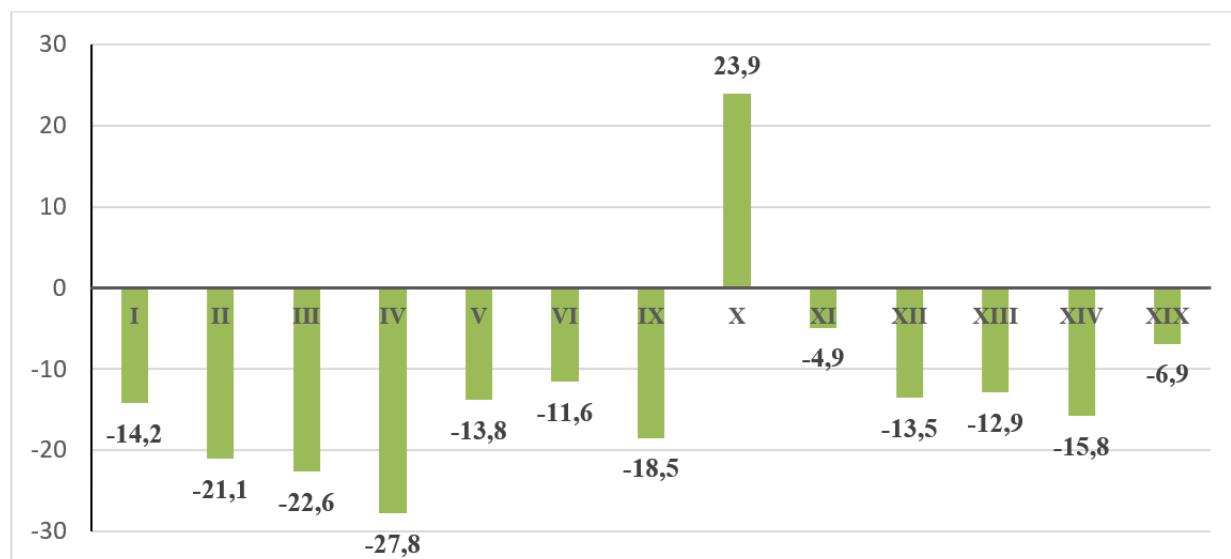


Рис. 7. Темпы роста/снижения показателей первичной заболеваемости взрослого населения Дальневосточного федерального округа в 2020 году по сравнению с 2019 годом по основным классам МКБ-10 (%). Классы болезней: здесь и далее: I – инфекционные и паразитарные болезни; II – новообразования; III – болезни крови и кроветворных органов; IV – болезни эндокринной системы, расстройства питания и обмена веществ; V – психические расстройства; VI – болезни нервной системы; IX – болезни системы кровообращения; X – болезни органов дыхания; XI – болезни органов пищеварения; XII – болезни кожи и подкожной клетчатки; XIII – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани; XIV – болезни мочеполовой системы; XIX – травмы и отравления.

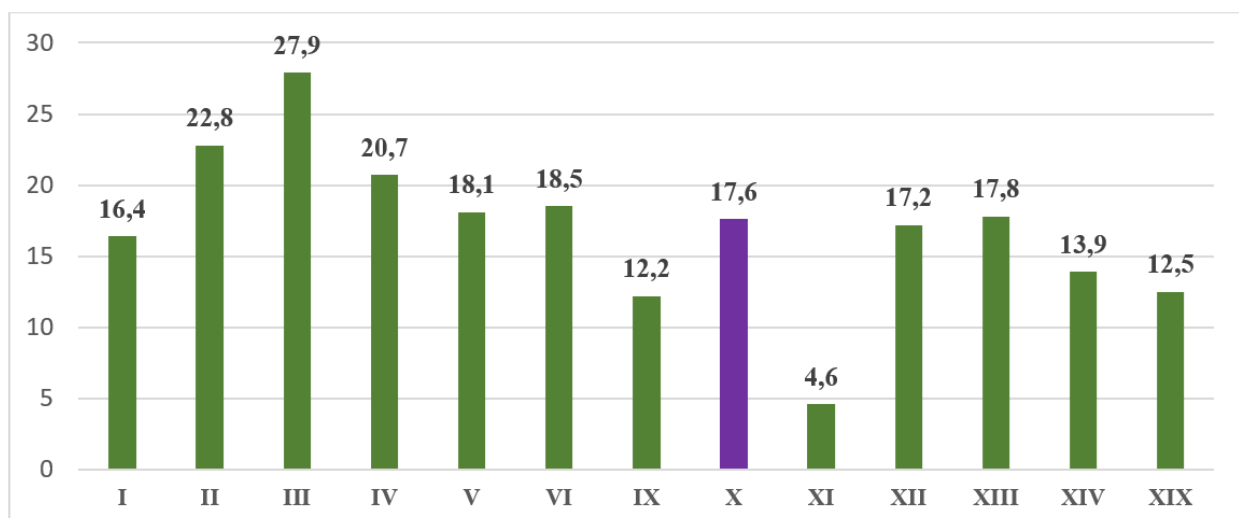


Рис. 8. Темпы роста показателей первичной заболеваемости населения Дальневосточного федерального округа за период 2020-2023 годы по основным классам МКБ-10 (%).

Кроме этого, результаты статистического анализа показывают, что пандемия COVID-19 только в течение 2020 года оказала существенное влияние на уровень и структуру смертности населения [11]. И это влияние нашло отражение, хотя и в разной степени, по всему спектру причин смерти, изменив темпы и направления демографических процессов. В частности, на территории ДФО среднегодовой уровень смертности по причине инфекционных и паразитарных болезней (класс I) за годы пандемии снизился на 4,9%, в то время как

среднегодовые темпы снижения этого показателя за 20-летний период (2000-2019 гг.) составляли 2,0% (по РФ – 0,5%). При этом, что парадоксально, на территории региона в годы пандемии произошло снижение среднегодового уровня смертности населения по причине новообразований (класс II) на 2,05%, хотя на протяжении последних двух десятилетий среднегодовые темпы динамики показателя демонстрировали свой положительный тренд, составляющий 1,02% (табл. 2).



Таблица 2

**Сравнительная динамика показателей смертности населения в допандемический (2000-2019 гг.) и пандемический период (2020-2023 гг.) по основным классам причин смерти на территории Дальневосточного федерального округа и Российской Федерации в целом (среднегодовые темпы прироста (+) или снижения (-) показателей с использованием метода анализ динамических рядов, проценты)**

Период	Класс I		Класс II		Класс IX		Класс X		Класс XI		Класс XX	
	ДФО	РФ	ДФО	РФ	ДФО	РФ	ДФО	РФ	ДФО	РФ	ДФО	РФ
2000-2019	-2,0	-0,5	+1,02	-0,01	-1,12	-2,28	-0,44	-2,55	+2,05	+1,63	-3,67	-4,59
Критерий Манна-Уитни	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p > 0,05		p < 0,05		p < 0,05	
2020-2023	-4,9	-4,7	-0,7	-0,7	+0,8	-0,4	+10,1	+12,2	+1,9	+2,6	+6,4	+3,4
t-критерий	p = 0,7693		p = 0,9351		p = 0,4529		p = 0,1184		p = 0,0007		p = 0,0008	

На этом фоне в 2020 году было зарегистрировано значительное увеличение смертности населения по причине болезней системы кровообращения (класс IX), уровень которой на территории Дальневосточного федерального округа вырос с отметки 550,2 на 100 000 населения до 602,1, то есть на 8,62%, при том, что за многолетний предшествующий период (2000-2019 гг.) наблюдалась устойчивая тенденция снижения смертности населения по причине болезней системы кровообращения, как на территории региона, так и РФ в целом при среднегодовых темпах снижения показателей -1,12% и -2,28%, соответственно. Аналогичный темп прироста показателей смертности населения, как одна из основных причин смерти, демонстрировала и динамика болезней органов пищеварения (класс XI), уровень которых на территории ДФО в 2020 году по сравнению с предыдущим годом увеличился на 8,73% (в РФ – на 8,60%) при среднегодовом темпе роста показателей за годы пандемии – 1,9% и 2,6% соответственно. При этом следует отметить, что положительная динамика (с приростом показателей) болезней органов пищеварения, как причины смертности населения, наблюдалась уже не одно десятилетие, среднегодовые темпы прироста которых за период 2000-2019 годы составляли на территории РФ +1,63%, а на территории ДФО – +2,05%.

Также следует отметить, что в этот период (2020–2023 гг.) на территории Дальневосточного региона значительно ускорился темп смертности населения от внешних причин, составивший +6,4% (в РФ среднегодовой темп прироста +3,4%), который за последнее 20-летие имел достаточно высокий уровень среднегодового темпа снижения (-4,59% в Российской Федерации) и (-3,67% на территории ДФО).

Однако беспрецедентной является динамика смертности населения по причине болезней органов дыха-

ния (класс X), уровень которой на территории Российской Федерации увеличился с отметки 40,3 на 100000 населения (2019 год) до 78,7 (2021 год), то есть на 48,7%, так же, как и на территории Дальневосточного федерального округа (от 57,0 в 2019 году до 111,0 на 100 000 населения – в 2021 году), при среднегодовом темпе прироста показателей за годы пандемии – 12,2% и 10,1% соответственно (табл. 2). При том, что в предыдущие годы (2000-2019) наблюдалась уже достаточно устойчивая тенденция снижения уровней смертности при среднегодовом темпе (-2,55%), в том числе (хотя и менее выраженная) и на территории ДФО (-0,44%).

В этих условиях общий показатель смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа среди мужчин увеличился в 2021 году по сравнению с 2019 годом на 16,6%, а среди женщин – на 22,4% (стандартизованные показатели) на фоне положительных трендов данного показателя, особенно за период 2005-2019 годы (рис. 9). В 2020 году, в первый год пандемического периода, уровень смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа был ниже соответствующих значений на территории Российской Федерации в целом по всем классам основных причин смерти, особенно по классу «Внешние причины» (на 31,2%), за исключением класса «Болезни органов дыхания». В целом уровень общей смертности населения в 2020 году на территории ДФО был на 5,0% был ниже соответствующего показателя РФ (соответственно 1386,9 и 1460,2 на 100 000 населения). При этом различия общей смертности на территории региона составляли от 929,5 на 100 000 населения на территории республики Саха (Якутия) до 1617,2 на 100 000 населения в Амурской области, то есть 42,5%.



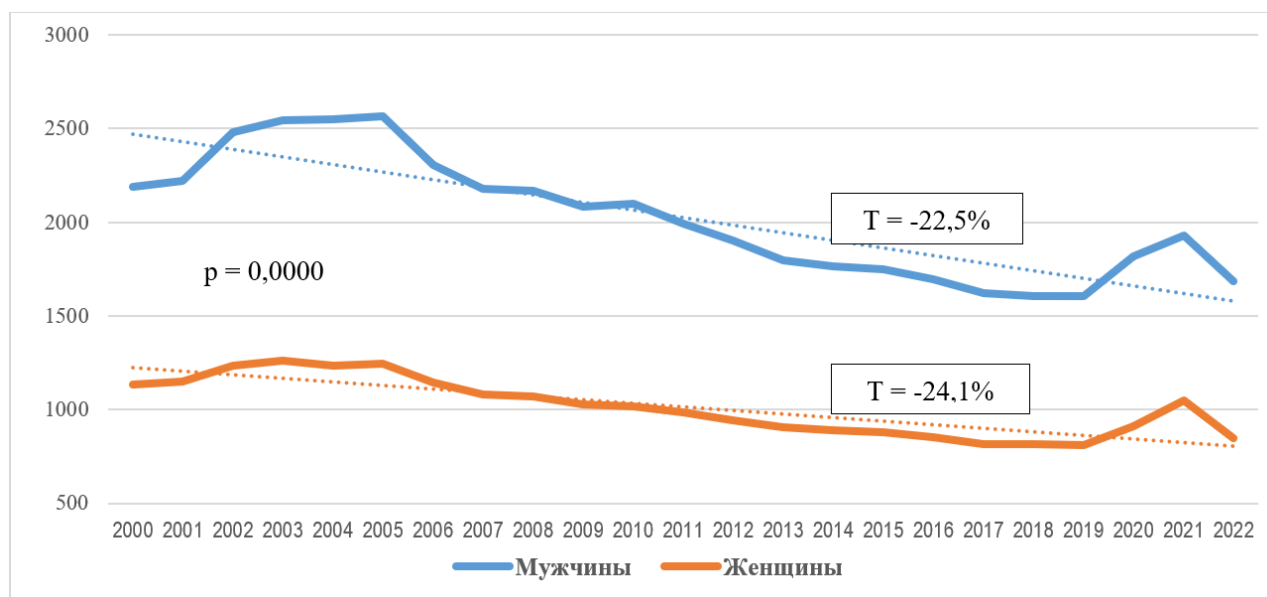


Рис. 9. Динамика стандартизованных показателей смертности мужчин и женщин на территории Дальневосточного федерального округа (на 100 000 населения).

Особенно значимые различия смертности населения на территории региона в 2021 году (год с наиболее высокими значениями показателей смертности населения в период пандемии) наблюдались по классам «Болезни органов дыхания» и «Болезни органов пищеварения» (соответственно в 4,4 и 4,1 раза), при минимальных значениях показателей в республике Саха (Якутия) (47,2 и 43,4 на 100000 населения) и максимальных – в Амурской области (207,7 на 100000 населения) и Сахалинской области (179,2 на 100000 населения). При этом в Сахалинской области уровень смертности по причине болезней системы кровообращения являлся наиболее низким среди субъектов ДФО (320,7 на 100 000 населения), отличаясь от максимального уровня на территории Еврейской автономной области (822,4 на 100 000 населения) в 2,5 раза. Кроме этого, на 2-кратную величину различались показатели смертности населения ДФО по классу «Внешние причины смерти», на территории Чукотского автономного округа максимальные значения – 233,0 на 100 000 населения, а роль «аутсайдера» по этому классу досталась Приморскому краю (106,7 на 100 000 населения). В целом, общие показатели смертности населения на территории ДФО в 2021 году различались на 42,1%, при максимальном уровне в Амурской области (1846,4 на 100 000 населения) и минимальном – в республике Саха (Якутия) (1067,8 на 100 000 населения). Различия в уровнях смертности среди субъектов Дальневосточного федерального округа были обусловлены различиями в социально-демографической структуре населения, природно-климатических и социально-экономических условий жизнедеятельности (табл. 3).

При этом роль коронавирусной инфекции в изменении структуры смертности населения на территории региона в период ее пандемии достаточно велика, «вклад» её более чем в 2 раза превысил соответствующие значения интенсивных показателей смертности по причине болезней органов дыхания и болезней органов пищеварения, на 41,2% был выше показателей смертности от внешних причин смерти и на 15,3% – интенсивных показателей смертности по причине новообразований. В целом доля COVID-19 в структуре причин смерти населения ДФО в 2021 году составила 14,6% (в РФ – 19,0%) при вариациях этой доли в субъектах от 7,0% на территории Чукотского автономного округа до 20,9% в республике Саха (Якутия), то есть в 3 раза (табл. 3, рис. 10).

Но величина различий между максимальными и минимальными значениями показателей за тот или иной период времени не идентична темпам динамики демографических процессов и не отражает ее величину, так как тренды динамики, в данном случае смертности населения, имеют не прямолинейный характер. В этой связи для устранения зигзагообразности тренда динамики был использован метод анализа динамических рядов, позволяющий на основе расчета временных точек и выравнивания уровней динамики определить истинные значения темпов динамических процессов. Результаты проведенного анализа динамических рядов смертности населения по основным причинам позволили оценить ее динамику за период 2000-2019 годы (до пандемии) и в период пандемии, темпы которой не равнозначны в различных субъектах Дальневосточного федерального округа.



Таблица 3

Показатели смертности населения по причинам смерти в период пандемии коронавирусной инфекции  
(2021 год, на 100 000 населения)

Субъекты РФ	Все причины	В том числе						
		Класс I	Класс II	Класс IX	Класс X	Класс XI	Класс XX	COVID-19
РБ	1371,6	14,0	172,9	484,7	97,5	89,4	133,4	227,8
РС(Я)	1067,8	11,2	125,7	405,6	47,2	43,4	111,2	223,3
ЗК	1576,1	19,9	180,3	617,9	92,9	68,9	157,0	243,3
КК	1432,2	11,5	155,0	643,8	63,7	69,2	119,5	247,6
ПК	1702,1	28,8	227,5	747,3	125,2	97,9	106,7	191,6
ХК	1681,9	18,9	200,7	649,4	82,6	91,7	141,6	302,8
АО	1846,4	20,2	222,9	655,8	207,7	113,9	166,8	242,3
МО	1498,5	7,9	205,2	583,8	107,7	119,9	154,6	212,4
СО	1564,7	16,5	227,5	320,7	184,6	179,2	161,5	106,4
ЕАО	1796,8	14,2	191,4	822,4	195,3	90,2	131,5	310,6
ЧАО	1084,7	20,1	128,6	464,0	56,2	48,2	233,0	76,3
ДФО	1555,0	19,2	193,2	600,1	111,0	90,7	134,2	228,2
РФ	1673,9	19,0	194,1	640,3	78,789,4	74,5	95,3	319,1

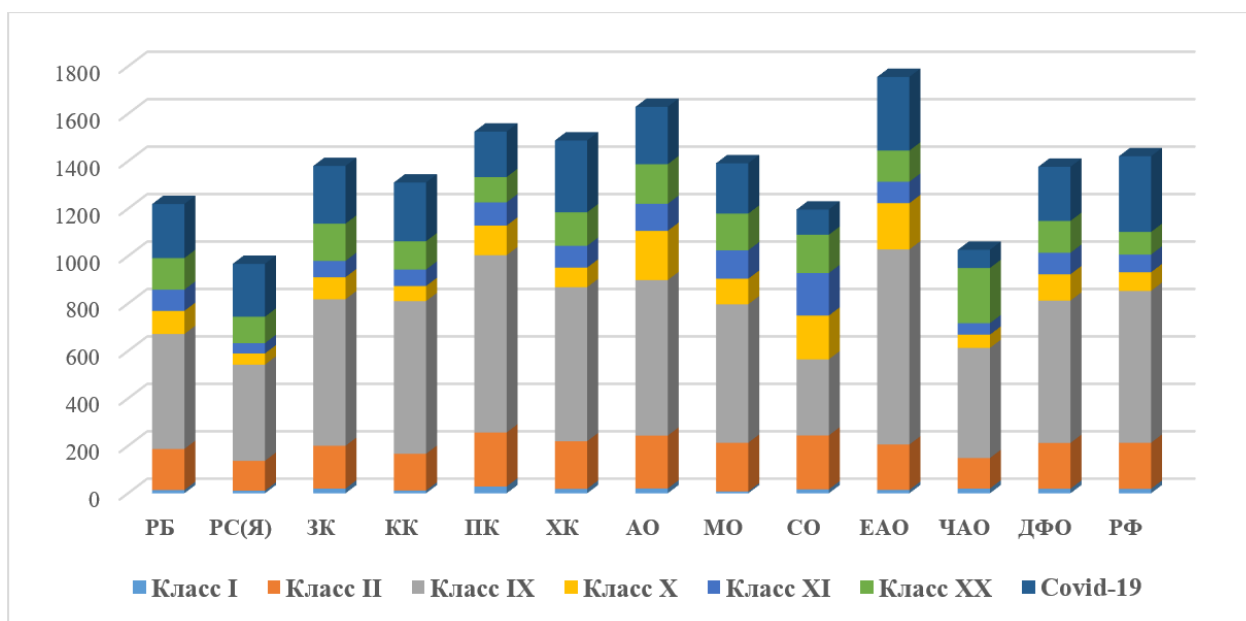


Рис. 10. Уровень и структура основных причин смертности населения ДФО в период пандемии COVID-19 (2021 г., на 100 000 жителей).

### Выводы

Таким образом, результаты статистического анализа свидетельствуют, что уровень заболеваемости коронавирусной инфекцией во все годы ее пандемического распространения является неоднозначным, как среди субъектов Дальневосточного федерального округа, так и среди различных контингентов

населения. В частности, различия между максимальными и минимальными показателями заболеваемости коронавирусной инфекцией населения в субъектах ДФО в 2022 году достигли 5-кратных значений. Инфекции были более подвержены контингенты взрослого населения, особенно лица старше трудоспособного возраста, уровень заболеваемости



среди которых на территории ДФО и Российской Федерации в целом в 2,4 и 3,2 раза, соответственно, больше, чем среди детского населения.

Пандемия респираторной вирусной инфекции COVID-19 существенно изменила динамику регистрируемой заболеваемости, преимущественно взрослого населения, которая в первый год эпидемиологического процесса резко снизилась по всем классам МКБ-10. На этом фоне в 2020 году зарегистрировано значительное увеличение смертности населения по причине болезней системы кровообращения и болезней органов пищеварения. Однако беспрецедентной являлась динамика смертности населения по причине болезней органов дыхания, уровень которой на территории Российской Федерации, так же, как и на территории Дальневосточного федерального округа, увеличился за годы пандемии на 48,7%, при том, что в предыдущие годы (2000-2019) наблюдалась достаточно устойчивая тенденция снижения уровней смертности. При этом роль коронавирусной инфекции в формировании уровня и структуры смертности населения на территории округа в период пандемии достаточно велика, «вклад» её более чем в 2 раза превысил соответствующие значе-

ния интенсивных показателей смертности по причине болезней органов дыхания и болезней органов пищеварения. Следовательно, особенностью пандемии коронавирусной инфекции является ее чрезвычайно высокая степень вирулентности, приводящая к высокому уровню летальности заболевших людей. При этом ее показатели характеризуются значительной вариабельностью среди субъектов Дальневосточного федерального округа и различаются в 5,5 раза. Другой особенностью коронавирусной инфекции является то, что она считается наиболее опасной для лиц пожилого возраста: 83,3% умерших от COVID-19 были в возрасте старше 60 лет.

#### **Конфликт интересов**

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

#### **Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest*

#### **Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томилка Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С., Дьяченко С.В., Кольцов И.П., Куцый М.Б. COVID-19: только научные факты // Дальневосточный медицинский журнал. 2020. №1. С.5–22. EDN: LQCOXD.
3. Стародубов В. И., Кадыров Ф. Н., Обухова О. В., Базарова И. Н., Ендовицкая Ю. В., Несветайло Н.Я. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении // Менеджер здравоохранения. 2020. №4. С.58–71. EDN: RXYXFF.
4. Минакир П.А. Экономика пандемии: российский путь // Пространственная экономика. 2020. Т.16. №2. С.7–18. <https://doi.org/10.14530/se.2020.2.007-018>
5. Черкашин А.К. Национальные особенности изменения опасности развития пандемии коронавируса COVID-19: математическое моделирование и статистический анализ // Народонаселение. 2020. Т.23. №3. С.83–95. <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.3.8>
6. Заболеваемость населения России в 2000-2023: статистические материалы. М.: ФГБУ Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, 2024. URL: <http://www.mednet.ru>
7. Естественное движение населения Российской Федерации за 2000-2023 гг. // Статистический бюллетень Федеральной службы государственной статистики. 2001-2024. М. URL: <http://www.gks.ru/>
8. Медик В.А., Токмачев М.С. Математическая статистика в медицине. М.: Финансы и статистика, 2007. 800 с. ISBN: 978-5-279-03195-5.
9. Медик В.А., Токмачев М.С. Руководство по статистике здоровья и здравоохранения. М.: Медицина, 2006. 528 с. ISBN: 5-225-03984-7.
10. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 81. С.8–18. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-81-8-18>
11. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Полянская Е.В., Перельман Ю.М. Влияние пандемии COVID-19 на динамику смертности населения на территории Дальневосточного федерального округа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып. 82. С.8–20. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-8-20>

### **REFERENCES**

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>



gencies/ diseases/novel-coronavirus-2019

2. Zhmerenetskiy K.V., Sazonova YE.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Sen'kevich O.A., Gorokhovskiy V.S., D'yachenko S.V., Kol'tsov I.P., Kutsyy M.B. [COVID-19: scientific facts only]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2020; 1:5–12 (in Russian).

3. Starodubov V.I., Kadyrov F.N., Obukhova O.V., Bazarova I.N., Endovitskaya Yu.V., Nesvetailo N.Ya. [The effect of coronavirus COVID 19 on the situation in Russian healthcare]. *Menedzher zdravookhraneniya = Manager of Health care* 2020; 4:58–71 (in Russian).

4. Minakir P.A. [Pandemic economy: The Russian way]. *Prostranstvennaya ekonomika = Spatial Economics* 2020; 16(2):7–18 (in Russian). <https://doi.org/10.14530/se.2020.2.007-018>

5. Cherkashin A.K. [National characteristics of changes in the hazard of development of the COVID-19 coronavirus pandemic: mathematical modeling and statistical analysis]. *Narodonaseleniye = Population* 2020; 23(3):83–85 (in Russian). <https://doi.org/10.19181/population.2020.23.3.8>

6. [Morbidity of the population of Russia in 2000–2023: statistical materials]. Moscow: FGBU Tsentral'nyy NII organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya MZ RF, 2024. Available at: <http://www.mednet.ru>

7. [Natural movement of the population of the Russian Federation in 2000–2023]. In: *Statisticheskiy byulleten' Federal'noy sluzhby gosudarstvennoy statistiki. 2001–2024*. Moscow (in Russian). Available at: <http://www.gks.ru/>

8. Medik V.A., Tokmachev M.S. [Mathematical statistics in medicine]. Moscow: Finansy i statistika; 2007 (in Russian). ISBN: 978-5-279-03195-5.

9. Medik V.A., Tokmachev M.S. [Guide to Health and Health Statistics]. Moscow: Meditsina; 2006 (in Russian). ISBN: 5-225-03984-7.

10. Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya Ye.V., Perel'man Yu.M. [Dynamics of morbidity of the population with respiratory diseases in the pandemic COVID-19 period in the far Eastern Federal district]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 81:8–18 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-81-8-18>

11. Kolosov V.P., Manakov L.G., Polyanskaya Ye.V., Perel'man Yu.M. [Impact of the COVID-19 pandemic on mortality dynamics in the Far Eastern Federal District]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 82:8–20 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-8-20>

---

**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

**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

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

---

**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

**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

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

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

---

Поступила 14.05.2025  
Принята к печати 25.07.2025

---

Received May 14, 2025  
Accepted July 25, 2025



УДК 616.248-036.22:519.246.8(477.75)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-21-31

## ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

О.С.Третьякова, В.А.Белоглазов, Е.Д.Кумельский, И.Г.Ульченко, И.А.Яцков, М.А.Яцко, А.В.Корзинина,  
Л.Н.Эмирусейнов

*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. Цель.** Оценка динамики заболеваемости и возрастной структуры бронхиальной астмы (БА) в Республике Крым за 2017–2024 гг. **Материалы и методы.** Были обработаны данные отраслевой статистической отчетной документации за 2017–2024 гг. из форм №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Для количественной оценки динамики заболеваемости применялся регрессионный анализ. **Результаты.** Общая заболеваемость БА в 2017 г. составила  $796,57^{0}_{0000}$ , в 2024 г. выросла до  $936,16^{0}_{0000}$ . В 2017 г. первичная заболеваемость составила  $37,43^{0}_{0000}$ , в 2024 г. –  $53,78^{0}_{0000}$ . Ситуация в различных возрастных группах отличалась. В группах лиц 0–14 лет и 15–17 лет в постпандемийный период происходило снижение изучаемых показателей. У населения в возрасте 18–59 и 60+ лет отмечался рост заболеваемости БА. Регрессионный анализ выявил статистически значимый рост заболеваемости БА в изучаемый период ( $\beta = 355,3$  случаев в год;  $p < 0,001$ ). **Заключение.** В Крыму сформировался тренд на увеличение общей и первичной заболеваемости БА. В допандемийный период выявлен рост изучаемых показателей во всех возрастных группах. В период пандемии рост первичной заболеваемости продолжился, а показатель общей заболеваемости оставался стабильным. В постпандемийный период был зафиксирован рост показателей у лиц старше 18 лет, а у лиц младше 18 лет заболеваемость снизилась.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, общая и первичная заболеваемость, динамика заболеваемости, регрессионный анализ, возрастные особенности, Республика Крым.

## DYNAMICS OF BRONCHIAL ASTHMA MORBIDITY IN THE REPUBLIC OF CRIMEA

O.S.Tretyakova, V.A.Beloglazov, E.D.Kumelsky, I.G.Ulchenko, I.A.Yatskov, M.A.Yatsko, A.V.Korzinina,  
L.N.Emiruseinov

*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 dynamics and age-specific patterns of bronchial asthma (BA) morbidity in the Republic of Crimea from 2017 to 2024. **Materials and methods.** Data from the official statistical reporting form No. 12 ("Information on the Number of Diseases Registered Among Patients Residing in the Service Area of a Medical Organization") for the years 2017–2024 were analyzed. Regression analysis was used to quantitatively evaluate trends in BA morbidity. **Results.** Overall BA morbidity increased from  $796,57^{0}_{0000}$  in 2017 to  $936,16^{0}_{0000}$  in 2024. Primary incidence rose from  $37,43^{0}_{0000}$  to  $53,78^{0}_{0000}$  over the same period. Age-specific trends varied: in the post-pandemic period, both overall and primary incidence declined among children and adolescents (0–14 and 15–17 years), whereas a clear increase was observed in adults aged 18–59 and those aged 60+. Regression analysis confirmed a statistically significant annual

### 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: ekum.rk@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: ekum.rk@yandex.ru

### Для цитирования:

Третьякова О.С., Белоглазов В.А., Кумельский Е.Д., Ульченко И.Г., Яцков И.А., Яцко М.А., Корзинина А.В., Эмирусейнов Л.Н. Динамика заболеваемости бронхиальной астмой в Республике Крым // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-21-31

### For citation:

Tretyakova O.S., Beloglazov V.A., Kumelsky E.D., Ulchenko I.G., Yatskov I.A., Yatsko M.A., Korzinina A.V., Emiruseinov L.N. Dynamics of bronchial asthma morbidity in Crimea Republic. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):21–31 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-21-31



increase in BA incidence during the study period ( $\beta = 355.3$  cases per year;  $p < 0.001$ ). **Conclusion.** Crimea has demonstrated a consistent upward trend in both overall and primary BA morbidity. Pre-pandemic years showed rising rates across all age groups. During the pandemic, primary incidence continued to increase while overall morbidity remained stable. In the post-pandemic period, incidence rose among adults ( $>18$  years) but declined in those under 18 years of age.

*Key words:* asthma, incidence, morbidity dynamics, regression analysis, age characteristics, Crimea Republic.

Изучение динамики заболеваемости является важнейшим элементом мониторинга общественного здоровья и позволяет выявить основные тенденции и закономерности в распространении различных патологий. Понимание основных тенденций заболеваемости тех или иных нозологических категорий позволит совершенствовать профилактику данных болезней и подходы к организации медицинской помощи населению [1, 2].

Патологии бронхолегочной системы занимают первое место в структуре первичной заболеваемости населения, а в общей заболеваемости – второе. В структуре смертности населения болезням дыхательной системы принадлежит 4 ранговое место [3–5].

По данным «Глобальной стратегии по ведению и профилактике бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA), бронхиальная астма (БА) – заболевание, которым страдают более 300 миллионов людей во всем мире, оно является причиной смерти около 1000 человек ежедневно. Причем, большинство смертей можно предотвратить. В России БА подтверждена примерно у 7 млн. человек [6]. Согласно данным литературы, динамика заболеваемости астмой в России отличается в разных регионах. На её уровень влияют как общепризнанные факторы, такие как загрязненность внешней среды и климатогеографические особенности [7, 8], различные коморбидные состояния [9–11], так и качество диагностики БА среди населения [8]. В тоже время данные о показателях заболеваемости БА в Республике Крым в научной литературе отсутствуют.

Как известно, период с 2020 года стал переломным для многих отраслей и служб в связи с распространением эпидемии COVID-19, во время которой были введены карантинные мероприятия, самоизоляция, изменены стратегии и подходы к организации работы системы здравоохранения и оказанию медицинской помощи населению. Данные структурные перестройки привели к ограничению объемов оказания плановой формы медицинской помощи и уменьшению количества профилактических мероприятий [12], что не могло не сказаться на темпах прироста заболеваемости населения. Согласно данным литературы, перенесенная инфекция COVID-19 внесла весомый вклад в уровень заболеваемости бронхиальной астмой. Так, она ухудшала течение астмы, снижая уровень контроля над заболеванием и провоцируя большее количество обострений и обращений в медицинские организации [13, 14].

Цель исследования: оценить динамику заболеваемости и возрастной структуры бронхиальной астмы в Республике Крым за 2017–2024 гг.

## Материалы и методы исследования

Информационной базой исследования послужили данные и материалы Федеральной службы государственной статистики и Министерства здравоохранения Республики Крым. Обработаны данные отраслевой статистической отчетной документации за 2017–2024 гг. – форм №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации». Исследуемые возрастные группы были сформированы в соответствии с возрастными категориями, включенными в данную форму. Обработка информации проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel с расчетом показателей общей и первичной заболеваемости (на 100 тыс. среднегодовой численности населения), показателей динамических рядов. Для количественной оценки динамики общей заболеваемости был применён множественный регрессионный анализ в программе SPSS Statistics (версия 26.0). Зависимой переменной выступило общее число выявленных случаев бронхиальной астмы, независимыми переменными – год наблюдения и численность населения. Уравнение регрессионной модели имело вид:  $Y = 355,287 \times X_1 - 0,009 \times X_2 - 684791,93$ , где  $Y$  – прогнозируемое число случаев,  $X_1$  – год наблюдения,  $X_2$  – численность населения. Модель показала высокое качество ( $R^2 = 0,974$ ) и статистическую значимость ( $p < 0,001$ ). Проверка значимости коэффициентов проводилась при  $p < 0,05$ . Для визуализации тренда был использован линейный график регрессии. На основе регрессионной модели были рассчитаны прогнозные значения на 2025–2027 гг.

## Результаты исследования и их обсуждение

Изучение параметров заболеваемости является одним из важнейших составляющих мониторинга общественного здоровья. В таблице 1 представлены данные о динамике общей и первичной заболеваемости БА в Республике Крым за 2017–2024 годы.

Как следует из таблицы 1, общее количество зарегистрированных случаев заболевания БА в 2017 году в Республике Крым составило 15238 случаев (показатель общей заболеваемости –  $796,57^{0/}_{0000}$ ). В 2018 году общее количество выявленных случаев незначительно увеличилось до 15321 случаев (+0,5%), однако показатель общей заболеваемости и его темп прироста снизились в связи с ростом численности населения субъекта ( $793,66^{0/}_{0000}$  и -0,36% соответственно). В 2019 году отмечался небольшой прирост общего количества выявленных случаев БА на 1,5% (показатель общей заболеваемости достиг  $800,25^{0/}_{0000}$ ). В следующем, 2020



году, абсолютное число случаев, как и рассматриваемый показатель, практически не изменились (15556 и 800,66<sup>0/0000</sup>, соответственно). Рост общей заболеваемости БА отмечался с 2021 года и продолжался в последующие годы. Так, в 2021 году общее количество зарегистрированных случаев возросло на 4,5% (до 16256), при этом показатель общей заболеваемости вырос на 6,4% (851,93<sup>0/0000</sup>). В 2022 году продолжалось незначительное увеличение числа зарегистрированных случаев БА (16681) и показателя общей заболеваемости (878,24<sup>0/0000</sup>), в тоже время, темп прироста не-

сколько замедлился и составил 3,09%. В 2023 году показатель общей заболеваемости продолжал увеличиваться (909,75<sup>0/0000</sup>), темп его прироста составил 3,69%, в то время как абсолютное число случаев выросло в сравнении с предыдущим годом на 6,4% (до 17298). В 2024 году тренд на увеличение уровня заболеваемости сохранился. Показатель наглядности, отражающий отношение показателя общей заболеваемости 2024 года к исходному изучаемому уровню 2017 года, составил 117,5%.

Таблица 1

Общая и первичная заболеваемость бронхиальной астмой в Республике Крым за 2017–2024 годы (‰<sup>0/0000</sup>)

Годы	Общая заболеваемость			Первичная заболеваемость		
	Кол-во случаев (абс.)	Показатель (на 100 тыс. населения)	Темп прироста коэффициента (%)	Кол-во случаев (абс.)	Показатель (на 100 тыс. населения)	Темп прироста коэффициента (%)
2017	15238	796,57	---	716	37,43	---
2018	15181	793,66	-0,36	805	42,09	12,45
2019	15552	800,25	0,84	1108	53,26	26,54
2020	15556	800,66	0,05	1034	53,22	-0,08
2021	16256	851,93	6,40	1133	59,38	11,57
2022	16681	878,24	3,09	1255	66,07	11,27
2023	17298	909,75	3,59	1209	63,58	-3,77
2024	17876	936,16	2,90	1027	53,78	-15,41

Регрессионный анализ данных за период 2017–2024 гг. выявил статистически значимый рост общей заболеваемости бронхиальной астмой ( $\beta = 355,3$  случая в год;  $p < 0,001$ ). Построенная модель обладает исключительно высоким качеством, объясняя 97,4% дисперсии данных ( $R^2 = 0,974$ ). Численность населения, несмотря на статистическую значимость ( $p = 0,030$ ), оказалась предиктором с крайне незначительной величиной эффекта ( $\beta = -0,009$ ), что указывает на неза-

висимость выявленного тренда заболеваемости от демографических изменений. На основе регрессионной модели были рассчитаны прогнозные значения на 2025–2027 гг. (табл. 2). При сохранении текущего тренда ожидается увеличение числа случаев до 18297 в 2025 г., 18652 – в 2026 г. и 19007 в – 2027 г., что в среднем соответствует ежегодному приросту примерно на 355 случаев.

Таблица 2

Прогноз общей заболеваемости бронхиальной астмой на 2025–2027 гг. в Республике Крым

Год	Прогнозируемое число случаев (абс.)	Прирост к предыдущему году (%)	Показатель на 100 тыс. населения*
2025	18297	+2,4	958,5
2026	18652	+1,9	981,7
2027	19007	+1,9	1004,6

Примечание: \* – рассчитано исходя из прогнозируемой численности населения Республики Крым на 2025–2027 гг. по данным Росстата при сохранении трендов.

На рисунке 1 представлена динамика общей заболеваемости БА за изучаемый период и регрессионный

прогноз на 2025–2027 гг.



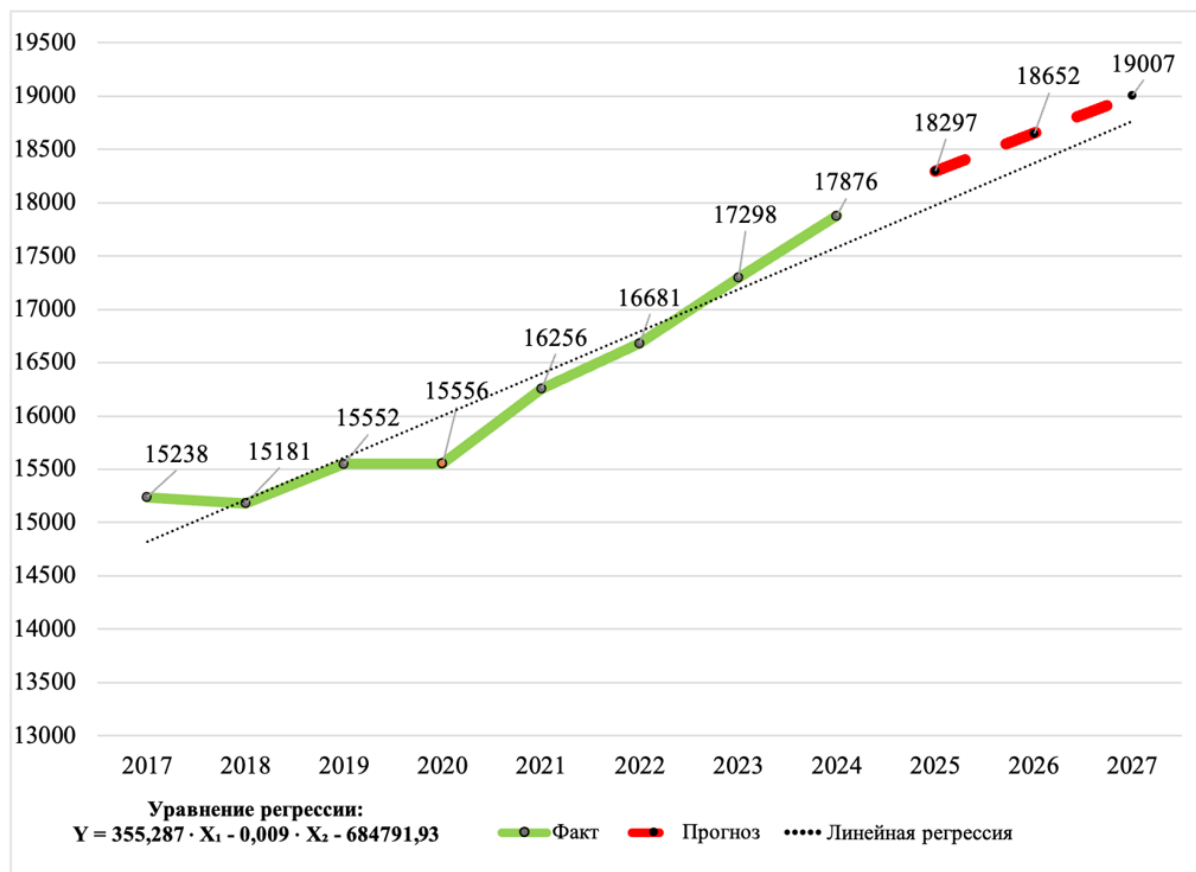


Рис. 1. Динамика общей заболеваемости бронхиальной астмой (2017–2024 гг.) и регрессионный прогноз на 2025–2027 гг.

Примечательным является то, что динамика первичной заболеваемости в 2017–2024 годы, характеризующая впервые выявленные случаи БА у населения, отличалась от динамики общей заболеваемости БА в этот же период. Так, в 2017 году количество впервые выявленных случаев БА составило 716 (показатель первичной заболеваемости –  $37,43^{0}_{0000}$ ). В 2018 году на фоне снижения темпа прироста показателя общей заболеваемости количество впервые выявленных случаев заболевания возросло на 12,4% и достигло значений 805, практически такой же темп прироста (12,45%) продемонстрировал и показатель первичной заболеваемости ( $42,09^{0}_{0000}$ ). В 2019 году был отмечен рост на 34,6% (1108 случаев) числа впервые выявленных случаев БА, сопровождающийся приростом показателя первичной заболеваемости на 26,54% ( $53,26^{0}_{0000}$ ). В 2020 году показатель первичной заболеваемости практически не изменился и составил  $53,22^{0}_{0000}$ , а абсолютное число вновь выявленных больных снизилось до 1034. Уже в следующем 2021 году количество впервые установленных диагнозов бронхиальной астмы возросло до 1133 случаев (+2,2%), а показатель первичной заболеваемости до  $59,38^{0}_{0000}$  (+11,57%). В 2022 году данный тренд сохранился, показатель первичной заболеваемости составил  $66,07^{0}_{0000}$ , на 10,8% (до 1255) выросло число вновь зарегистрированных случаев, в тоже время темп прироста

по отношению к предыдущему году составил 11,27%. В 2023 году число впервые выявленных случаев уменьшилось до 1209, показатель первичной заболеваемости снизился до  $63,58^{0}_{0000}$ . В 2024 году впервые было выявлено 1207 случаев БА у населения, первичная заболеваемость находилась на уровне  $53,78^{0}_{0000}$ , темп убыли составил -15,41%.

Сравнительный анализ заболеваемости БА с общероссийскими показателями демонстрировал схожие тренды, однако, уровень заболеваемости в Крыму был ниже, чем в России в целом. Так, в РФ в 2017 году уровень первичной заболеваемости БА составил  $84,17^{0}_{0000}$  (в Крыму –  $37,43^{0}_{0000}$ ), т.е. на 55,5% выше, в 2018 году в РФ в целом –  $83,75^{0}_{0000}$  (в Крыму –  $42,09^{0}_{0000}$ ), выше, чем в Крыму на 49,7%, в 2019 году в России –  $83,73^{0}_{0000}$  (в Крыму –  $53,26^{0}_{0000}$ ) выше на 44,4%. В последующий период различия сохранялись, но при почти стабильном уровне первичной заболеваемости в Республике Крым (2020 г. –  $53,22^{0}_{0000}$ , 2021 г. –  $59,38^{0}_{0000}$ , 2022 г. –  $66,07^{0}_{0000}$ ), общероссийский показатель был в целом несколько ниже, чем в предыдущие годы (2020 г. –  $70,54^{0}_{0000}$ , 2021 г. –  $72,50^{0}_{0000}$ , 2022 г. –  $79,95^{0}_{0000}$ ) [16].

Особый интерес представляет общая и первичная заболеваемость в различных возрастных группах. Динамика общей заболеваемости БА по возрастам за 2017–2024 годы изображена на рисунке 2. Как прослеживается из рисунка 1, рост общей заболеваемости



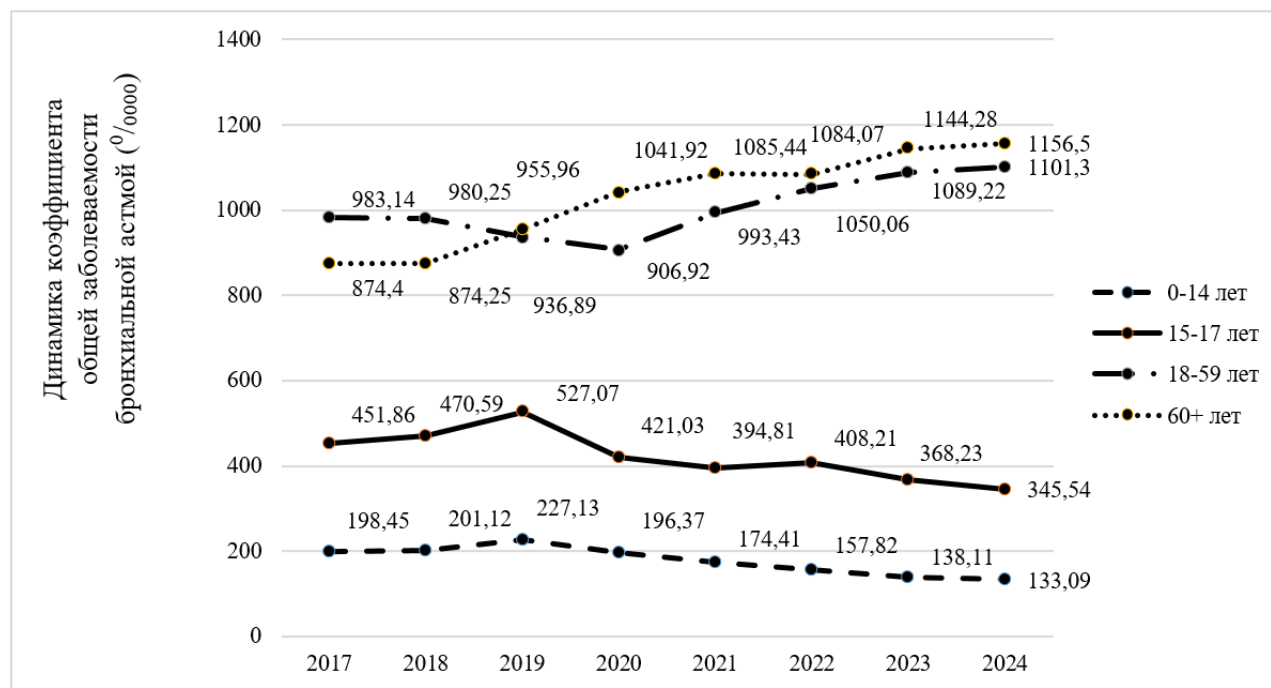


Рис. 2. Динамика общей заболеваемости бронхиальной астмой в Республике Крым за 2017–2024 годы по возрастным группам (°/0000).

был отмечен в возрастных группах 18–59 лет и 60+, в то время как в других группах (детское население) заболеваемость имела четкий тренд к снижению. Причем, в период с 2017 по 2019 годы в возрастной группе 0–14 лет отмечалось увеличение общей заболеваемости БА, а в последующие годы прослеживалось снижение данного показателя. Так, в 2017 году общая заболеваемость находилась на уровне  $198,45^{0}_{0000}$ , в 2024 году –  $133,09^{0}_{0000}$ , т.е. произошло её снижение на 32,9%. В возрастной группе 15–17 лет также наблюдается тренд на снижение общей заболеваемости: в 2017 году он находился на уровне  $451,86^{0}_{0000}$ , а уже в 2024 году снизился на 23,5% и составил  $345,54^{0}_{0000}$ . Иначе обстоит ситуация в возрастных группах 18–59 лет и у лиц старше 60 лет. Так, в группе населения 18–59 лет показатель в 2017 году составил  $983,14^{0}_{0000}$ , а в 2024 году он вырос до уровня  $1101,30^{0}_{0000}$ , увеличившись на 12,0%. Заболеваемость БА населения старше 60 лет за рассматриваемый период выросла чуть более чем на треть (32,3%), составив в 2017 году  $874,40^{0}_{0000}$ , а в 2024 году –  $1156,50^{0}_{0000}$ .

Динамика первичной заболеваемости бронхиальной астмой у различных возрастных групп населения Республики Крым за период 2017–2024 годов отражена на рисунке 3.

Во всех исследуемых возрастных группах отмечался рост первичной заболеваемости бронхиальной астмой в период с 2017 по 2019 годы, в последующие годы в различных возрастных группах ситуация развивалась по-разному. В частности, в возрастной группе 0–14 лет наблюдалось снижение начиная с 2019 г. ( $25,15^{0}_{0000}$ ). Данный тренд сохранялся и в последую-

щие годы, за исключением подъема в 2022 г. до уровня  $18,14^{0}_{0000}$ . Похожий тренд наблюдался в исследуемой возрастной группе 15–17 лет. Отмечалось снижение первичной заболеваемости с  $47,38^{0}_{0000}$  в 2019 г. до  $19,75^{0}_{0000}$  в 2024 г., за исключением подъема уровня первичной заболеваемости в 2022 г. до уровня  $25,98^{0}_{0000}$ . Показатель наглядности составил 218,03%, т.е. первичная заболеваемость в данной возрастной группе уменьшилась более чем в 2 раза. В группе населения возраста 18–59 лет уровень первичной заболеваемости продолжал увеличиваться практически ежегодно, только в 2023 г. было зафиксировано его незначительное снижение (с  $81,22^{0}_{0000}$  в 2022 году до  $77,85^{0}_{0000}$ ). В группе населения старше 60 лет в период 2020–2021 гг. показатель первичной заболеваемости БА продемонстрировал стабильность ( $65,55^{0}_{0000}$  и  $64,73^{0}_{0000}$  соответственно). Однако, в 2022 г. его значения несколько выросли до  $74,31^{0}_{0000}$ , практически сохранившись и в 2023 г. ( $73,81^{0}_{0000}$ ). Стоит отметить, что с 2017 по 2024 годы произошло более чем двукратное увеличение количества впервые выявленных случаев БА в возрастной категории населения старше 60 лет (с  $33,16^{0}_{0000}$  в 2017 г. до  $74,5^{0}_{0000}$  в 2024 г., показатель наглядности 45,36%).

Проведенный ретроспективный анализ общей и первичной заболеваемости БА в Республике Крым за период с 2017 по 2024 гг. позволил выявить некоторые особенности динамики этих показателей. Отмечался прогрессивный характер динамики заболеваемости, на который, вероятно, повлияли глобальные события, происходящие в мире в этот период. К их числу следует отнести, прежде всего, пандемию COVID-19 и её



последствия, проявившиеся, в том числе, в структурных изменениях в подходе к оказанию медицинской

помощи населению, и как следствие, в снижении доступности и качества медицинской помощи [12, 15].

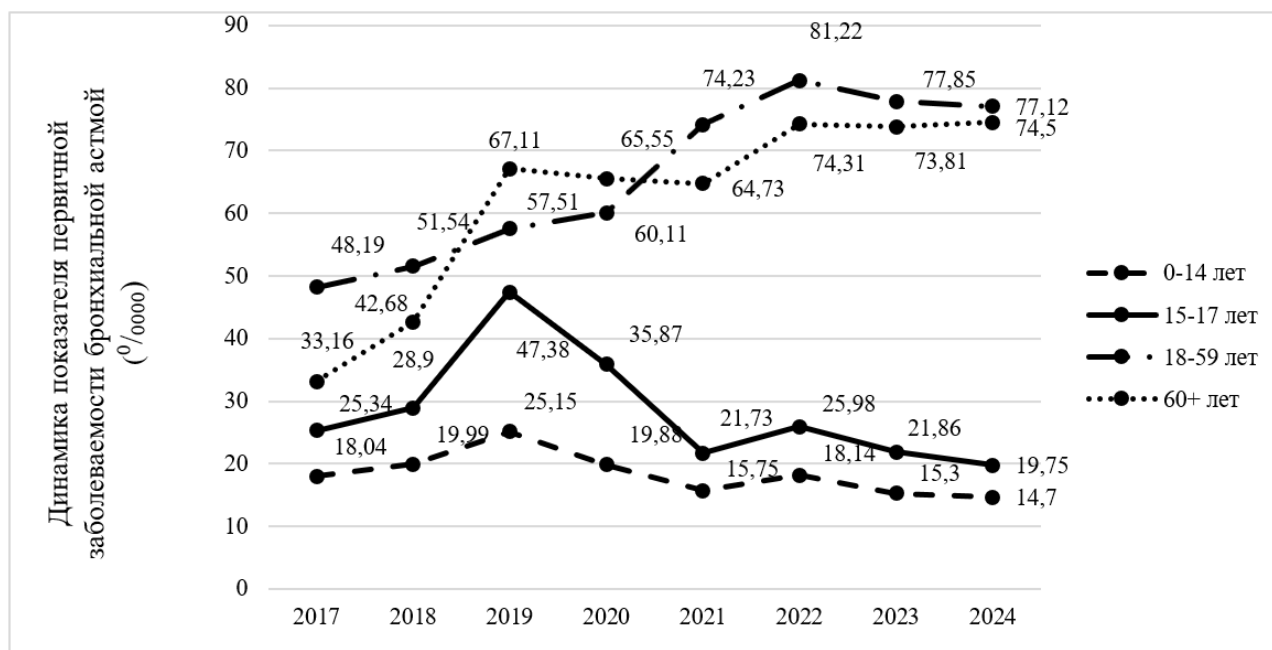


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости бронхиальной астмой в Республике Крым в 2017–2024 гг. по возрастам (‰/10000).

В допандемийный период (2017–2019 годы) общая и первичная заболеваемость в Республике Крым демонстрировали относительную стабильность, незначительный рост, и не отличались от такового в других регионах России. Результаты, полученные в настоящем исследовании, соответствуют данным, которые приводятся в исследованиях уровней заболеваемости БА в России до пандемии. Так, отмечается, что в целом по РФ выявлен рост первичной заболеваемости болезнями органов дыхания в 2000–2020 гг., хотя он и не был самым высоким по сравнению с другими классами болезней [17]. Связан рост заболеваемости, вероятно, с увеличением уровня выявляемости БА. Это стало возможным благодаря активному процессу совершенствования диспансеризации [18] и внедрению в данные годы новой модели работы медицинских организаций, организующих оказание первичной медико-санитарной помощи на принципах «бережливого производства», что совпадает с мнением ряда исследователей [19, 20].

В период с 2020 г., с начала пандемии COVID-19, было обнаружено резкое изменение показателей общей и первичной заболеваемости населения, что позволяет предположить влияние коронавирусной инфекции и связанных с ней организационных изменений в работе системы здравоохранения. Отмечается рост общей и первичной заболеваемости, что, вероятно, связано с более высоким количеством обращений пациентов с новой коронавирусной инфекцией в медицинские организации и установлением им диагноза бронхиальной астмы впервые в жизни в тех случаях, когда данное за-

болевание находилось на ранних стадиях и не было диагностировано ранее или же заболевание стало следствием перенесённой инфекции. Как утверждают многие отечественные и зарубежные авторы, COVID-19 является одним из триггеров развития бронхиальной астмы или же утяжеления её течения [21–23]. Стабильность показателя общей заболеваемости бронхиальной астмой в год начала пандемии по отношению к предыдущему периоду может быть следствием перераспределения системы здравоохранения на работу в режиме пандемии, что повлекло за собой снижение количества оказанных медицинских услуг в плановой форме и снижение количества профилактических мероприятий в целом, обусловив снижение уровня повторных обращений по поводу бронхиальной астмы [12]. Полученные результаты регрессионного анализа подтверждают устойчивый и статистически значимый рост заболеваемости в среднем на 355 случаев ежегодно, особенно среди взрослых. Отрицательная связь с численностью населения ( $\beta = -0,009$ ) дополнительно подчеркивает, что наблюдаемый тренд не связан с ростом числа жителей, а обусловлен иными факторами, такими как последствия перенесенного COVID-19, изменение экологической обстановки или улучшение диагностики, что требует проведения отдельного исследования. Важно отметить, что пандемия COVID-19 не нарушила общий тренд, но изменила возрастную структуру заболеваемости с преобладанием категории взрослых, что согласуется с данными о постковидных осложнениях [13, 14].

Темп прироста общей и первичной заболеваемости



в отдельных возрастных группах также претерпевал изменения, в особенности в период пандемии и после неё. При сохраняющемся росте общей и первичной заболеваемости среди лиц возрастных групп 18–59 лет и лиц старше 60 лет (темпы прироста впервые установленного диагноза БА среди лиц в возрасте 18–59 лет составил 23,50% в 2021 г., 9,41% – в 2022 г.; среди пациентов старше 60 лет в 2022 г. – 14,80%) отмечалось постепенное снижение числа случаев впервые выявленного диагноза БА среди детей (темпы убыли у детей в возрасте от 0 до 14 лет в 2021 г. составил – 20,88%, в 2023 г. он был равен – 15,66%; среди детей в возрасте от 15 до 17 лет этот показатель составил – 39,42% и – 15,86% в 2021 и 2023 гг., соответственно). Как было показано в результатах исследований, дети переносили COVID-19 в более легких формах в связи с особенностью физиологических процессов в детском организме, что, вероятно, способствовало отсутствию большого количества случаев последствий в виде развития бронхиальной астмы у детей [24]. Данный факт в комплексе с выходом из пандемии и возвратом к стандартной работе системы здравоохранения, направленной на непрерывное повышение качества медицинской помощи и приоритет профилактики, вероятнее всего привели к тому, что заболеваемость БА у детей до 18 лет снижалась в отличие от лиц старше 18 лет, на которых продолжают действовать другие имеющиеся у них факторы риска [25].

Таким образом, описанные в настоящем исследовании особенности динамики заболеваемости БА подтверждают данные исследований, свидетельствующих о тенденциях к росту заболеваемости на фоне активности новой коронавирусной инфекции и социально-экономических проблем, связанных с ней [26]. В допандемийный (2017–2019 годы) период на фоне повышения охвата и качества диспансеризации населения Российской Федерации и новой модели организации первичной медико-санитарной помощи «бережливая поликлиника» отмечается рост числа выявленных заболеваний, вероятно, связанный с увеличением количества случаев диагностирования БА. Анализ заболеваемости в возрастном аспекте продемонстрировал рост показателей первичной заболеваемости БА среди всех возрастных групп на фоне сохранения относительной стабильности показателя общей заболеваемости в допандемийный период (с 2017 по 2019 годы). Начиная с 2020 г. ситуация изменялась в разных возрастных группах по-разному (у детей до 18 лет снижалась выявляемость БА, а у лиц старше 18 лет неуклонно росла), что подчеркивает необходимость изучения факторов риска и негативного влияния коронавирусной инфекции и структурных перестроек в системе здравоохранения, действовавших на население в этих временных промежутках.

В условиях развития персонализированной медицины одним из возможных перспективных методов первичной и вторичной профилактики БА у населения является санаторно-курортное лечение. Так, согласно данным литературы [27], курорты Южного берега Крыма демонстрируют высокую эффективность в отношении санаторно-курортного лечения заболеваний дыхательной системы. Комплекс физиотерапевтических воздействий, применяемых в лечении пациентов с болезнями органов дыхания на климатическом курорте, обладает достоверными возможностями для успешной синдром-ориентированной медицинской реабилитации, что подтверждается достоверными изменениями уровней различных доменов международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья у пациентов до и после курса лечения.

### Заключение

В Республике Крым за рассматриваемый период сформировался устойчивый тренд на увеличение первичной и общей заболеваемости населения БА. Так, в допандемийный период (2017–2019 гг.) было выявлено увеличение первичной заболеваемости БА во всех возрастных группах. В период пандемии зафиксирован рост показателей общей и первичной заболеваемости БА у лиц в возрасте 18–59 лет и лиц старше 60 лет, в то время как в возрастных группах от 0 до 14 лет и от 15 до 17 лет включительно первичная заболеваемость снизилась на фоне сохраняющегося роста общей и первичной заболеваемости всего населения в целом, что свидетельствует о ещё более выраженном росте заболеваемости среди взрослого населения и требует дальнейшего изучения с целью разработки профилактических мероприятий среди граждан данной возрастной категории. Регрессионный анализ выявил значимый годовой прирост заболеваемости (+355 случаев в год), что подчеркивает необходимость усиления профилактических программ для взрослого населения. Прогноз на 2025–2027 гг. указывает на увеличение числа случаев до ~19 000 к 2027 г., что требует пересмотра программ диспансеризации и оптимизации ресурсов пульмонологической службы.

### 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. Буланова М.А., Халикова С.С. Заболеваемость как показатель общественного здоровья населения Хабаров-



- ского края // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2023. №11. С.27–33. <https://doi.org/10.23672/SAE.2023.11.11.004>
2. Душкова Д.О., Тикунов В.С., Черешня О.Ю. Методика оценки общественного здоровья на уровне муниципальных образований на примере Архангельской области // География и природные ресурсы. 2019. №1. С.127–136. [https://doi.org/10.21782/GIPR0206-1619-2019-1\(127-136\)](https://doi.org/10.21782/GIPR0206-1619-2019-1(127-136))
3. Погорелов А.Р., Рябинина Л.И., Захарова О.М. География бронхолегочной заболеваемости населения в регионах России: мониторинг 2010-2019 годов // ИнтерКарто. ИнтерГИС. 2022. Т.28, №2. С.298–310. <https://doi.org/10.35595/2414-9179-2022-2-28-298-310>
4. Чигрина В.П., Ходакова О.В., Тюфилин Д.С., Артамонов Г.А., Медведев В.А., Кобякова О.С., Деев И.А. Анализ динамики заболеваемости населения Российской Федерации с учётом факторов, влияющих на доступность первичной медико-санитарной помощи // Здравоохранение Российской Федерации. 2023. Т.67, №4. С.275–283. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-4-275-283>
5. Huang H.Q., Shen H.H. Annual progress in treatment of bronchial asthma 2022 // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2023. Vol.46, №1. P.55–61. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20221122-00920>
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024 GINA Main Report. URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)
7. Новикова Т.П., Маслова Л.В., Гончарова И.А., Арашкова А.А. Плесневое поражение жилых помещений как фактор риска развития бронхиальной астмы грибковой этиологии // Успехи медицинской микологии. 2014. Т.13. С.68–70. EDN: TDRCWV.
8. Титова О.Н., Куликов В.Д. Динамика показателей заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы взрослого населения Северо-Западного федерального округа // Медицинский альянс. 2021. Т.9, №3. С.31–39. EDN: ZQRRGP. <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-3-31-39>
9. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Изменение кишечной микробиоты как фактор риска развития бронхиальной астмы // Врач. 2020. Т.31, №1. С.3–7. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-01>
10. Алимова И.Л., Ячейкина Н.А. Частота и факторы риска развития простого ожирения у детей с бронхиальной астмой // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023. Т.68, №2. С.74–80. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-2-74-80>
11. Зокиров Б.К., Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Мусажанова Р.А. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей // Forcipe. 2022. Т.5, №S2. С.220. EDN: ONRXZK.
12. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Технологии организации медицинской помощи во время и после эпидемии COVID-19 // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. 2020. Т.6, №4(22). С.4–22. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14001>
13. Алекперов Р.И., Макарьянц Н.Н., Чушкин М.И. Бронхиальная астма и COVID-19 // Практическая пульмонология. 2023. №2. С.25–32. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2023-12875>
14. Васильев Н.Ю., Соболев А.В. Влияние коморбидной патологии на течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой. Обзор литературы // Проблемы медицинской микологии. 2022. Т.24, №1. С.11–18. <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2022-1-11-18>
15. Yerdenova A.M., Izenkova K.A., Myrkassymova K.A., Mergenova A.G. Scientifically substantiated approaches to the organization of hematological care in the context of the COVID-19 pandemic: a comprehensive review // Phtisiopulmonology. 2023. №1. P.28–36. <https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.79.70.005>
16. Свист П.Г., Торчинский Н.В., Авдеев С.Н., Брико Н.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваемости бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в России в период до и во время эпидемии COVID-19 // Профилактическая медицина. 2024. Т.27, №6. С.42–48. <https://doi.org/10.17116/profmed20242706142>
17. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Русакова Л.И., Салгай О.О. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения Российской Федерации в 2010-2022 гг // Медицина. 2023. Т.11. №3(43). С.1–17. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2023-11-3-1-17>
18. Гарифуллин Т.Ю., Авдеева М.В., Филатов В.Н., Мариничева Г.Н., Команенко А.А. Совершенствование процесса диспансеризации на основе бережливых технологий в условиях городской поликлиники // Профилактическая медицина. 2023. №26(3). С.30–38. <https://doi.org/10.17116/profmed20232603130>
19. Алексеева Н.Ю., Постникова Е.М., Маевская И.В. Оценка эффективности применения принципов "бережливого производства" в поликлинике: на примере ОГАУЗ "МСЧ ИАПО" // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2020. №9. С.270–276. EDN: JELUWK.
20. Протасова Л.М., Масунов В.Н., Бойков В.А., Деев И.А., Кобякова О.С., Суворова Т.А., Шибалков И.П., Шнайдер Г.В. Опыт внедрения технологий бережливого производства в здравоохранении: обзор лучших практик // Социальные аспекты здоровья населения. 2019. Т.65, №4. С.1. EDN: CSGHJX.



21. Bakakos A., Bakakos P., Rovina N. Unraveling the relationship of asthma and COVID-19 // J. Pers. Med. 2021. Vol.11, №12. Article number:1374. <https://doi.org/10.3390/jpm11121374>
22. Передельская М.Ю., Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и COVID-19 // Астма и аллергия. 2021. №2. С.15–16. EDN: AZNNTI.
23. Победенная Г. П., Скиба Т.А., Вагина Ю.И. Бронхиальная астма и COVID-19 // Терапия. 2024. Т.10, №S1(73). С.89. EDN: FOFLPZ.
24. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y., Baldwin M.R., Lin W.H., Wontakal S., Szabo P.A., Wells S.B., Dogra P., Gray J., Idzikowski E., Stelitano D., Bovier F.T., Davis-Porada J., Matsumoto R., Poon M.M.L., Chait M., Mathieu C., Horvat B., Decimo D., Hudson K.E., Zotti F.D., Bitan Z.C., La Carpia F., Ferrara S.A., Mace E., Milner J., Moscona A., Hod E., Porotto M., Farber D.L. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum // Nat. Immunol. 2021. Vol.22, №1. P.25–31. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>
25. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The "post-COVID" syndrome: how deep is the damage? // J. Med. Virol. 2021. Vol.93, №2. P.673–674. <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
26. Попова Ю.А. Проблема безработицы в связи с мировой пандемией и ее социально-экономические последствия // Вектор экономики. 2020. №5(47). С.85. EDN: FGYGMJ.
27. Яновский Т.С., Дудченко Л.Ш., Мизин В.И., Масликова Г.Г., Беляева С.Н., Шилина Д.А. Возможности синдромно-ориентированной медицинской реабилитации при болезнях органов дыхания на курорте Южного берега Крыма // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып. 83. С.31–38. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-31-38>

## REFERENCES

1. Bulanova M.A., Khalikova S.S. [Morbidity as an indicator of public health in the population of the Khabarovsk Territory]. *Gumanitarnyye, sotsial'no-ekonomicheskiye i obshchestvennyye nauki = Humanities, Socio-Economic and Social Sciences* 2023; 11:27–33 (in Russian). <https://doi.org/10.23672/SAE.2023.11.11.004>
2. Dushkova D.O., Tikunov V.S., Cheresnaya O.Yu. [Methodology for assessing public health at the municipal level: A case study of the Arkhangelsk region]. *Geografiya i prirodnyye resursy = Geography and Natural Resources* 2019; 1:127–136 (in Russian). [https://doi.org/10.21782/GIPR0206-1619-2019-1\(127-136\)](https://doi.org/10.21782/GIPR0206-1619-2019-1(127-136))
3. Pogorelov A.R., Ryabinina L.I., Zakharova O.M. [Geography of bronchopulmonary morbidity in the regions of Russia: Monitoring 2010–2019]. *InterKarto. InterGIS* 2022;28(2):298-310. <https://doi.org/10.35595/2414-9179-2022-2-28-298-310>
4. Chigrina V.P., Khodakova O.V., Tyufilin D.S., Artamonov G.A., Medvedev V.A., Kobayakova O.S., Deev I.A. [Analysis of the dynamics of morbidity in the Russian Federation, taking into account factors affecting the availability of primary health care]. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii = Healthcare of the Russian Federation* 2023; 67(4):275–283 (in Russian). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2023-67-4-275-283>
5. Huang H.Q., Shen H.H. [Annual progress in treatment of bronchial asthma 2022]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2023; 46(1):55–61 (in Chinese). <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20221122-00920>
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024 GINA Main Report. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf)
7. Novikova T.P., Maslova L.V., Goncharova I.A., Arashkova A.A. [Mold contamination of residential premises as a risk factor for the development of fungal asthma]. *Uspekhi meditsinskoy mikologii* 2014; 13:68–70 (in Russian).
8. Titova O.N., Kulikov V.D. [Dynamics of morbidity and mortality from bronchial asthma in the adult population of the Northwestern Federal District]. *Meditsinskiy al'yans = Medical Alliance* 2021; 9(3):31–39 (in Russian). <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-3-31-39>
9. Zol'nikova O.Yu., Potskverashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. [Changes in gut microbiota as a risk factor for bronchial asthma]. *Vrach* 2020; 31(1):3–7 (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-01>
10. Alimova I.L., Yacheikina N.A. [Frequency and risk factors for simple obesity in children with bronchial asthma]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2023; 68(2):74–80 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-2-74-80>
11. Zokirov B.K., Azizova N.D., Shamsiev F.M., Musazhanova R.A. [Risk factors for bronchial asthma in children]. *Forcipe* 2022; 5(S2):220 (in Russian).
12. Ulumbekova G.E., Khudova I.Yu. [Technologies for organizing medical care during and after the COVID-19 epidemic]. *ORGZDRAV: novosti, mneniya, obucheniya. Vestnik VSHOUZ = Healthcare Management: News. Views. Education. Bulletin of VSHOUZ* 2020; 6(4):4–22 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2020-14001>
13. Aleksperov R.I., Makar'yants N.N., Chushkin M.I. [Bronchial asthma and COVID-19]. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2023; 2:25–32 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2023-12875>
14. Vasil'ev N.Yu., Sobolev A.V. [The influence of comorbid pathology on the course of COVID-19 in patients with



bronchial asthma: a literature review]. *Problemy meditsinskoy mikologii = Problems of Medical Mycology* 2022; 24(1):11–18 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2022-1-11-18>

15. Yerdenova A.M., Izenkova K.A., Myrkassymova K.A., Mergenova A.G. Scientifically substantiated approaches to the organization of hematological care in the context of the COVID-19 pandemic: a comprehensive review. *Phtisiopulmonology* 2023; 1:28–36. <https://doi.org/10.26212/2227-1937.2023.79.70.005>

16. Svist P.G., Torchinsky N.V., Avdeev S.N., Briko N.I. Clinical and epidemiological characteristics of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease incidence in Russia before and during the COVID-19 epidemic. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine and public health* 2024;27(6):42–48. <https://doi.org/10.17116/profmed20242706142>

17. Antonov N.S., Sakharova G.M., Rusakova L.I., Salgai O.O. [Dynamics of respiratory diseases in the population of the Russian Federation in 2010–2022]. *Meditsina* 2023; 11(3):1–17 (in Russian). <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2023-11-3-1-17>

18. Garifullin T.Yu., Avdeeva M.V., Filatov V.N., Marinicheva G.N., Komanenko A.A. [Improving the medical examination process based on lean technologies in an urban clinic]. *Profilakticheskaya meditsina = Russian journal of preventive medicine and public health* 2023; 26(3):30–38 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/profmed20232603130>

19. Alekseeva N.Yu., Postnikova E.M., Maevskaya I.V. [Evaluating the effectiveness of lean production principles in a polyclinic: a case study of OGAUZ "MSCh IAPO"]. *Sistema menedzhmenta kachestva: opyt i perspektivy* 2020; 9:270–276 (in Russian).

20. Protasova L.M., Masunov V.N., Boikov V.A., Deev I.A., Kobayakova O.S., Suvorova T.A., Shibalkov I.P., Shnaider G.V. [Experience in implementing lean production technologies in healthcare: a review of best practices]. *Sotsial'nyye aspekty zdorov'ya naseleniya = Social Aspects of Population Health* 2019; 65(4):1 (in Russian).

21. Bakakos A., Bakakos P., Rovina N. Unraveling the relationship of asthma and COVID-19. *J. Pers. Med.* 2021; 11(12):1374. <https://doi.org/10.3390/jpm11121374>

22. Peredel'skaya M.Yu., Nenasheva N.M. [Bronchial asthma and COVID-19]. *Astma i allergiya = Asthma and Allergy* 2021; 2:15–16 (in Russian).

23. Pobedennaya G.P., Skiba T.A., Vagina Yu.I. [Bronchial asthma and COVID-19]. *Terapiya = Therapy* 2024; 10(73):89 (in Russian).

24. Weisberg S.P., Connors T.J., Zhu Y., Baldwin M.R., Lin W.H., Wontakal S., Szabo P.A., Wells S.B., Dogra P., Gray J., Idzikowski E., Stelitano D., Bovier F.T., Davis-Porada J., Matsumoto R., Poon M.M.L., Chait M., Mathieu C., Horvat B., Decimo D., Hudson K.E., Zotti F.D., Bitan Z.C., La Carpia F., Ferrara S.A., Mace E., Milner J., Moscona A., Hod E., Porotto M., Farber D.L. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat. Immunol.* 2021; 22(1):25–31. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00826-9>

25. Garg P., Arora U., Kumar A., Wig N. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J. Med. Virol.* 2021; 93(2):673–674. <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>

26. Popova Yu.A. [The problem of unemployment due to the global pandemic and its socio-economic consequences]. *Vektor ekonomiki = Vector of Economics*. 2020; 5(47):85 (in Russian).

27. Yanovskiy T.S., Dudchenko L.Sh., Mizin V.I., Maslikova G.G., Belyaeva S.N., Shilina D.A. Possibilities of syndrome-oriented medical rehabilitation for respiratory diseases in the resort of the Southern coast of Crimea. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):31–38 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-83-31-38>

---

#### Информация об авторах:

**Ольга Степановна Третьякова**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой 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/0000-0002-2476-0624>; e-mail: [olga.tretiakova@yandex.ru](mailto:olga.tretiakova@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](mailto:biloglazov@mail.ru)

---

#### Author information:

**Olga S. Tretiakova**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of the 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/0000-0002-2476-0624>; e-mail: [olga.tretiakova@yandex.ru](mailto:olga.tretiakova@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](mailto:biloglazov@mail.ru)



**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](mailto:ekum.rk@yandex.ru)

**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](mailto:ekum.rk@yandex.ru)

**Ирина Григорьевна Ульченко**, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), 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/0000-0001-7145-3937>; e-mail: [medfarmservice\\_simf@rambler.ru](mailto:medfarmservice_simf@rambler.ru)

**Irina G. Ulchenko**, Assistant of Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology, General Medical Practice (Family 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/0000-0001-7145-3937>; e-mail: [medfarmservice\\_simf@rambler.ru](mailto:medfarmservice_simf@rambler.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](mailto:egermd@yandex.ru)

**Igor A. Yatskov**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine No2, 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](mailto:egermd@yandex.ru)

**Мargarita Александровна Яцко**, 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/0009-0006-7746-7575>; e-mail: [margoshha\\_01@mail.ru](mailto:margoshha_01@mail.ru)

**Margarita A. Yatsko**, 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/0009-0006-7746-7575>; e-mail: [margoshha\\_01@mail.ru](mailto:margoshha_01@mail.ru)

**Анна Васильевна Корзинина**, 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/0009-0000-0939-9845>; e-mail: [azuravleva410@gmail.com](mailto:azuravleva410@gmail.com)

**Anna V. Korzinina**, 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/0009-0000-0939-9845>; e-mail: [azuravleva410@gmail.com](mailto:azuravleva410@gmail.com)

**Ленур Недимович Эмирусеинов**, 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/0009-0001-3669-5874>; e-mail: [emiruseinov.lenur@icloud.com](mailto:emiruseinov.lenur@icloud.com)

**Lenur N. Emiruseinov**, 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/0009-0001-3669-5874>; e-mail: [emiruseinov.lenur@icloud.com](mailto:emiruseinov.lenur@icloud.com)

Поступила 23.09.2025  
Принята к печати 21.11.2025

Received September 23, 2025  
Accepted November 21, 2025



УДК 616.233/.24-053.2(616.921.5+616.211.1)]«2023-2024»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-32-39

## СТРУКТУРА И ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГРИППА И ОРВИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПЕРИОД 2023-2024 ГОДЫ

Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, Г.П.Евсеева, Р.С.Телепнева, Е.Н.Супрун, Н.О.Абдуллина, М.С.Чайка,  
О.А.Лебедько

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) составляют 90% всей инфекционной патологии детского возраста. Инфекция COVID-19 оказала серьезное влияние на эпидемиологический процесс. **Цель.** Выявить структуру и особенности циркуляции возбудителей ОРВИ в период 2023-2024 гг. у детей с бронхолегочными заболеваниями. **Материалы и методы.** С февраля 2023 г. по январь 2024 г. было обследовано 128 пациентов с клиникой ОРВИ, среди которых – 87 часто болеющих детей, 28 – с диагнозом внебольничная пневмония и 13 – с бронхолегочной дисплазией. Детекцию вирусных агентов проводили методом полимеразной цепной реакции, используя набор реагентов «ОРВИ-КОМПЛЕКС» (Россия). **Результаты.** Возбудители инфекции были выявлены у 70,3% обследованных детей. Наиболее часто обнаруживались риновирусы (24,22%), сезонные коронавирусы (14,83%, преимущественно HCoV-229E), вирусы гриппа (10,15%). SARS-CoV-2 диагностировался у 5,47%. Анализ структуры циркулирующих возбудителей ОРВИ на завершающем этапе пандемии и в постковидный период (2023-2024 гг.) показал увеличение частоты обнаружения патогенов на 16,7% по сравнению с последними доковидными годами (2018-2019 гг.). **Заключение.** Полученные данные о структуре и особенностях циркуляции возбудителей гриппа и ОРВИ в постковидный период представляют особую значимость для прогноза и проведения необходимых лечебных, профилактических и противоэпидемиологических мероприятий.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, ОРВИ, грипп, эпидемиологические коронавирусы, вирусная интерференция.

## STRUCTURE AND CIRCULATION PATTERNS OF INFLUENZA AND OTHER RESPIRATORY VIRUSES AMONG CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DISEASES IN 2023–2024

E.B.Nagovitsyna, G.P.Evseeva, S.V.Suprun, R.S.Telepneva, E.N.Suprun, N.O.Abdullina, M.S.Chaika,  
O.A.Lebed'ko

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

**SUMMARY. Introduction.** Acute respiratory viral infections (ARVIs) account for 90% of all infectious diseases in children. The COVID-19 pandemic has significantly impacted the epidemiological landscape of respiratory infections. **Aim.** To determine the structure and circulation patterns of ARVI pathogens among children with bronchopulmonary diseases during 2023–2024. **Materials and methods.** From February 2023 to January 2024, 128 pediatric patients presenting with clinical signs of ARVI were examined, including 87 children with recurrent respiratory infections, 28 diagnosed with

### Контактная информация

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

### Correspondence should be addressed to

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

### Для цитирования:

Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Евсеева Г.П., Телепнева Р.С., Супрун Е.Н., Абдуллина Н.О., Чайка М.С., Лебедько О.А. Структура и особенности циркуляции возбудителей гриппа и ОРВИ у детей с бронхолегочными заболеваниями в период 2023-2024 годы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.32–39. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-32-39

### For citation:

Nagovitsyna E.B., Evseeva G.P., Suprun S.V., Telepneva R.S., Suprun E.N., Abdullina N.O., Chaika M.S., Lebed'ko O.A. Structure and circulation patterns of influenza and other respiratory viruses among children with bronchopulmonary diseases in 2023–2024. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):32–39 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-32-39



community-acquired pneumonia, and 13 with bronchopulmonary dysplasia. Viral agents were detected by polymerase chain reaction (PCR) using the “ORVI-COMPLEX” reagent kit (Russia). **Results.** Etiological agents were identified in 70.3% of the tested children. Rhinoviruses were most frequently detected (24.22%), followed by seasonal coronaviruses (14.83%, predominantly HCoV-229E), and influenza viruses (10.15%). SARS-CoV-2 was detected in 5.47% of cases. Analysis of the circulating ARVI pathogen profile during the post-pandemic and post-COVID period (2023–2024) revealed a 16.7% increase in pathogen detection frequency compared to the pre-pandemic years (2018–2019). **Conclusion.** The findings on the structure and circulation dynamics of influenza and ARVI pathogens in the post-COVID period are of significant importance for forecasting disease trends and implementing appropriate therapeutic, preventive, and anti-epidemic measures.

*Key words:* SARS-CoV-2, acute respiratory viral infections, influenza, epidemic coronaviruses, viral interference.

Ежегодно острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают первое место в рейтинге инфекционных болезней человека, удерживая лидирующие позиции по уровню заболеваемости и величине наносимого экономического ущерба, как в мире, так и в Российской Федерации. Заболеваемость детей в 4 раза больше, чем у взрослых. ОРВИ составляют 90% всей инфекционной патологии детского возраста [1]. Это самые частые заболевания в амбулаторной практике: более 80% всех вызовов педиатров на дом обусловлены ОРВИ. Ребенок в течение первого года жизни может иметь от 2 до 12 эпизодов заболевания, дети дошкольного возраста в эпидсезон в среднем болеют 6–8 раз, школьного – от 2 до 5 раз [2].

Появление SARS-CoV-2 привело к развитию крупнейшей пандемии и оказало серьезное влияние на эпидемический процесс, в результате которого был зафиксирован регресс случаев заболевания гриппом и других сезонных ОРВИ, вызванных аденовирусом, сезонными коронавирусами, парагриппом, бокавирусом, респираторно-синцитиальным вирусом (HRSV) [3–6]. Снижение уровня заболеваемости связывают с повсеместным введением мер неспецифической профилактики, а именно социального дистанцирования, ношения средств индивидуальной защиты, использования антисептиков. По мнению вирусологов, большую роль сыграли механизмы вирусной интерференции, а также усиленные меры специфической профилактики – вакцинации (в т.ч. в отношении гриппа) [7, 8]. По данным государственного доклада «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Российской Федерации» [9] в последнем пандемическом году было зарегистрировано 42,4 млн. случаев ОРВИ, заболеваемость составила 29059,21 на 100 тыс. населения, что превысило среднесуточный показатель на 40%. Основной вклад внесла заболеваемость детей, которая составила 72281,8 на 100 тыс., что на 6,2% выше показателя 2021 года (68062,5 на 100 тыс.). В этиологической структуре продолжала оставаться актуальной новая коронавирусная инфекция (COVID-19). По сравнению с 2021 г. отмечался общий рост заболеваемости данной инфекцией на 34,2%, детского населения в возрасте от 0 до 17 лет – в 2 раза. Заболеваемость всего населения гриппом в 2022 г. составила 60,8 на 100 тыс. населения, что выше показателя предыдущего года в 4 раза, детского населения – в 2,9 раза. Наибольшая заболеваемость наблюдалась

в возрастной группе 1–2 года – 312,5 на 100 тыс. и у детей до 1 года – 291,4 на 100 тыс. О завершении пандемии COVID-19 было объявлено 5 мая 2023 года [9].

Этиологическая верификация ОРВИ до настоящего времени остается крайне актуальной. Это доказала не только недавняя пандемия COVID-19, но и постоянно растущие цифры иммунокомпрометированных (часто болеющих ОРВИ с затяжным и осложненным течением) детей, обращающихся за медицинской помощью. Целью исследования было изучение структуры и особенностей циркуляции возбудителей гриппа и ОРВИ у детей в период 2023–2024 гг.

#### Материалы и методы исследования

Исследования проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследований» с поправками 2013 г. Родители всех пациентов подписали информированное согласие на участие в исследованиях, одобренных протоколом №1 от 11.01.2018 локальным комитетом по биомедицинской этике.

В исследование были включены 128 детей с характерной клиникой ОРВИ, обратившихся в клинику Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД с февраля 2023 г. по январь 2024 г., среди которых: 87 человек были из группы часто болеющих детей (ЧБД), 28 – с диагнозом внебольничная пневмония (ВП), 13 – с бронхолегочной дисплазией (БЛД). Критериями включения являлись: начало заболевания в течение последних 3–5 дней, предшествующих обследованию, а также наличие, по крайней мере, одного из системных симптомов (слабость, лихорадка, головная боль, миалгия или недомогание, снижение аппетита) и хотя бы одного из 4 респираторных симптомов (насморк, кашель, боль в горле или одышка). В группе обследованных были 61 мальчик и 67 девочек. Возраст детей варьировал от 9 месяцев до 16 лет.

Выделение ДНК/РНК возбудителей гриппа и других ОРВИ проводили из назофарингеальных мазков, взятых на 3–5 день от начала заболевания с помощью комплектов реагентов производства ООО «ДНК-технология» (г. Москва, Россия) «ПРОБА-НК-ПЛЮС» и «ОРВИ-КОМПЛЕКС» методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе «ДТ-96-Прайм» (Россия). Комплект реагентов «ОРВИ-КОМПЛЕКС» выявляет нуклеиновые



кислоты 16 возбудителей эпидемических и сезонных ОРВИ человека: вирусы гриппа А и В (IVA, IVB), вирусы парагриппа 1-4 типов (HPIV), респираторно-синцитиальный вирус (HRSV), риновирус (HRhV), аденовирус (HAdV), метапневмовирус (HMPnV), бокавирус (HBocV), SARS-CoV-2 и штаммы эпидемических коронавируса (HCoV): OC43, 229E, HKU1, NL63. В группе больных ВП дополнительно верифицировали ДНК атипичных микробных агентов *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, используя наборы «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae*/Chlamydia pneumoniae-FL» ООО «АмплиСенс» (г. Москва, Россия). Выделение нуклеиновых кислот возбудителей и постановка ПЦР проводилась с соблюдением требований и в соответствии с протоколами производителей.

При респираторной инфекции в клинической картине преобладали признаки поражения верхних дыхательных путей – ринофарингит и ларинготрахеит, которые в совокупности составили 60%. При этом они были диагностированы у детей всех возрастов, в том числе и в группах пациентов с ВП и БЛД (рис. 1).



Рис. 1. Клинические формы респираторной инфекции (%) у 128 детей, обследованных с февраля 2023 года по январь 2024 года в клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМид. БОС – бронхообструктивный синдром.

Доминирующими синдромами были катаральный, лихорадка и интоксикационный (рис. 2). Последний был наиболее выражен у больных с гриппом, COVID-19, а также на фоне смешанной инфекции при выявлении 2 и более вирусных агентов.

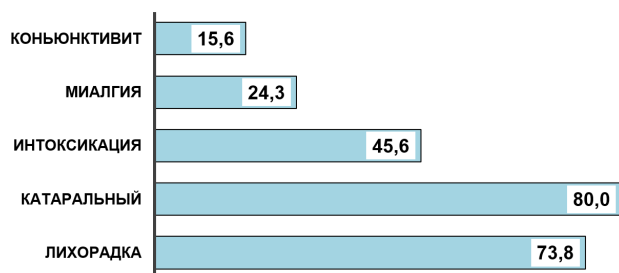


Рис. 2. Особенности клинической симптоматики (%) у 128 детей, обследованных с февраля 2023 года по январь 2024 года в клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМид.

Результаты исследования были обработаны на ЭВМ статистическими программами «Microsoft Excel 2010», «Statsoft Statistica», версия 6.1, 10.01. Качественные показатели выражали в виде абсолютных чисел, количественные – в виде среднего значения (М) ± стандартная ошибка среднего (m). Проверку нормальности распределения данных проводили с помощью критериев Шапиро-Уилка, Смирнова-Колмагорова. Все вариационные ряды показателей относились к нормальному распределению, следовательно для доказательства достоверности различий по группам использовался t-критерий Стьюдента при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

Вирусная инфекция была выявлена у 70,3% обследованных (табл.). Практически у каждого 4-го (24,22%) обнаруживали риновирусы, на 2 месте – сезонные коронавирусы – 14,83% (наиболее часто штамм HCoV 229E), на 3-м – вирусы гриппа А и В. В общей сложности коронавирусы обнаруживались у каждого пятого (20,31%) больного ребенка. Грипп В идентифицировался в 2 раза чаще гриппа А. Смешанная вирусная инфекция была установлена у каждого пятого ребенка (20,4%), при этом сочетание 2-х возбудителей определили в 15 наблюдениях, 3-х – в 2-х; 4-х – в 1 случае. Аналогичные результаты были получены I.Sanz и соавторами, проводившими свои исследования в течение 8 последовательных сезонов гриппа [10].

Таблица  
Частота выявления возбудителей ОРВИ у 128 детей, обследованных в период с февраля 2023 г. по январь 2024 г.

Вид возбудителя	Частота выявления, n (%)
Всего выявлено случаев инфекции	90 (70,32%)
IVA	4 (3,12%)
IVB	8 (6,25%)
HPIV (1, 2, 3, 4 тип)	8 (6,25%)
HRSV	10 (7,81%)
HRhV	31 (24,22%)
HAdV	9 (7,03%)
HMPnV	7 (5,47%)
HBocV	9 (7,03%)
SARS CoV 2	7 (5,47%)
HCoV 229E	10 (7,81%)
HCoV OC 43	6 (4,69%)
HCoV NL 63	1 (0,78%)
HCoV HKU 1	2 (1,56%)
MIXT	21 (14,40%)

Примечание: здесь и далее: MIXT – два и более возбудителей ОРВИ.



ДНК *M. pneumoniae* была обнаружена у 17,86% больных ВП, причем все они были обследованы осенью 2023 г. В этот период регистрировали сезонный подъем заболеваний микоплазменной инфекцией, наблюдаемый практически ежегодно с конца августа по декабрь. При этом, атипичный возбудитель ВП выявляли только в составе вирусно-бактериальных ассоциаций: в 1 наблюдении – с гриппом А, в остальных – с риновирусами. *Ch. pneumoniae* ни у одного пациента не выявлялась.

При анализе структуры изученной когорты вирусов в обследованных группах (рис. 3) был выявлен достаточно высокий уровень эпидемических коронавирусов человека, что было несколько выше, чем у других исследователей (2,6-13,7%) [6], причем достоверно чаще они определялись у детей с БЛД (61,5%,  $p < 0,001$ ). SARS-CoV-2 диагностировался значительно реже – только у детей с БЛД (7,69%) и ЧБД (6,89%). В группе БЛД также достоверно чаще идентифицировали HRSV

( $p < 0,05$ ). Это согласуется с утверждением о высокой подверженности детей с БЛД особо тяжелому течению респираторно-синцитиальной инфекции, в связи с чем им показана пассивная иммунизация [11]. Аденовирусы определялись только в группе ЧБД ( $p < 0,001$ ). РНК вирусов гриппа А и В обнаруживались только в группе ЧБД и с ВП ( $p < 0,001$ ). Уровень их выявления был ниже, чем в исследованиях других авторов (9,3-37%) [12]. Возможно, это связано с отсутствием пика заболеваемости гриппозной инфекцией на момент исследования. Проведенное молекулярно-биологическое обследование позволило сделать положительные находки в отношении возбудителей парагриппа, бокавируса и метапневмовируса. В группе больных с БЛД последние не были обнаружены. Однако эти возбудители внесли свой вклад в видовое разнообразие вирусных ассоциаций при подтверждении смешанных инфекций, которые могли серьезно повысить риск тяжелого течения болезни и развития осложнений.

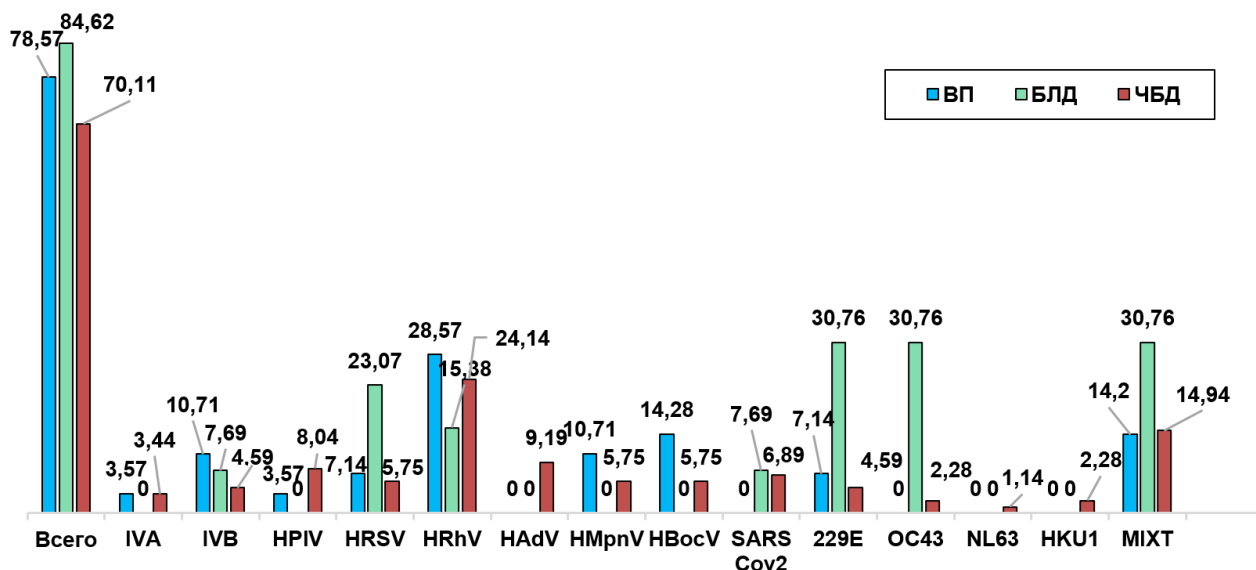


Рис. 3. Частота выявления (%) и структура ОРВИ по группам детей, обследованных с февраля 2023 г. по январь 2024 г. в клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД. ЧБД – группа часто болеющих детей, ВП – группа с внебольничной пневмонией, БЛД – группа с бронхолегочной дисплазией.

Был проведен сравнительный анализ циркулирующих возбудителей ОРВИ и гриппа в 2023-2024 гг. с проведенным нами более ранним исследованием в 2018-2019 гг. в рамках санитарного надзора за больными с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) (рис. 4). Представленный график показывает результаты выявления возбудителей ОРВИ в последний доковидный, завершающий пандемию и постковидный периоды. Отмечен существенный подъем частоты обнаружения патогенов в целом до 70,3% в 2023-2024 гг. (против 53,6% в 2018-2019 гг.). Это обусловлено, в первую очередь, значительным увеличением выявления сезонных коронавирусов, а также, в меньшей степени, бокавирусов и метапневмовирусов. Во-вторых, с расширением контингента обследованных: помимо пациентов с ТОРИ, которые были пред-

ставлены группой больных с ВП, были изучены дети с БЛД и ЧБД. Нельзя не отметить и улучшение качества ПЦР-диагностики инфекций с использованием современных тест-систем, разработанных отечественными производителями во время пандемии COVID-19. Кроме того, в постковидный период более чем в 2 раза вырос уровень подтверждения микст-инфекций.

Риновирусы, как самые многочисленные среди изучаемых возбудителей ОРВИ, выявлялись на протяжении всего периода наблюдения, даже в летнее время. При этом было четко обозначено два пика увеличения частоты регистрации данных микроорганизмов – зимне-весенний (февраль-март 2023 г.) и осенне-зимний (октябрь 2023 г.-январь 2024 г.). В эти же сроки наблюдали повышение циркуляции и HRSV (рис. 5).



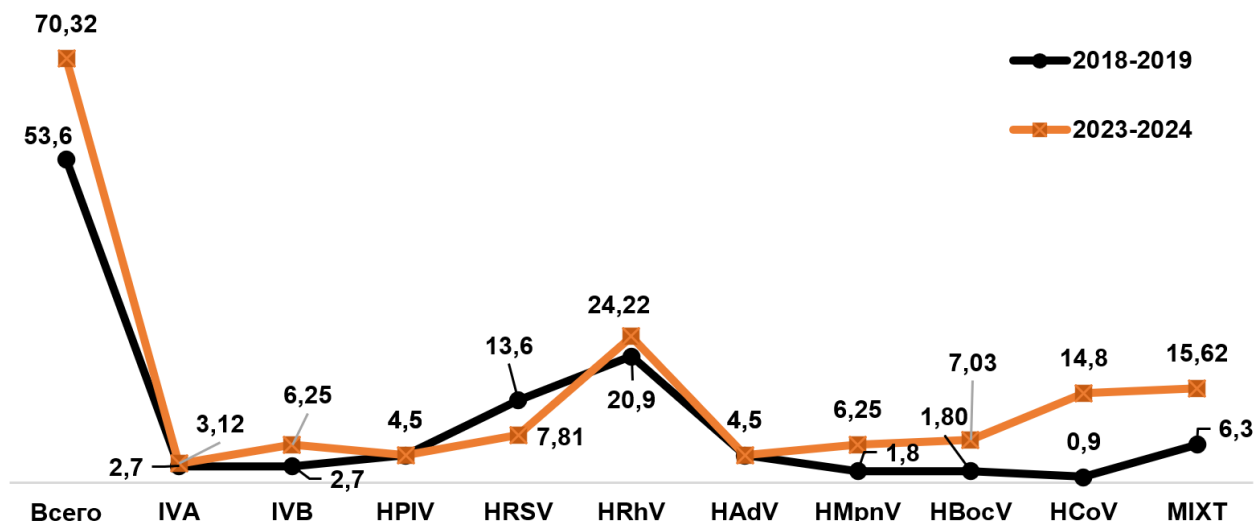


Рис. 4. Сравнительная характеристика частоты выявления (%) и структура ОРВИ по группам детей, обследованных в 2018-2019 гг. и 2023-2024 гг. в клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД.

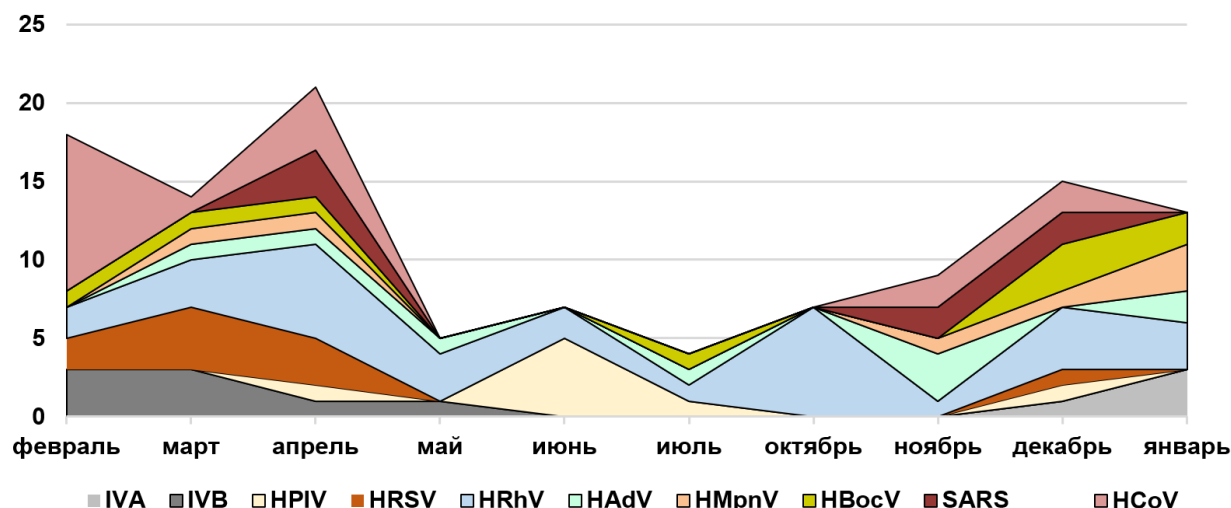


Рис. 5. Сезонное распределение возбудителей ОРВИ и гриппа у детей, обследованных в период с февраля 2023 г. по январь 2024 г.

Сезонные коронавирусы и SARS-Cov-2 диагностировались на высоком уровне с февраля по май и с октября 2023 года по январь 2024 года. Генетические маркеры вирусов гриппа в течение периода наблюдения были распределены следующим образом. При регистрации снижения сезонного подъема заболеваемости в феврале-мае выявляли только РНК гриппа В. Грипп А диагностировали в начале нового эпидемического сезона – в ноябре-декабре 2023 года и январе 2024 г. Обращал на себя внимание высокий уровень выявления вирусов парагриппа в летние месяцы 2023 года. Другие возбудители ОРВИ циркулировали на протяжении всего времени исследования с разной, но менее значимой степенью интенсивности.

### Заключение

Анализ структуры циркулирующих возбудителей ОРВИ в 2023-2024 гг. (завершающий этап пандемии и

постковидный период) и сравнительная характеристика с результатами 2018-2019 гг. (последние доковидные годы) показал, что частота обнаружения патогенов стала выше на 16,7%. При этом, четко определилась тройка лидеров по частоте выявления: риновирусы (24,22%), эпидемические коронавирусы (14,84%) и вирусы гриппа (9,37%), причем грипп В диагностировался в 2 раза чаще, чем грипп А. Респираторно-синцитиальный вирус диагностирован в 7,81%, что несколько ниже, чем в прошлые годы. Другие этиологические агенты идентифицированы на уровне от 5 до 7%, что не отличается от предыдущих сезонов.

Таким образом, в настоящее время эпидемический процесс в отношении циркуляции вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ продолжает характеризоваться высокой интенсивностью. Способность респираторных вирусов к быстрой антигенной изменчивости



делает практически невозможной выработку специфического иммунитета на основе долговременной иммунологической памяти. Это предопределяет неизбежное повторное инфицирование и затрудняет проведение специфической профилактики. В связи с этим полученные нами данные о структуре и особенностях циркуляции возбудителей гриппа и ОРВИ в постковидный сезон представляют особую значимость для прогноза и проведения необходимых лечебных, профилактических и противоэпидемических мероприятий.

#### **Конфликт интересов**

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

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

#### **Источники финансирования**

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### **Funding Sources**

This study was not sponsored

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации. 2022. 22 с.
2. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Булина О.В., Писарева М.М. Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в пре-пандемическом периоде // Детские инфекции. 2021. Т.20, №1. С.5–11. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-201-5-11>
3. Суховецкая В.Ф., Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Павлова Е.Б., Чернова Т.М., Баннова С.Л., Субботина М.Д., Булина О.В., Афанасьева О.И., Леоничева О.А. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные стационары Санкт-Петербурга в 2017–2022 гг. // Педиатр. 2024. Т.15, №2. С.13–21. <https://doi.org/10.17816/PED15213-21>
4. Резник В.И., Савосина Л.В., Лебедева Л.А., Жалейко З.П. Гарбуз Ю.А., Присяжнюк Е.Н. Этиологические особенности эпидпроцесса ОРВИ в современных условиях // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2023. №44. С.30–35. EDN: MJQZFI.
5. Ljubin-Sternak S, Meštrović T, Lukšić I, Mijač M, Vraneš J. Seasonal coronaviruses and other neglected respiratory viruses: a global perspective and a local snapshot // Front. Public Health. 2021. Vol.9. Article number:691163. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.691163>
6. Yum S., Hong K., Sohn S., Kim J., Chun B.C. Trends in viral respiratory infections during COVID-19 pandemic, South Korea // Emerg. Infect. Dis. 2021. Vol.27, №6. P.1685–1688. <https://doi.org/10.3201/eid2706/210135>
7. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А., Карпова Л.С., Бакаев М.И. Леванюк Т.П., Бурцева Е. И., Лиознов Д.А. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями вирусных инфекций в период пандемии // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Т.20, №4. С.28–39. <https://doi.org/10.3163/2073-3046-2021-20-4-28-39>
8. Бурцева Е. И., Колобухина Л. В., Воронина О. Л., Игнатьева А. В., Мукашева Е. А., Панова А. Д., Феодоритова Е. Л., Краснослободцев К. Г., Трушаква С. В., Меркулова Л. Н., Хлопова И. Н., Бреслав Н. В., Рыжова Н. Н., Кунда М.С., Аксёнова Е. И., Вартанян Р.В., Кистенева Л.Б., Бургасова О. А., Росаткевич А.Г., Кружкова А.Г., Базарова М. В., Сметанина С.В., Цветкова Н. А., Левочкина Ю.С., Козлова М. В., Коростин Д. О., Боцманов Е. И. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика 2022. Т.21, №4. С.16–26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>
9. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году». Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с.
10. Sanz I., Perez D., Dominguez-Gill M., Lejarazude R.O., Eiros J.M. Coinfection of Influenza and other respiratory viruses are associated to children // An. Pediatr. (Engl. Ed.). 2022. Vol.96, №4. P.334–341. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.03.002>
11. Овсянников Д.Ю., Кршенинская Ш.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. №2(16). С.34–49. EDN: ZFQUSP.
12. Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И., Ноздрачева А.В., Симонова Е.Г., Тутьельян А.В., Углева С.В., Кудин С.Н. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022. Т.21, №4. С.4–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>

### **REFERENCES**

1. [Acute respiratory viral infection (ARVI) the children. Clinical recommendations]. 2022 (in Russian).
2. Timchenko V.N., Sukhovetskaya V.F., Chernova T.M., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina T.A, Pisareva M.M.



[Results of 5-year monitoring of the circulation of seasonal coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period]. *Detskkiye infektsii = Children's infections* 2021; 20(1):5–11 (in Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-1>

3. Sukhovetskaya V.F., Timchenko V.N., Kaplina T.A., Pavlova E.B., Chernova T.M., Bannova S.L., Subbotina M.D., Bulina O.V., Afanasieva O.I., Leonicheva O.A. [Etiological structure of acute respiratory viral infections in children hospitalized in infectious diseases hospitals in Saint Petersburg in 2017–2022]. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)* 2024; 15(2):13–21 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PED15213-21>

4. Reznik V.I., Savosina L.V., Lebedeva L.A., Zhaleiko Z.P., Garbuz Yu.A., Prisyazhnuk E.N. [Etiological peculiarities of ARI epidemic process in modern conditions]. *Dal'nevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii = Far Eastern Journal of Infectious Pathology* 2023; (44-44):30–35 (in Russian).

5. Ljubin-Sternak S, Meštrović T, Lukšić I, Mijač M, Vraneš J. Seasonal coronaviruses and other neglected respiratory viruses: a global perspective and a local snapshot. *Front. Public Health.* 2021; 9:691163. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.691163>

6. Yum S., Hong K., Sohn S., Kim J., Chun B.C. Trends in viral respiratory infections during COVID-19 pandemic, south Korea // *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(6):1685–1688. <https://doi.org/10.3201/eid2706.210135>

7. Sominina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A., Karpova L.S., Bakaev M.I., Levanyuk T.P., Burtseva E.I., Lioznov D.A. [Interference of SARS-CoV-2 with other respiratory viral infections agents during pandemic]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2021; 20(4):28–39 (in Russian). <https://doi.org/10.3163/2073-3046-2021-20-4-28-39>

8. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., Ignatjeva A.V., Mukasheva E.A., Panova A.D., Feodoritova E.L., Krasnoslobodtsev K.G., Trushakova S.V., Merkulova L.N., Khopova I.N., Brerslav N.V., Ryzhova N.N., Kunda M.S., Ak-senova E.I., Vartanyan R.V., Kisteneva L.V., Burgasova O.A., Rosatkevich A.G., Kruzhkova I.S., Bazarova M.V., Smeta-nina S.V., Tsvetkova N.A., Levochkina Yu.S., Kozlova M.S., Korostin D.O., Botsmanov E.I. [Features of the circulation of ARVI pathogens during of emergence and widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021]. *Epidemiologiya i vaktsi-noprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2022; 21(4):16–26 (in Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26>

9. [The State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022"]. Moscow; Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'nykh i blagopoluchiya cheloveka; 2023 (in Russian).

10. Sanz I., Perez D., Dominguez-Gill M., Lejarazude R.O., Eiros J.M. Coinfection of Influenza and other respiratory viruses are associated to children. *An. Pediatr. (Engl. Ed.)* 2022; 96(4):334–341. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.03.002>

11. Ovsyannikov D.Yu., Krsheinskaya I.V. [Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus infection: why is it important from an epidemiological and clinical point of view]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Neonatology: News, Opinions, Training* 2017; 2(16):34–49 (in Russian).

12. Semenenko T.A., Akimkin V.G., Burtseva E.I., Nozdracheva A.V., Simonova E.G., Tutelyan A.V., Ugleva S.V., Kuzin S.N. [Characteristics of the epidemic situation associated with acute respiratory viral infections in the Russian Federation during the pandemic spread of COVID-19]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention* 2022; 21(4):4–15 (in Russian). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>

#### Информация об авторах:

**Елена Борисовна Наговицына**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: nebo59@yandex.ru

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

#### Author information:

**Elena B. Nagovitsyna**, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nebo59@yandex.ru

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



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

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

**Евгений Николаевич Супрун**, д-р мед. наук, старший 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: evg-suprun@yandex.ru

**Наталья Олеговна Абдулина**, младший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, врач-педиатр, e-mail: nataha03.96@gmail.ru

**Мария Станиславовна Чайка**, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, врач-педиатр, e-mail: chaika-999@mail.ru

**Ольга Антоновна Лебедько**, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: leoaf@mail.ru

**Galina P. Evseeva**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: evseeewa@yandex.ru

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

**Evgeniy N. Suprun**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Senior 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: evg-suprun@yandex.ru

**Natalia O. Abdulina**, Junior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, pediatrician, e-mail: nataha03.96@gmail.ru

**Maria S. Chaika**, Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, pediatrician, e-mail: chaika-999@mail.ru

**Olga A. Lebed'ko**, MD, PhD, D.Sc. (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: leoaf@mail.ru

Поступила 23.10.2025  
Принята к печати 28.11.2025

Received October 23, 2025  
Accepted November 28, 2025



УДК 616.24-002-036.88:616-022.6[616-091.5:571.620-25)«2023г»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-40-49

## ВИРУСНЫЕ ПАТОГЕНЫ В АУТОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ БОЛЕЗНИ В Г. ХАБАРОВСКЕ В 2023 ГОДУ

А.П.Бондаренко<sup>1</sup>, О.Е.Троценко<sup>1</sup>, А.Г.Ковальский<sup>2</sup>, С.А.Доброва<sup>2</sup>, В.И.Резник<sup>1,3</sup>, О.Н.Огиенко<sup>1</sup>,  
А.О.Голубева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и  
благополучия человека, 680610, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2

<sup>2</sup>Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Хабаровская противочумная станция» Федеральной  
службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680031, г. Хабаровск,  
Санитарный пер., 7

<sup>3</sup>Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае»,  
680013, г. Хабаровск, ул. Владивостокская, 9

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В последние годы отмечен рост доли вирусных патогенов в этиологии внебольничных пневмоний. Выявление возбудителя в посмертном (аутопсийном) материале может дать более точную этиологическую причину фатальных пневмоний. **Цель исследования:** анализ видового разнообразия вирусных патогенов, выделенных у больных с летальным исходом внебольничной пневмонии, в сравнении с результатами вирусологического исследования респираторных образцов у лиц с благоприятным исходом болезни. **Материалы и методы.** Предметом анализа послужили протоколы вирусологического исследования аутопсийного материала (ткань лёгкого) от 140 человек, умерших от пневмонии в г. Хабаровске в 2023 г. Группу сравнения составили данные вирусологического обследования пациентов с клиникой внебольничной пневмонии с благоприятным исходом болезни, при котором выделено 1136 ДНК и РНК вирусных агентов. Поиск был направлен на выявление ДНК-РНК 11 респираторных вирусных патогенов и четырёх вирусов – возбудителей оппортунистических заболеваний. Исследование проведено методом полимеразной цепной реакции с использованием реагентов отечественных производителей. **Результаты.** ДНК-РНК респираторных вирусов (10 наименований) были выявлены в аутопсийном материале с частотой 46,43%. ДНК вирусов – возбудителей оппортунистических заболеваний (четырёх наименований) – с частотой 27,14%. В структуре вирусных патогенов, выделенных из аутопсийного материала, преобладали вирусы SARS-CoV-2 – 33,85% и вирус гриппа А(H1N1) – 15,38%. В спектре вирусов, выделенных из клинических образцов, преобладали риновирусы (25,6%), аденовирусы (13,03%), респираторно-синцитиальные вирусы (12,4%) и вирусы парагриппа 3 типа (11,09%). Вирусы SARS-CoV-2 составляли 6,6% случаев, вирусы А(H1N1) – 1,1% случаев. Были выявлены сезонные особенности выделения вирусов при фатальных пневмониях. **Заключение.** Летальный исход болезни при доказанной вирусологической этиологии пневмонии почти в половине случаев определяли вирусы SARS-CoV-2 и вирус гриппа А(H1N1).

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, этиология, видовое разнообразие вирусов, сезонность выделения, аутопсия, респираторные образцы.

## VIRAL PATHOGENS IN AUTOPSY MATERIAL FROM PATIENTS WITH FATAL PNEUMONIA IN Khabarovsk in 2023

### Контактная информация

Альбина Павловна Бондаренко, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией бактериальных инфекций, Федеральное бюджетное учреждение науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 680610, Россия, г. Хабаровск, ул. Шевченко, 2. E-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

### Correspondence should be addressed to

Albina P. Bondarenko, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680610, Russian Federation. E-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

### Для цитирования:

Бондаренко А.П., Троценко О.Е., Ковальский А.Г., Доброва С.А., Резник В.И., Огиенко О.Н., Голубева А.О. Вирусные патогены в аутопсийном материале больных пневмонией с летальным исходом болезни в г. Хабаровске в 2023 году // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.40–49. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-40-49

### For citation:

Bondarenko A.P., Trotsenko O.E., Kovalsky A.G., Dobrova S.A., Reznik V.I., Ogienko O.N., Golubev A.O. Viral pathogens in autopsy material from patients with fatal pneumonia in Khabarovsk in 2023. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):40–49 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-40-49



A.P.Bondarenko<sup>1</sup>, O.E.Trotsenko<sup>1</sup>, A.G.Kovalsky<sup>2</sup>, S.A.Dobrova<sup>2</sup>, V.I.Reznik<sup>1,3</sup>, O.N.Ogienko<sup>1</sup>, A.O.Golubeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2 Shevchenko Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal State Healthcare Institution "Khabarovsk Plague Control Station" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 7 Sanitarnyy lane, Khabarovsk, 680031, Russian Federation

<sup>3</sup>Federal Budgetary Institution of Healthcare "Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk region", 9 Vladivostokskaya Str., Khabarovsk, 680013, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** In recent years, the proportion of viral pathogens in the etiology of community-acquired pneumonia has increased. Identification of the causative agent in postmortem (autopsy) material may provide a more accurate etiological cause of fatal pneumonias. **Aim.** To analyze the species diversity of viral pathogens isolated from patients with fatal outcomes of community-acquired pneumonia, compared with the results of virological examination of respiratory samples from individuals with favorable disease outcomes. **Materials and Methods.** The analysis included protocols of virological examination of autopsy material (lung tissue) from 140 individuals who died from pneumonia in Khabarovsk in 2023. The comparison group consisted of data from virological examinations of patients with clinical manifestations of community-acquired pneumonia and favorable outcomes, in which 1136 DNA and RNA viral agents were identified. The search targeted detecting DNA/RNA of 11 respiratory viral pathogens and four viruses causing opportunistic diseases. The study was performed using polymerase chain reaction with reagents produced by domestic manufacturers. **Results.** DNA and RNA of respiratory viruses (10 types) were detected in autopsy material with a frequency of 46.43%. DNA of viruses causing opportunistic diseases (four types) was detected with a frequency of 27.14%. Clinical samples from patients with a favorable outcome more frequently contained rhinoviruses (25.6%), adenoviruses (13.03%), respiratory syncytial viruses (12.4%), and parainfluenza type 3 viruses (11.09%). In the spectrum of viruses isolated from clinical samples, rhinoviruses predominated (25.6%), followed by adenoviruses (13.03%), respiratory syncytial viruses (12.4%), and parainfluenza type 3 viruses (11.09%). SARS-CoV-2 viruses accounted for 6.6% of cases, and influenza A(H1N1) viruses for 1.1% of cases. Seasonal patterns in virus detection in fatal pneumonias were identified. **Conclusion.** In cases of pneumonia with virologically confirmed etiology, fatal outcomes were determined in nearly half of cases by SARS-CoV-2 and influenza A(H1N1) viruses.

*Key words:* community-acquired pneumonia, etiology, viral species diversity, seasonal detection patterns, autopsy, respiratory samples.

Пневмония продолжает оставаться в центре внимания специалистов, по-прежнему определяя одну из причин смертности населения [1, 2]. Большое число исследований, проведенных в последние годы, привело к появлению новых данных и к обновлению знаний в этой области [3].

Основными возбудителями пневмонии являются бактерии и вирусы. Исследования последних лет демонстрируют изменение этиологии инфекции нижних дыхательных путей с бактериальной на вирусную [4, 5]. Американский вирусолог Hobart Reimann в 1938 году первым опубликовал предположение о вирусной природе поражения лёгких и предложил термин «Вирусная пневмония» [6]. Существенным моментом в формировании современного понимания роли вирусов в возникновении пневмоний стало внедрение в лабораторную практику с 2000-х годов молекулярных диагностических тестов. Эти исследования легли в основу представления о том, что заболеваемость вирусной пневмонией была недооценённой. Практически все респираторные вирусы могут являться причинными факторами возникновения пневмоний при условии достаточной вирулентности и необходимого титра вирусного патогена, а также подходящего состояния макроорганизма [1]. В то же время считается, что не все вирусы могут быть прямыми этиологическими агентами пневмонии. С учётом разноречивых мнений

ведущих специалистов, сегодня гипотетически можно классифицировать респираторные вирусы на две основные группы:

1. Пневмотропные вирусы, непосредственно являющиеся возбудителями пневмонии (вирусы гриппа, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы, метапневмовирусы).

2. Провоцирующие вирусы (триггерные факторы в возникновении пневмонии): бокавирусы, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, вирус кори, цитомегаловирусы, хантавирусы, энтеровирусы. Эту группу иногда относят к факторам риска [1].

Однако такое подразделение является предметом дискуссий и подлежит дальнейшему изучению [1, 7].

Широкое использование этиологической классификации пневмоний в практической медицине сейчас мало доступно в силу слабой диагностической базы. Именно по этой причине возможные возбудители пневмонии просто не выявляются [7]. С развитием диагностических возможностей всё чаще выявляются вирусы в качестве патогенов и триггеров внебольничной пневмонии (ВП), частота их выделения достигает 60% [8]. Febbo J. et al. (2022) также отмечают в основном внебольничное происхождение вирусных пневмоний, при этом заболевания возникают в результате заражения в коллективе [5].



Обнаружение вирусов в верхних дыхательных путях не означает, что вирус является причиной пневмонии. Их присутствие может указывать на обсеменение дыхательных путей и длительное выделение вирусов у пациентов с ослабленным иммунитетом или на колонизацию дыхательных путей лиц с нормальным иммунным статусом [8]. Характерным комплексом клинических маркёров развития вирусной пневмонии следует считать эпидемиологический анамнез, острое начало с выраженной интоксикацией, непродуктивный кашель, нарастание одышки, аускультативное симметричное ослабление дыхания в нижнебазальных отделах лёгких, типичную рентгенологическую картину и динамику поражения лёгочной ткани, быстрое (в течение 5–8 дней) развитие дыхательной недостаточности (определяющую тяжесть заболевания), лейкопению периферической крови и т.д. [9].

Следует отметить, что обнаружение нескольких вирусов в значительном числе случаев является особенностью этиологических характеристик вирусной пневмонии [1]. Взаимодействие вирусов между собой *in vivo* слабо изучено. Тем не менее по показателям госпитализации установлено, что вирусная коинфекция проявлялась более тяжёлой пневмонией, чем моноинфекция [10]. Однако, во многих случаях возбудителя вирусных пневмоний не удаётся идентифицировать [1].

Посмертное исследование может дать прямые доказательства вирусной причины пневмонии. Частота обнаружения вирусов в лёгочной ткани при аутопсии с использованием иммуногистохимических методов составляет от 34 до 42% [11]. Специалисты, проводя посмертную диагностику, отмечают соответствие патоморфологического исследования лёгочной ткани признакам острого инфекционно-воспалительного заболевания и определенное сходство выявленных изменений при всех вирусных поражениях [1].

В целом, вирусные инфекции не предопределяют повышенный риск смертности у больных пневмонией, однако, установлено, что на фоне хронических заболеваний органов дыхания гриппозная инфекция ассоциируется с увеличением смертельных исходов от данной болезни в 3 раза [12].

На современном уровне знаний сохраняется представление, что за вирусной инфекцией следует вторичная бактериальная инфекция [12]. Большинство смертельных исходов в период пандемий гриппа 1918 года («испанка», вирус гриппа A(H1N1), 1957 г. (пандемия азиатского гриппа, вирус A(H2N2), 1968 г. (гонконгский грипп, вирус A(H3N2), 2009 г. (пандемия вируса гриппа A(H1N1)pdm 09) были вызваны вторичной бактериальной инфекцией (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*). Тяжесть заболевания наиболее часто коррелировала с *S. pneumoniae* [12].

При оценке патогенеза вторичных бактериальных инфекций следует учитывать, что человеческий организм является носителем разнообразных бактериаль-

ных видов, имеющих свои функции. Небольшое количество патогенов, включая *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, присутствует в микробиоте верхних отделов респираторного тракта человека без серьёзных последствий для организма [13]. Увеличение их количества происходит за счет подавления факторов антибактериальной защиты и обширной колонизации респираторного тракта. При этом, заражение организма извне не требуется. В настоящее время известно множество патогенетических факторов, способствующих бактериальной колонизации при вирусных инфекциях, в том числе:

- нарушение целостности слизистых оболочек респираторного тракта под воздействием вирусных и бактериальных ферментов, например, вирусной нейраминидазы [14];
- усиление бактериальной адгезии на инфицированные вирусом клетки [15–17];
- нарушение функции цилиарного эпителия дыхательных путей при вирусной инфекции, снижающей способность слизистых оболочек респираторного тракта к самоочищению [18, 19];
- индукция интерферонов 1, 2, 3 типа и цитокинов, снижающих эффективность антибактериального иммунитета [20];
- нарушение антибактериальной активности нейтрофилов и макрофагов в очаге вирусной инфекции [21].

Верификация как бактериальных, так и вирусных патогенов очень важна для клинической практики. Полноценная диагностика позволит избежать ненужных лабораторно-инструментальных исследований, своевременно оптимизировать выбор этиотропной терапии, что снизит количество клинических осложнений и неблагоприятных исходов болезни.

Вклад вирусной инфекции в смертность от пневмонии зависит от типа вирусного агента и наличия сопутствующих заболеваний. Более точный результат в поисках этиологической причины летального исхода внебольничной пневмонии может дать посмертное вирусологическое исследование аутопсийного материала [7].

Цель работы: анализ видового разнообразия вирусных патогенов, выделенных у больных с летальным исходом внебольничной пневмонии, в сравнении с результатами вирусологического исследования респираторных образцов у лиц с благоприятным исходом ВП.

### Материалы и методы исследования

Предметом анализа послужили протоколы вирусологического исследования аутопсийного материала (ткань лёгкого), полученного при вскрытии 140 больных пневмонией, умерших в г. Хабаровске в 2023 году (основная группа наблюдения). Молекулярно-генетическое исследование образцов тканей на наличие ряда вирусов осуществляли в лаборатории Федерального



казенного учреждения здравоохранения «Хабаровская противочумная станция», Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в которую материал поступал из патологоанатомических отделений медицинских учреждений города. Исследование выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов производства «Интерлабсервис» (Россия) и амплификатора Rotor-Gene Q (Qiagen Hilden, Germany). Были выделены 65 ДНК и РНК вирусных патогенов.

Группу сравнения составили данные вирусологического обследования 2636 пациентов, находящихся на лечении в стационарах г. Хабаровска в 2023 г. с клинической картиной ВП (с благоприятным исходом болезни). Материалом для исследования служили мазки из носоглотки и ротоглотки (респираторные образцы). Забор материала и его исследование проводили в соответствии с нормативными документами МУ 3.1.2/4.2.3973-23 «Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями», утв. 28.12.2023; МУК 4.2.3115-13 «Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний», утв. 21.10.2013.

Вирусологическое исследование мазков проводили в лаборатории Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае» также методом ПЦР в режиме реального времени с использованием отечественных реагентов «Интерлабсервис» и амплификатора Rotor-Gene Q (Германия). Были выделены 1136 ДНК и РНК вирусных патогенов.

Для обеих групп наблюдения проводили поиск ДНК и РНК 11 респираторных возбудителей: вируса SARS-CoV-2, вируса гриппа А (H1N1), вируса гриппа А (H3N2), вируса гриппа В, сезонных коронавирусов (hCov), аденовируса (hAdv), бокавируса (hBov), респираторно-синцитиального вируса (hRSv), риновирусов (hRv), вирусов парагриппа 3 типа (hPiv3), метапневмо-вируса (hMpv).

Аутопсийный материал дополнительно был протестирован методом ПЦР на сопутствующие вирусы, вызывающие оппортунистические заболевания: вирус герпеса 6 типа (hHv6), цитомегаловирус (hCMv), вирус Эпштейн-Барра (EBv), вирус простого герпеса 1, 2 типов (Herpes simplex virus, hSv-1 и hSv-2). Были выделены 38 ДНК патогенов. Для постановки ПЦР также были использованы реагенты отечественных производителей.

Статистическая обработка проводилась с помощью прикладного пакета программ STATISTICA 10.0. Показатели представлены в виде абсолютных значений и частот (%), а также 95% доверительного интервала (ДИ). Анализ распространённости признаков проводили по критерию  $\chi^2$  Пирсона с учётом уровня значимости  $p$  менее 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты вирусологи-

ческого исследования аутопсийных образцов. Лабораторное подтверждение при поиске 11 респираторных возбудителей было получено для 65 из 140 образцов тканей.

Наибольшая частота выделения была отмечена для РНК вируса SARS-CoV-2 и РНК вируса гриппа А (H1N1). Третье место по частоте выделения патогенов занимали три вируса: РНК сезонных коронавирусов, ДНК аденовирусов, РНК вирусов парагриппа 3 типа. Следующие 4 и 5 позиции занимали РНК респираторно-синцитиального вируса и риновирусов. На 6 позиции – еще три вируса: РНК вируса гриппа А (H3N2), вируса гриппа В, и ДНК бокавируса. РНК метапневмо-вирусов в исследованном материале не была выявлена. Помимо перечисленных респираторных вирусов в аутопсийном материале были выявлены вирусы 4-х видов, вызывающие оппортунистические заболевания с частотой выделения от 5,71% до 7,86%.

Все вирусные возбудители выделялись либо как моноинфекция (в 41 случае из 65, т.е. в 63,1% случаев), либо в ассоциации из 2х, 3х, 4х и 5ти различных вирусных патогенов (в 24 из 65 случаев, т.е. 36,9% случаев). В качестве единственного этиологического фактора, обнаруженного в посмертном материале 140 пациентов, чаще всего выступал вирус SARS-CoV-2 (в 15 из 22 случаев инфицирования, т.е. 68,18%), определяя 10,71% случаев смертельных исходов и вирус гриппа А (H1N1) (в 8 из 10 случаев инфицирования – в 80%), определяя 5,71% случаев фатальных заболеваний. Несколько реже как моноинфекция выявлялись аденовирусы (4 случая – 2,86%), вирусы парагриппа 3 типа, респираторно-синцитиальные вирусы и сезонные коронавирусы (по 3 случая – по 2,14% для каждого вида). Вирусы гриппа А (H3N2), гриппа В, риновирусы, бокавирусы выделялись редко, но также в форме моноинфекции. Вирусы, вызывающие оппортунистические заболевания (вирус Эпштейн-Барра, вирус герпеса 6 типа) также были отмечены в форме моноинфекции (по 1 случаю), но, в основном, выявлялись в виде ассоциаций: из 2 видов – у 7 человек; из 3 видов – у 5; из 4 видов – у 3; из 5 видов – 1 случай.

Было проведено сравнение структуры респираторных вирусов, обнаруженных в аутопсийном материале ( $n = 65$ ), и вирусов, выделенных из клинических респираторных образцов пациентов с ВП благоприятного течения болезни ( $n = 1136$ ) (рис. 1).

В таблицах 2 и 3 отражено ранжирование возбудителей по доле участия в структуре вирусов, выделенных при пневмониях в сравниваемых группах наблюдения. В образцах тканей от лиц с летальным исходом заболевания (табл. 2) чаще всех обнаруживали вирус SARS-CoV-2 и вирус гриппа А (H1N1). На последней позиции – 3 вируса (вирус гриппа А (H3N2), вирус гриппа В, бокавирус).

Этиологическая структура респираторных вирусов, выявленных у больных с благоприятным исходом заболевания, была представлена совсем по-иному (табл.



3). Ведущим респираторным вирусным патогеном в этой группе больных стал риновирус, последние позиции заняли вирусы гриппа А (H3N2 и H1N1).

Таблица 1  
Частота выявления патогенов в аутопсийном материале пациентов с внебольничной пневмонией, умерших в 2023 г.

№ п/п	Наименование возбудителей	Частота выявления РНК/ДНК вирусов в аутопсийном материале, n=140	
		Абс.	Процент (95% ДИ)
1	РНК вируса SARS-CoV-2	22	15,71 (10,18-22,18)
2	РНК вируса гриппа А H1N1	10	7,14 (3,48-11,97)
3	РНК вируса гриппа А H3N2	1	0,71 (0,0-2,77)
4	РНК вируса гриппа В	1	0,71 (0,0-2,77)
5	РНК сезонных коронавирусов (hCoV)	7	5,0 (2,02-9,21)
6	ДНК аденовируса (hAdv)	7	5,0 (2,02-9,21)
7	ДНК бокавируса (hBoV)	1	0,71 (0,0-2,77)
8	РНК респираторно-синцитиального вируса (PCV, hRSv)	5	3,57 (1,15-7,27)
9	РНК риновирусов (hRv)	4	2,85 (0,75-6,24)
10	РНК вирусов парагриппа 3 типа (HPIV-3)	7	5,0 (2,02-9,21)
11	РНК метапневмовируса (hMPV)	0	0
Итого ДНК/РНК респираторных вирусов		65	46,43 (38,17-54,69)
1	ДНК вируса герпеса 6 типа (hHv6)	10	7,14 (3,48-11,97)
2	ДНК цитомегаловируса (CMv)	8	5,71 (2,49-10,14)
3	ДНК вируса Эпштейн-Барра (EBv)	11	7,86 (4,00-12,87)
4	ДНК вирусов простого герпеса 1, 2 типов (hSv 1,2)	9	6,42 (2,97-11,06)
Итого ДНК вирусов, вызывающих оппортунистические заболевания		38	27,14 (19,78-34,51)

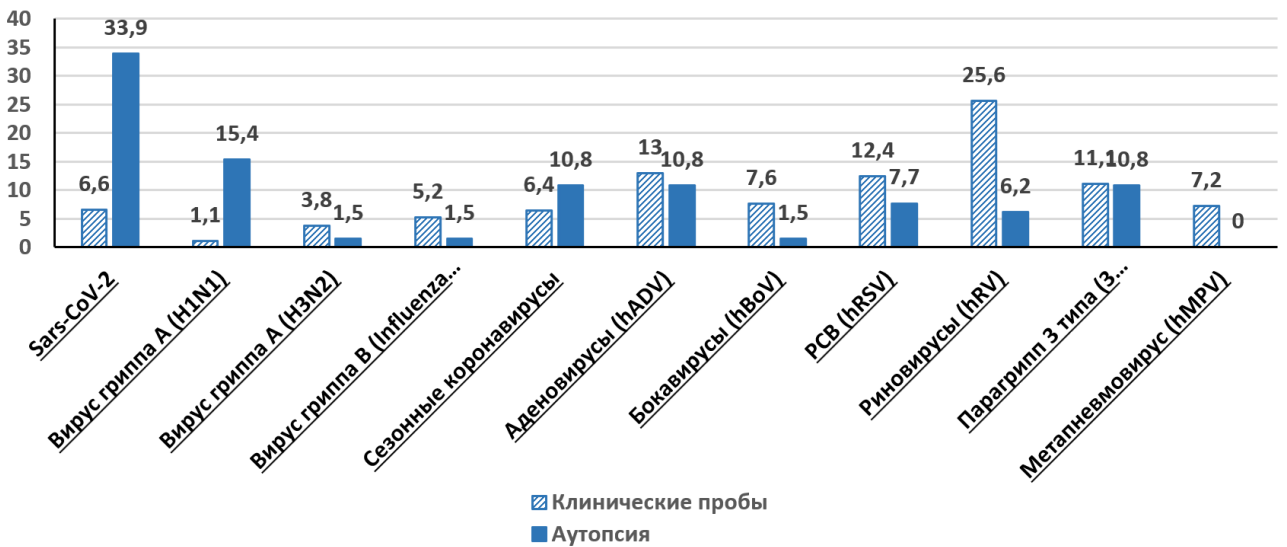


Рис. 1. Долевая структура (в %) вирусных патогенов, выделенных в клинических респираторных образцах от больных внебольничной пневмонией (n = 1136) и из аутопсийного материала (n = 65) в г. Хабаровске в 2023 г.



Таблица 2

Ранговое положение возбудителей в структуре респираторных вирусов, выделенных из аутопсийного материала (n = 65)

Наименование возбудителей		Абс. число	%
1	РНК SARS-CoV-2	22	33,85
2	РНК вируса гриппа А (H1N1)	10	15,38
3	РНК сезонных коронавирусов (hCov)	7	10,77
	ДНК аденовирусов (hAdv)	7	10,77
	РНК вирусов парагриппа 3 типа (3 hPIV-3)	7	10,77
4	РНК РСВ (hRSv)	5	7,69
5	РНК риновирусов (hRv)	4	6,15
6	РНК вируса гриппа А (H3N2)	1	1,54
	РНК вируса гриппа В (Influenza B virus)	1	1,54
	ДНК бокавирусов (hBov)	1	1,54

Таблица 3

Ранговое положение возбудителей в структуре респираторных вирусов, выделенных из респираторных образцов больных с благоприятным исходом заболевания (n = 1136)

Наименование возбудителей		Абс. число	%
1	РНК риновирусов (hRv)	291	25,6
2	ДНК аденовирусов (hAdv)	148	13,03
	РНК РСВ (hRSv)	141	12,4
	РНК вирусов парагриппа 3 типа (3 hPIV-3)	126	11,09
3	РНК Метапневмовирусов (hMPv)	82	7,22
	ДНК бокавирусов (hBov)	86	7,57
	РНК SARS-CoV-2	75	6,6
	РНК сезонных коронавирусов	73	6,43
4	РНК вируса гриппа В (Influenza B virus)	59	5,19
5	РНК вируса гриппа А (H3N2)	43	3,79
6	РНК вируса гриппа А (H1N1)	12	1,1

Посезонное распределение частоты выявления респираторных вирусов (n = 65) в аутопсийном материале представлено на рисунке 2. Большая часть вирусов (45 из 65) проявила активность в осенне-зимний сезон.

Заболевания ВП со смертельным исходом в сезон «зима-осень» 2022-2023 гг. определялись в основном вирусами SARS-CoV-2 – 19,74(11,63–29,38)%, вирусом гриппа А (H1N1) – 13,16(6,55–21,62)%, аденовирусом – 9,21(3,79–16,68)% и респираторно-синцитиальным вирусом – 5,26(1,41–11,36)%. В сезон «весна-лето» 2023 г. – преимущественно вирусами SARS-CoV-2 – 10,94 (4,54–19,68)%, вирусом парагриппа 3 типа – 9,38(3,52–17,66)% и сезонными коронавирусами – 6,25 (1,69–13,43)%. Таким образом, для вируса SARS-CoV-2 явной сезонности не было отмечено.

Вирусологическое обследование больных ВП с благоприятным исходом болезни и аутопсийного материала больных ВП с летальным исходом заболевания было проведено в 2023 г. – в первый постпандемный

год COVID-19. Частота выявления РНК вируса SARS-CoV-2 из аутопсийных образцов тканей (15,71%) в 5,6 раза превышала частоту выявления нового коронавируса от больных ВП с благоприятным исходом болезни (2,8%). Такая же тенденция была выявлена при сравнительном анализе структуры вирусных патогенов, выделенных из аутопсийного материала (доля РНК вируса SARS-CoV-2 – 33,85%) и из респираторных образцов (6,6%) лиц с благоприятным исходом ВП, т.е. превышение доли нового коронавируса в аутопсийном материале в 5,1 раза. Важно отметить, что в 68,18% случаев вирус SARS-CoV-2 выявляли в качестве единственного этиологического фактора (при поиске 15 вирусных патогенов), выделенного в посмертном материале. Это свидетельствует о том, что вирус SARS-CoV-2 был этиологической причиной смертельного исхода болезни для большой группы больных. Этот факт говорит также о том, что циркуляция вируса SARS-CoV-2 в первый год после пандемии вируса



COVID-19 всё еще очень высока. Именно исследование аутопсийных образцов позволяет избежать ошибочной оценки интенсивности циркуляции вируса

SARS-CoV-2, выполненной по результатам вирусологического обследования больных с благоприятным исходом ВП.

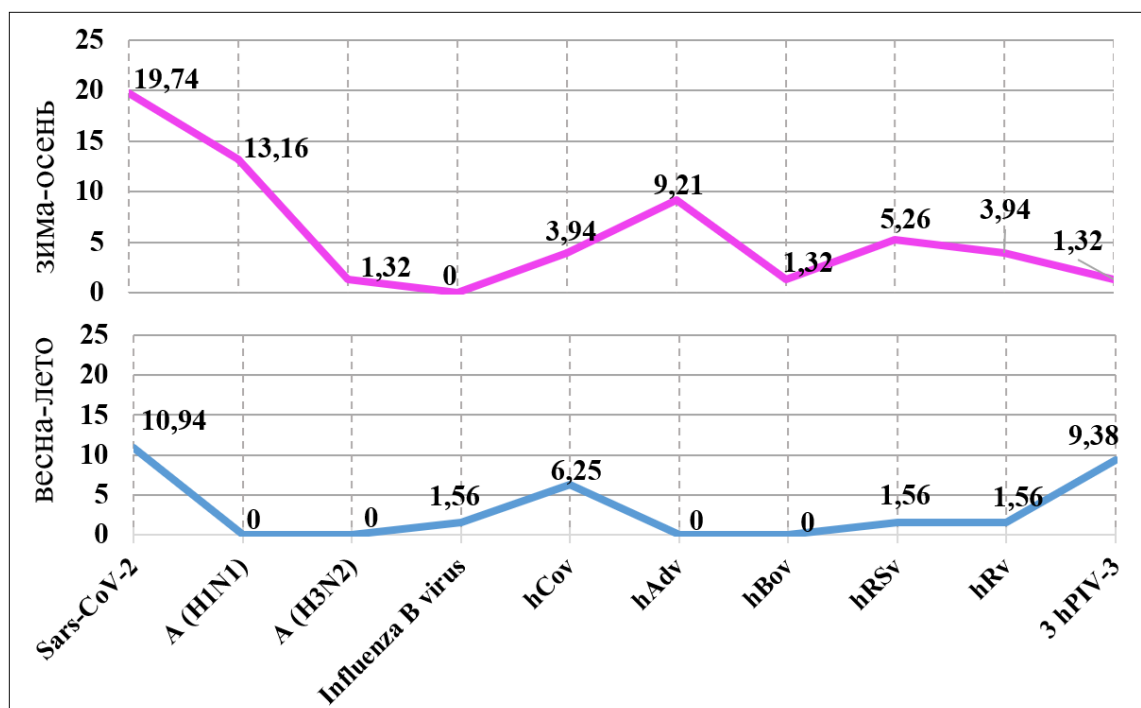


Рис. 2. Посезонное распределение (зима-осень 2022-2023 гг., весна-лето 2023 г.) частоты выявления респираторных вирусов в аутопсийном материале (n = 65).

Следующую позицию по частоте выявления вирусных патогенов при летальных исходах ВП занимал вирус гриппа A(H1N1) (7,14%) с высокой частотой выявления в моноинфекции (до 80%). У больных ВП с благоприятным исходом болезни вирус выявлялся в 6,5 раза реже (с частотой 1,1%).

По нашему мнению, выявление вируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа A(H1N1) при ВП – прогностически неблагоприятный результат, свидетельствующий о повышенном риске пневмонии тяжёлого течения с возможным летальным исходом болезни.

Таким образом, вирусологическое исследование аутопсийного материала при летальных исходах ВП, при котором тестируется поражённая ткань лёгкого – значимый методический приём мониторинга, важный для оценки эпидемического процесса внебольничных пневмоний.

### Выводы

ДНК и РНК респираторных вирусов выявлены в аутопсийных образцах тканей легкого пациентов с летальным исходом ВП в 2023 г. с частотой 46,43%, ДНК вирусов возбудителей оппортунистических заболеваний – в 27,14% случаев.

В структуре респираторных вирусов, выявленных при летальных исходах болезни, значимо чаще, чем в респираторных мазках больных с благоприятным ис-

ходом пневмонии, обнаружены вирусы SARS-CoV-2 (33,85% и 6,6%) и вирусы гриппа A(H1N1) –15,38% и 1,1% соответственно.

В спектре вирусов, обнаруженных в респираторном материале, статистически значимо преобладали риновирусы (25,6%), аденовирусы (13,08%), респираторно-синцитиальные вирусы (12,4%), метапневмовирусы (7,2%) и бокавирусы (7,6%).

Заболеваемость ВП со смертельным исходом в зимне-осенний сезон 2022-2023 г. определялась вирусами SARS-CoV-2, гриппа A(H1N1), аденовирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, а в сезон весна-лето 2023 г. была обусловлена вирусами SARS-CoV-2, парагриппа 3 типа и сезонными коронавирусами. При этом явной сезонности для вируса SARS-CoV-2 не отмечено.

### 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. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Иванов В.В., Минаков А.А. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) // Медицинский совет. 2021. №16. С.60–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>
2. Яковенко О.Н., Кравченко Н. А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. №2. С.8–11. EDN: SFPJRF.
3. Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Оди́реев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.71. С.120–134. [https://doi.org/10.12737/article\\_5c89acc410e1f3.79881136](https://doi.org/10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136)
4. Орлова Е.Д., Бабаченко И.В., Тянь Н.С., Козырев Е.А., Алексеева Л.А. Клинико-лабораторные особенности вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей // Журнал инфектологии. 2023. Т.15, №2. С.84–92. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-84-92>
5. Febbo J., Revels J., Ketai L. Viral pneumonias // Radiol. Clin. North. Am. 2022. Vol.60, Iss.3, P.383–397. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2022.01.010>
6. Reimann H.A. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia: a disease entity probably caused by a filtrable virus // JAMA. 1984. Vol.111, Iss.26. P.2377–2384.
7. Минаков А.А., Вахлевский В.В., Волошин Н.И., Харитонов М.А., Салухов В.В., Тыренко В.В., Рудаков Ю.В., Вахлевская Е.Н., Алехина Е.В. Новый взгляд на этиологию и иммунологические аспекты пневмонии // Медицинский совет. 2023. №4, С.141–153. <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>
8. Pagliano P., Sellitto C., Conti V., Ascione T., Esposito S. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update // Infection. 2021. №29. P.1–10. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01603-y>
9. Лаптева И.М. Особенности диагностики и лечения первичных вирусных, вторичных бактериальных и вирусно-бактериальных пневмоний при гриппе // Рецепт. 2009. №6(68). С.74–79. EDN: NURSCT.
10. Cilla G., Oñate E., Perez-Yarza E.G., Montes M., Vicente D., Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection // J. Med. Virol. 2008. Vol.80, Iss.10. P.1843–1849. <https://doi.org/10.1002/jmv.21271>
11. do Carmo Debur M., Raboni S.M., Flizikowski F.B., Chong D.C., Persicote A.P., Nogueira M.B., Rosele L.V., de Almeida S.M., de Noronha L. Immunohistochemical assessment of respiratory viruses in necropsy samples from lethal non-pandemic seasonal respiratory infections // J. Clin. Pathol. 2010. Vol.63, Iss.10. P.930–934. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.077867>
12. Егоров А.Ю. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях // MIR Journal. 2018. Vol.5, Iss.1. P.1–11. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>
13. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R., Fitzgerald A.S., Frank I., Yadav A., Bushman F.D., Collman R.G. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2011. Vol. 184, Iss. 8. P.957–963. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0655OC.14>
14. Yang X., Steukers L., Forier K., Xiong R., Braeckmans K., Van Reeth K., Nauwynck H. A beneficiary role for neuraminidase in influenza virus penetration the respiratory mucus // PLoS One. 2014. Vol.9, Iss.10. Article number:e110026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110026>
15. Bosch A.A., Biesbroek G., Trzcinski K., Sanders E.A., Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract // PLoS Pathog. 2013. Vol.9, Iss.1. Article number:e1003057. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057>
16. Avadhanula V., Rodriguez C.A., Devincenzo J.P., Wang Y., Webby R.J., Ulett G.C., Adderson E.E. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species and cell type-dependent manner // J. Virol. 2006. Vol.80, Iss.4. P.1629–1636. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.4.1629-1636.2006>
17. Li N., Ren A., Wang X., Fan X., Zhao Y., Gao G.F., Cleary P., Wang B. Influenza viral neuraminidase primes bacterial coinfection through TGF-beta-mediated expression of host cell receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015. Vol.112, Iss.1. P.238–243. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414422112>
18. Carson J.L., Collier A.M., Hu S.S. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections // N. Engl. J. Med. 1985. Vol.312, Iss.8. P.463–468. <https://doi.org/10.1056/NEJM198502213120802>
19. Pittet L.A., Hall-Stoodley L., Rutkowski M.R., Harmsen A.G. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae* // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2010. Vol.42, Iss.4. P.450–460. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0417OC>
20. Sun K., Metzger D.W. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection // Nat. Med. 2008. Vol.14, Iss.5. P.558–564. <https://doi.org/10.1038/nm1765>
21. Astry C.L., Jakab G.J. Influenza virus-induced immune complexes suppress alveolar macrophage phagocytosis // J. Virol. 1984. Vol.50, Iss.2. P.287–292. <https://doi.org/10.1128/JVI.50.2.287-292.1984>



## REFERENCES

1. Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Patsenko M.B., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Ivanov V.V., Minakov A.A. [Viral pneumonia: a new look at an old problem (review)]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2021; (16):60–77 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>
2. Yakovenko, O. N. Kravchenko N.A. [Features of the epidemiology of community-acquired pneumonia]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2014; 2:8–11 (in Russian).
3. Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. [Modern aspects of community-acquired pneumonia]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (71):120–134 (in Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_5c89acc410e1f3.79881136](https://doi.org/10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136)
4. Orlova E.D., Babachenko I.V., Tian N.S., Kozyrev E.A., Alekseeva L.A. [Clinical and laboratory features of viral lower respiratory tract infections in children]. *Jurnal infektologii = Journal Infectology* 2023; 15(2):84–92 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-84-92>
5. Febbo J., Revels J., Ketali L. Viral Pneumonias. *Radiol. Clin. North. Am.* 2022; 60(3):383–397. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2022.01.010>
6. Reimann H.A. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia: a disease entity probably caused by a filtrable virus. *JAMA* 1984; 111(26):2377–2384.
7. Minakov A.A., Vakhlevskii V.V., Voloshin N.I., Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Tyrenko V.V., Rudakov Y.V., Vakhlevskaya E.N., Alekhina E.V. [Modern view on the etiology and immunological aspects of pneumonia]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2023; (4):141–153 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/ms2023-056>
8. Pagliano P., Sellitto C., Conti V., Ascione T., Esposito S. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. *Infection* 2021; 29:1–10. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01603-y>
9. Lapteva I.M. [Features of diagnosis and treatment of primary viral, secondary bacterial and viral-bacterial pneumonia in influenza]. *Retsept = Recipe* 2009; 68(6):74–79 (in Russian).
10. Cilla G., Oñate E., Perez-Yarza E.G., Montes M., Vicente D., Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J. Med. Virol.* 2008; 80(10):1843–1849. <https://doi.org/10.1002/jmv.21271>
11. do Carmo Debur M., Raboni S.M., Flizikowski F.B., Chong D.C., Persicote A.P., Nogueira M.B., Rosele L.V., de Almeida S.M., de Noronha L. Immunohistochemical assessment of respiratory viruses in necropsy samples from lethal non-pandemic seasonal respiratory infections. *J. Clin. Pathol.* 2010; 63(10):930–934. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.077867>
12. Egorov A. [The problem of bacterial complications in respiratory viral infections]. *MIR Journal* 2018; 5(1):1–11 (in Russian). <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>
13. Charlson E.S., Bittinger K., Haas A.R., Fitzgerald A.S., Frank I., Yadav A., Bushman F.D., Collman R.G. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(8):957–963. <https://doi.org/10.1164/rccm.201104-0655OC.14>
14. Yang X., Steukers L., Forier K., Xiong R., Braeckmans K., Van Reeth K., Nauwynck H. A beneficiary role for neuraminidase in influenza virus penetration the respiratory mucus. *PLoS One* 2014; 9(10):e110026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110026>
15. Bosch AA, Biesbroek G, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog.* 2013; 9(1):e1003057. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003057>
16. Avadhanula V., Rodriguez C.A., Devincenzo J.P., Wang Y., Webby R.J., Ulett G.C., Adderson E.E. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner. *J. Virol.* 2006; 80(4):1629–1636. <https://doi.org/10.1128/JVI.80.4.1629-1636.2006>
17. Li N., Ren A., Wang X., Fan X., Zhao Y., Gao G.F., Cleary P., Wang B. Influenza viral neuraminidase primes bacterial coinfection through TGF-beta-mediated expression of host cell receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015; 112(1):238–243. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414422112>
18. Carson J.L., Collier A.M., Hu S.S. Acquired ciliary defects in nasal epithelium of children with acute viral upper respiratory infections. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312(8):463–468. <https://doi.org/10.1056/NEJM198502213120802>
19. Pittet L.A., Hall-Stoodley L., Rutkowski M.R., Harmsen A.G. Influenza virus infection decreases tracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae*. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 42(4):450–460. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0417OC>
20. Sun K., Metzger D.W. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon-gamma during recovery from influenza infection. *Nat. Med.* 2008; 14(5):558–564. <https://doi.org/10.1038/nm1765>
21. Astry C.L., Jakab G.J. Influenza virus-induced immune complexes suppress alveolar macrophage phagocytosis. *J. Virol.* 1984; 50(2):287–292. <https://doi.org/10.1128/JVI.50.2.287-292.1984>



**Информация об авторах:**

**Альбина Павловна Бондаренко**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией бактериальных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

**Ольга Евгеньевна Троценко**, д-р мед. наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: adm@hniiem.ru

**Андрей Григорьевич Ковальский**, директор Федерального казенного учреждения здравоохранения «Хабаровская противочумная станция» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: chum@chum.khv.ru

**Светлана Анатольевна Доброва**, зав. бактериологической лабораторией Федерального казенного учреждения здравоохранения «Хабаровская противочумная станция» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: chum@chum.khv.ru

**Вадим Израилевич Резник**, канд. мед. наук, врач-вирусолог вирусологической лаборатории Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае»; ведущий научный сотрудник Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: fbuz@mail.ru

**Ольга Николаевна Огиенко**, младший научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

**Александра Олеговна Голубева**, младший научный сотрудник лаборатории бактериальных инфекций Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

**Author information:**

**Albina P. Bondarenko**, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist, Head of Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

**Olga E. Trotsenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Director of the Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

**Andrey G. Kovalsky**, Director of the Khabarovsk Plague Control Station; e-mail: chum@chum.khv.ru

**Svetlana A. Dobrova**, Head of Bacteriological Laboratory, Khabarovsk Plague Control Station; e-mail: chum@chum.khv.ru

**Vadim I. Reznik**, MD, PhD (Med.), Virologist of Virology Laboratory, Center for Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk Region; Leading Staff Scientist, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: fbuz@mail.ru

**Olga N. Ogienko**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

**Aleksandra O. Golubeva**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Bacterial Infections, Federal Budgetary Institution of Science "Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being; e-mail: baclab\_hniiem@bk.ru

Поступила 11.08.2025  
Принята к печати 07.10.2025

Received August 11, 2025  
Accepted October 07, 2025



УДК 616.24-002:616-08-059/.-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-50-59

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ ПАЦИЕНТОВ, ПОСТУПАЮЩИХ НА РЕАБИЛИТАЦИЮ ПОСЛЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Е.Г.Шелудько<sup>1</sup>, Ю.О.Семиреч<sup>1</sup>, В.В.Кнышова<sup>2</sup>, В.П.Колосов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>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, 73 г

**РЕЗЮМЕ. Цель.** На основе характеристики особенностей клинико-функционального статуса пациентов после перенесенной внебольничной пневмонии (ВП) выделить клинические профили для обоснования необходимости и персонализации программ дальнейшей реабилитации. **Материалы и методы.** Оценивались демографические данные, анамнез (в т.ч. статус и стаж курения, эпизоды ВП в анамнезе, перенесённый COVID-19), жалобы, лабораторные показатели, функция внешнего дыхания и изменения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) у 104 пациентов при постановке диагноза ВП и при поступлении на реабилитацию. **Результаты.** Средний возраст пациентов –  $47,3 \pm 17,9$  года; 57% – женщины. Тяжёлая ВП была выявлена у 25% и коррелировала с возрастом ( $p = 0,22$ ;  $p = 0,029$ ). Длительность госпитализации составила 10 [8;13] суток, увеличивалась с возрастом ( $p = 0,30$ ;  $p = 0,001$ ) и с коморбидностью ( $p = 0,039$ ). По данным КТ ОГК в дебюте ВП двустороннее поражение было у 48,5%; к началу реабилитации объем поражения уменьшался с 3 [2;6] до 1 [0;3] сегмента. Основные жалобы включали: одышку (90,3%), слабость (87,4%); продуктивный кашель (чаще у курящих). Наблюдалась прямая корреляция между скоростью оседания эритроцитов крови и длительностью госпитализации ( $p = 0,28$ ;  $p = 0,0075$ ), а также выраженностью одышки и скоростными параметрами функции внешнего дыхания ( $p < 0,05$ ). Проведенный кластерный анализ выделил два клинических профиля, различающихся выраженностью симптомов, резидуальными изменениями КТ ОГК, параметрами спирометрии. **Заключение.** Полученные результаты демонстрируют клиническую значимость реабилитации пациентов и подчёркивают необходимость проведения дальнейших исследований с проспективной валидацией фенотипов и разработкой профиль-ориентированных программ.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, медицинская реабилитация, клинические профили.

## CLINICAL PROFILES OF PATIENTS ADMITTED FOR REHABILITATION AFTER COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

E.G.Sheludko<sup>1</sup>, Yu.O.Semirech<sup>1</sup>, V.V.Knyshova<sup>2</sup>, V.P.Kolosov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** To delineate clinical profiles among the patients recovering from community-acquired pneumonia (CAP) based on their clinical and functional characteristics, in order to justify the need for and personalize subsequent rehabilitation programs. **Materials and methods.** The study enrolled 104 patients. Collected data included demographics,

### Контактная информация

Елизавета Григорьевна Шелудько, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: liza.sheludko@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Elizaveta G. Sheludko, MD, PhD (Med.), Senior 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: liza.sheludko@mail.ru

### Для цитирования:

Шелудько Е.Г., Семиреч Ю.О., Кнышова В.В., Колосов В.П. Клинические профили пациентов, поступающих на реабилитацию после внебольничной пневмонии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.50–59. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-50-59

### For citation:

Sheludko E.G., Semirech Yu.O., Knyshova V.V., Kolosov V.P. Clinical profiles of patients admitted for rehabilitation after community-acquired pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):50–59 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-50-59



medical history (including smoking status and pack-year index, prior CAP episodes, and previous COVID-19), complaints, laboratory parameters, lung function and chest computed tomography (CT) findings at the moment of CAP diagnosis and at admission to rehabilitation. **Results.** The mean age of the patients was  $47.3 \pm 17.9$  years; 57% were women. Severe CAP was present in 25% and correlated with age ( $p = 0.22$ ;  $p = 0.029$ ). The median hospital stay was 10 [8–13] days and increased with age ( $p = 0.30$ ;  $p = 0.001$ ) and comorbidity ( $p = 0.039$ ). On initial chest CT bilateral lung involvement was observed in 48.5%; the median number of involved segments was 3 [2–6], decreasing to 1 [0–3] by the onset of rehabilitation. Predominant complaints were dyspnea (90.3%) and fatigue (87.4%); productive cough was more frequent in smokers, whereas dry cough predominated in non-smokers. Erythrocyte sedimentation rate correlated with length of hospitalization ( $p = 0.28$ ;  $p = 0.0075$ ). Dyspnea was associated with lower  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ , and  $FEF_{50}$  ( $p = 0.36$ – $0.42$ ;  $p < 0.05$ ). Cluster analysis identified two clinical profiles differing in symptom severity, residual CT abnormalities, and degree of pulmonary function impairment. **Conclusions.** These findings support a personalized approach to rehabilitation and highlight the need for further prospective studies and profile-oriented programs.

*Key words: community-acquired pneumonia, medical rehabilitation, clinical profiles.*

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется 400–600 тыс. случаев, но реальная заболеваемость с учётом не диагностированных эпизодов может превышать 1,5 млн. человек [3]. Амурская область демонстрирует устойчиво высокий уровень ВП. Так в 2011–2024 гг., за исключением пандемийного периода 2020–2021 гг., показатели были на 40% выше среднероссийских. В 2023 году регион вошёл в тройку субъектов РФ с наибольшей заболеваемостью ВП [4]. В 2024 году данный показатель вырос до 1084 на 100 тыс. (+13% к 2023 г.) [5].

Несмотря на улучшение оказания медицинской помощи и рост выживаемости [6, 7], постпневмонические последствия недооцениваются. Значимая доля пациентов сохраняет симптомы и снижение функциональной активности в течение 4–6 недель после выписки из стационара [8–10]. К наиболее частым жалобам в раннем восстановительном периоде относят слабость (45,0–72,6%), кашель (35,3–69,7%) и одышку (34,2–67,1%). Функциональные нарушения через 4 недели выявляются у 18–51%, медианное время возвращения к привычной активности составляет 15–28 дней [11]. Частота осложнений остаётся высокой, что ведёт к повторным госпитализациям и ухудшению качества жизни в течение года [12, 13]. Инфекции нижних дыхательных путей занимают четвёртое место среди причин потери лет жизни, скорректированные по нетрудоспособности (DALY) во всех возрастных группах, обуславливая более 105 млн потерянных DALY ежегодно, или 1371 DALY на 100 тыс. населения [14, 15].

Несмотря на большое количество клинических осложнений и длительное сохранение жалоб после перенесённой ВП, вопросы организации и эффективности реабилитации таких пациентов остаются недостаточно изученными. В настоящее время отсутствуют систематизированные данные о продолжительности и особенностях клинко-функциональных нарушений у пациентов после перенесённой ВП. Исследование в данном направлении позволит обосновать дифференцированный подход и необходимость

включения программ медицинской реабилитации в стандарт маршрутизации больных, перенёсших ВП, с целью снижения риска повторных госпитализаций и повышения их качества жизни.

Цель работы: на основе характеристики особенностей клинко-функционального статуса пациентов после перенесённой внебольничной пневмонии выделить клинические профили для обоснования необходимости и персонализации программ дальнейшей реабилитации.

#### Материалы и методы исследования

Было проведено ретроспективное исследование с анализом историй болезни пациентов, поступивших в 2024 г. в клинику ДНЦ ФПД на медицинскую реабилитацию после лечения в пульмонологическом отделении ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» и в ДНЦ ФПД. Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике (протокол № 150-П от 15.05.2025) и выполнялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.). В сплошную выборку вошли 156 историй болезней пациентов, направленных на плановую консультацию врача физической и реабилитационной медицины в первые 48 ч. после выписки/окончания стационарного/амбулаторного лечения. На рисунке 1 представлена схема формирования выборки.

Критерии включения в исследование: наличие полной медицинской документации; ВП, диагностированная в соответствии с клиническими рекомендациями «Внебольничная пневмония у взрослых» (2023 г.) – рентгенологически подтвержденная очаговая инфильтрация легочной ткани, клинические симптомы, начало заболевания вне стационара. Критерии исключения: нозокомиальная/вентилятор-ассоциированная пневмония, хронические заболевания лёгких (выраженные бронхоэктазы, муковисцидоз, прогрессирующие интерстициальные заболевания, операции на органах грудной клетки в анамнезе), сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, выраженные неврологические/психиатрические ограничения, острые сердечно-сосудистые события за 6 месяцев до эпизода ВП, госпитализация в предшествующие 30 дней.



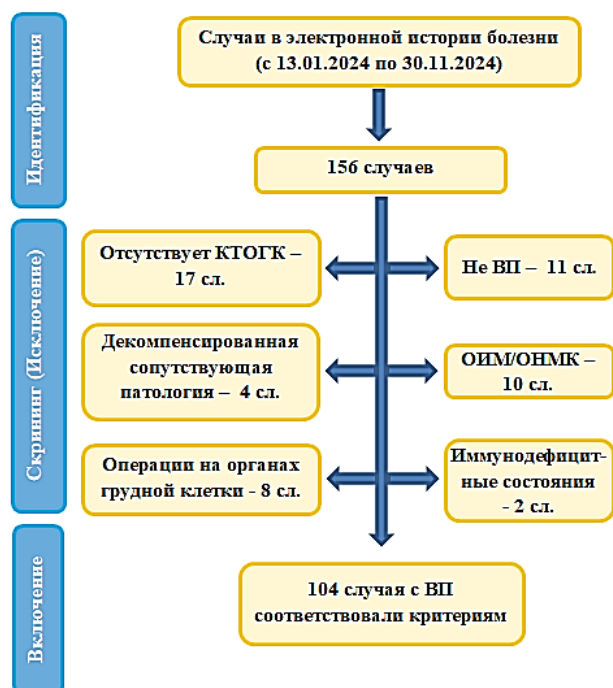


Рис. 1. Схема формирования выборки пациентов, включенных в исследование. КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОИМК – острое нарушение мозгового кровообращения; сл. – случай.

Оценивали демографические данные, анамнез (статус и стаж курения, эпизоды ВП в анамнезе, перенесенный COVID-19), жалобы, лабораторные показатели, данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), параметры функции внешнего дыхания (пиковая объемная скорость (ПОС), жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ), форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, максимальная скорость выдоха на уровне 25% (МОС<sub>25</sub>), 50% (МОС<sub>50</sub>) и 75% (МОС<sub>75</sub>) ФЖЕЛ, бронхиальная реактивность, определяемая с помощью пробы с сальбутамолом (400 мкг), изменения лёгочной ткани на КТ ОГК в момент диагностики ВП и при поступлении на реабилитацию.

Статистический анализ проводился с помощью прикладной статистической программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Рассчитывались средние значения (M), стандартное отклонение (SD), медиана (Me) и межквартильный размах (Q25; Q75). Для проверки нормальности распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. Сравнение количественных данных выполнялось с помощью парного t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или критерия Уилкоксона для зависимых выборок (при ненормальном распределении). Для сравнения независимых выборок использовались t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и критерий Манна-Уитни (U) при ненормальном распределении. Качественные признаки анализировались методом  $\chi^2$  Пирсона (при

ожидаемых частотах  $< 5$  – тест Фишера (F-критерий)). Для оценки взаимосвязей использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Для классификации объектов – кластерный анализ с применением метода k-средних, позволяющий минимизировать показатель качества, определенный как сумма квадратов всех точек, входящих в кластерную область до центра кластера. Различия между параметрами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анализа историй болезни установлено, что средний возраст пациентов, перенесших ВП, составил  $47,3 \pm 17,9$  года, из них было 57% женщин и 43% мужчин. У 25% пациентов была тяжёлая, у 75% – нетяжёлая ВП. Возраст пациентов с тяжелой ВП ( $60,9 \pm 14,8$  лет) был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению с возрастом пациентов с нетяжелым течением ( $34,7 \pm 13,1$  года). Возраст слабо, но статистически значимо, ассоциировался с тяжестью ВП ( $p = 0,22$ ;  $p = 0,029$ ). При обследовании пациентов в 60% случаев возбудитель не был установлен. Среди идентифицированных патогенов доминировали *Mycoplasma pneumoniae* (19%), *Streptococcus pneumoniae* (7,5%) и вирус гриппа А (5,5%). У пациентов в 64% случаев были зарегистрированы сопутствующие заболевания. Средний возраст данной категории пациентов составил  $54,7 \pm 16,2$  года и был статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) выше возраста пациентов без коморбидной патологии –  $34,0 \pm 12,5$  года. При этом различий по половому составу в этих подгруппах не выявлялось. По данным анамнеза ранее перенесли ВП 19,4% пациентов, COVID-19 – 23%, в том числе 12,6% – без пневмонии и 10,7% – с пневмонией. Лечение по поводу ВП в амбулаторных условиях получали 23%, в стационаре – 77% пациентов. Медианная длительность госпитализации пациентов при тяжёлой ВП составила 20 [11;23] суток, при нетяжёлой ВП – 9 [8;12]. Длительность госпитализации коррелировала с возрастом пациентов ( $p = 0,30$ ;  $p = 0,001$ ). У лиц с сопутствующей патологией средняя продолжительность стационарного лечения увеличивалась до 10 [8;12] суток против 9 [8;9] ( $p = 0,039$ ).

По результатам анализа данных КТ ОГК на момент дебюта ВП двустороннее поражение легких встречалось у 48,5%, при одностороннем поражении правое лёгкое поражалось в 34,0%, левое – в 17,5% случаев. Медиана вовлечения лёгочной ткани составила 3 [2;6] сегмента. На рисунке 2 представлена распространенность вовлечения сегментов в дебюте заболевания.

С числом поражённых сегментов легких коррелировали тяжесть ВП ( $p = 0,378$ ;  $p = 0,0001$ ) и длительность госпитализации ( $p = 0,525$ ;  $p < 0,001$ ). К моменту поступления на реабилитацию площадь поражения лёгочной ткани существенно уменьшалась, о чем свидетельствовало снижение медианы вовлечения лёгочной ткани с 3 [2;6] до 1 [0;3] сегмента, в среднем сокраще-



ние составило 2,4 сегмента. Положительная динамика отмечалась у 68% пациентов, полное разрешение – у 29,1%; у 2,9% число поражённых сегментов увеличилось, что было связано с неэффективностью стартовой терапии. Связи с сопутствующей патологией в целом не выявлялось ( $p > 0,05$ ), за исключением хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) (медиана вовлечения лёгочной ткани 5 [3;8] против 3 [2;6] у лиц без ХОБЛ ( $p = 0,03$ )). Перенесённый COVID-19, осложнённый пневмонией в анамнезе, ассоциировался с большим объёмом поражения лёгочной ткани, медиана вовлечения паренхимы лёгких составила 6 [4;10] сегментов, а у лиц без COVID-19 в анамнезе – 3 [2;5] ( $p = 0,004$ ). При поступлении на реабилитацию у пациентов, помимо остаточной инфильтрации, выявлялся фиброз в 47,6% случаев, реже отмечались ателектазы (8,7%), бронхолит (7,8%) и бронхоэктазы (6,8%). Фиброз чаще встречался у пациентов старшей возрастной группы –  $60,1 \pm 11,6$  года, возраст лиц без фиброза –  $44,5 \pm 17,7$  лет ( $p < 0,01$ ).

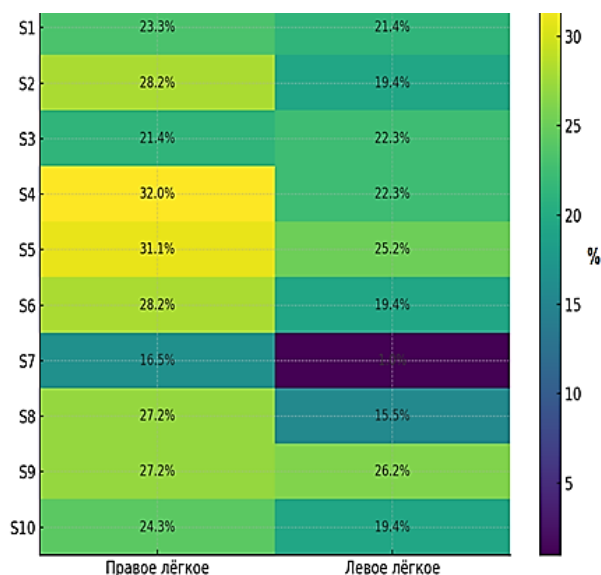


Рис. 2. Распределение поражения лёгочной ткани по сегментам лёгких в дебюте ВП. Тепловая карта показывает долю наблюдений с инфильтрацией в каждом сегменте (S1–S10) правого и левого лёгкого; цвет отражает процент (шкала справа), на плитках указаны значения в %.

При поступлении пациентов на реабилитацию преобладали жалобы на одышку и слабость – 90,3% и 87,4%, соответственно; половых различий не было отмечено. Реже фиксировались сухой кашель (43,7%) и продуктивный кашель (34,2%). В 10% случаев пациенты жаловались на потливость, сердцебиение, боль в груди, ощущение «хрипов», субфебрилитет, в единичных случаях – на периферические отёки и дыхательный дискомфорт. Продуктивный кашель в 2 раза чаще встречался у курящих – 51,7% случаев, против 27,0% у некурящих ( $\chi^2 = 4,62$ ;  $p = 0,032$ ); определялась слабая положительная связь со стажем курения ( $p = 0,23$ ;  $p = 0,019$ ) и большим стажем при наличии симптома ( $U =$

1455,0;  $p = 0,020$ ). Сухой кашель чаще наблюдался у некурящих (51,4% против 24,1% ( $\chi^2 = 5,22$ ;  $p = 0,022$ )) и имел слабую отрицательную связь со стажем курения ( $p = -0,24$ ;  $p = 0,008$ ) и меньшим стажем при наличии симптома ( $U = 991,5$ ;  $p = 0,009$ ). Наличие в анамнезе ранее перенесённой ВП ассоциировалось с продуктивным кашлем (60,0% против 27,7%;  $\chi^2 = 6,12$ ;  $p = 0,013$ ; ОШ = 3,91; 95% ДИ 1,42–10,80), эффект сохранялся в многомерной модели (ОШ = 3,73; 95% ДИ 1,20–11,56;  $p = 0,023$ ) и при исключении группы пациентов с COVID-19 в анамнезе. Следует отметить, что у пациентов не было выявлено ( $p > 0,05$ ) связи жалоб с перенесённым ранее COVID-19. При жалобе на слабость медиана числа поражённых сегментов легких по данным КТ ОГК составила 2 [0;3] и была выше, чем при отсутствии данной жалобы (1 [0;1] ( $p = 0,0486$ )). Для остальных жалоб значимых ассоциаций с медианой числа поражённых сегментов легких не выявлялось ( $p > 0,05$ ).

У пациентов после перенесённой ВП отмечались признаки умеренного системного воспаления. При поступлении на реабилитацию оставались умеренно повышенными скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 10 [5;18,25] мм/ч и уровень С-реактивного белка (СРБ) – 6,13 [4,34;10,35] мг/л, при этом лейкоциты находились в пределах референсных величин ( $6,75 \pm 2,74 \times 10^9/\text{л}$ ). Выявлялась слабая корреляционная связь СОЭ с длительностью госпитализации ( $p = 0,28$ ;  $p = 0,008$ ). В то же время ассоциации между суммарным объёмом КТ-поражения и лабораторными параметрами отсутствовали ( $p$  от  $-0,08$  до  $+0,07$ ,  $p > 0,45$ ).

По данным спирометрии у 56,4% пациентов определялись нормальные показатели функции внешнего дыхания, у 18,4% – нарушение проходимости на уровне дистальных бронхов; в 9,7% случаев – изолированные обструктивные, изолированные рестриктивные нарушения и в 5,8% – смешанные нарушения. Однако средние значения спирометрических показателей соответствовали должным величинам. Положительная бронходилатационная проба с сальбутамолом была у 28,9% ( $\Delta\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$  и  $\geq 200$  мл), парадоксальная – у 13,2%, отрицательная – у 57,9% пациентов. По структуре жалоб статистически значимых различий между типами нарушений вентиляции легких не было получено, однако выявлен ряд тенденций. Так, одышка чаще встречалась при рестриктивных/смешанных нарушениях ( $p > 0,05$ ), сухой и продуктивный кашель при обструкции и изменениях на уровне дистальных бронхов ( $p > 0,05$ ). При этом отмечалась отрицательная корреляционная связь между одышкой и  $\text{ОФВ}_1$  ( $p = -0,42$ ;  $p = 0,015$ ),  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  ( $p = -0,38$ ;  $p = 0,027$ ),  $\text{МОС}_{50}$  ( $p = -0,36$ ;  $p = 0,032$ ), между сухим, продуктивным кашлем и сниженной ПОС ( $p = -0,34$ ;  $p = 0,045$ ),  $\text{МОС}_{25}$  ( $p = -0,33$ ;  $p = 0,049$ ), между дыхательным дискомфортом и  $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$  ( $p = -0,37$ ;  $p = 0,029$ ). Значимых связей между нереспираторными симптомами и спирографическими показателями не было установлено.



Для стратификации пациентов по клиничко-функциональным особенностям течения ВП на момент поступления на реабилитацию был проведён многофакторный кластерный анализ. Анализировали 104 объекта, каждый из которых характеризовался 6 группами признаков: демографические (пол, возраст), анамнестические (стаж курения, длительность госпитализации, ранее перенесенный COVID-19, ВП), клинические (одышка, слабость, потливость, кашель, боль и заложенность в грудной клетке, сердцебиение, отёки нижних конечностей и др., наличие сопутствующих заболеваний: хронический бронхит, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, бронхиальная астма, остеохондроз, гепатиты, ХОБЛ, анемия и др.), лабораторные (количество лейкоцитов, СОЭ, СРБ), функциональные (ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, ПОС, бронхиальная реактивность) и рентгенологические показатели на момент дебюта ВП и при поступлении на реабилитацию (инфильтрация, ателектаз, фиброз, бронхолит, бронхоэктазы). После стандартизации данных и отбора информативных признаков методом Lasso был выполнен кластерный анализ с использованием метода k-средних с подбором оптимального числа кластеров ( $k = 2 \dots 5$ ). Наилучшее разделение выборки наблюдалось при  $k = 2$  (индекс силуэта = 0,145; Calinski-Narabasz = 21,8; Davies-Bouldin = 1,91). Таким образом, было выделено 2 кластера, обозначенные нами как клинические профили пациентов, различающиеся по клиничко-функциональным и лабораторным характеристикам (рис. 3).

Группу с клиническим профилем № 1 составили пациенты (33 человека) пожилого и старческого возраста, курильщики, у которых ВП характеризовалась более тяжёлым и затяжным течением. Для пациентов этой группы были типичны жалобы на выраженную одышку, слабость, кашель (в том числе продуктивный), субфебрильную температуру и дыхательный дискомфорт. У них отмечалось наличие множественных сопутствующих заболеваний, преимущественно хронического бронхита, гипертонической болезни, ожирения и ишемической болезни сердца. В анамнезе у большинства пациентов имелись случаи COVID-19,

осложнённого пневмонией, а также эпизоды ВП в прошлом. При лабораторном исследовании отмечался повышенный уровень СРБ, СОЭ и лейкоцитов. По данным КТ ОГК при поступлении на реабилитацию у этих пациентов чаще выявлялись остаточные инфильтративные изменения, участки фиброза и бронхоэктазы, преимущественно в нижних долях обоих лёгких. Спирометрические показатели демонстрировали снижение показателей ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

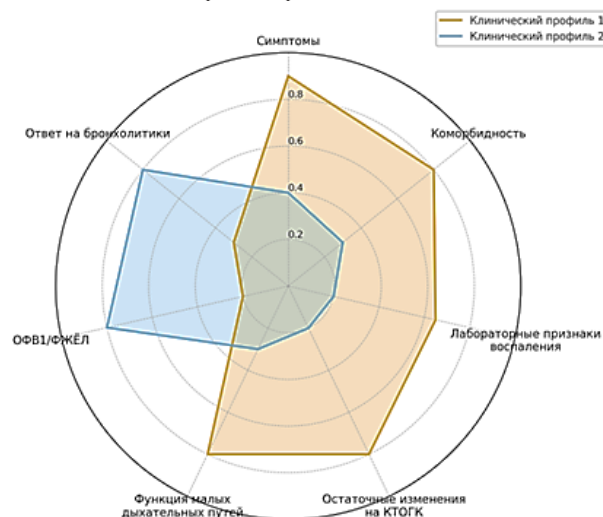


Рис. 3. Клинические профили пациентов (нормированные шкалы) в сравнительном аспекте.

Группу с клиническим профилем № 2 составили пациенты (71 человек), имевшие более благоприятный клиничко-функциональный профиль с меньшей выраженностью жалоб, ограниченным спектром сопутствующих заболеваний, нормальными или субнормальными показателями функции внешнего дыхания, положительной бронхолитической пробой. По данным КТ ОГК при поступлении на реабилитацию в этой группе у большинства отсутствовали активные инфильтративные изменения, а признаки фиброза и бронхоэктазов встречались единично. Среди пациентов преобладали лица, перенёсшие COVID-19 в лёгкой форме и не болевшие ранее ВП. В таблицах 1 и 2 представлены ключевые показатели, характерные для выделенных клинических профилей.

Таблица 1

Количественные показатели по клиническим профилям

Показатели	Клинический профиль 1	Клинический профиль 2	p (U-критерий)
Возраст, лет	63,0 [50,5; 72,0]	39,0 [28,0; 53,5]	0,0000
Стаж курения, лет	26,9 [0,0; 20,0]	10,7 [0,0; 0,0]	0,0133
Госпитализация, сут.	12,5 [10,0; 20,0]	8,0 [0,0; 10,0]	0,0000
СОЭ, мм/ч	17,0 [9,2; 26,5]	8,5 [5,0; 15,0]	0,0051
С-реактивный белок, мг/л	8,7 [4,9; 12,6]	5,8 [4,2; 8,1]	0,0296
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	75,0 [62,0; 87,5]	97,0 [87,0; 107,0]	0,0000
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	73,8 [66,7; 87,2]	92,5 [80,8; 102,8]	0,0000
КТ ОГК в дебюте ВП	4,0 [2,5; 9,0]	2,0 [1,5; 5,0]	0,0012



Таблица 2

Бинарные показатели по клиническим профилям (в % от числа больных в группе)

Показатели	Клинический профиль 1	Клинический профиль 2	p (F-критерий)
Одышка	96,9	87,3	0,1673
Слабость	100,0	81,7	0,0084
Сухой кашель	31,2	49,3	0,1351
Продуктивный кашель	28,1	36,6	0,5369
Любая сопутствующая патология	10,7	7,2	0,6865
Ишемическая болезнь сердца	21,9	5,6	0,0326
Гипертоническая болезнь	37,5	19,7	0,0935
ХОБЛ	18,8	0,0	0,0006
Ранее перенесённая ВП	15,6	21,1	0,7009

В представленной когорте преобладали лица трудоспособного возраста, что отличает данную выборку от популяционных исследований. Так, в многоцентровом исследовании CAPRIC средний возраст амбулаторных пациентов составлял 56 лет [16], а среди госпитализированных взрослых около 60 лет [17, 18]. Наиболее вероятно это обусловлено спецификой дизайна нашего исследования с исключением тяжёлых, преимущественно пожилых пациентов, что «омолаживало» когорту. При этом отмечался высокий удельный вес коморбидной патологии (64%), оказывающей влияние на течение и исходы ВП. В швейцарском ретроспективном когортном исследовании медиана пребывания пациентов в стационаре составила 7 [5;9] суток, при этом отмечалось увеличение длительности стационарного лечения с возрастом пациентов [19-21]. Значимость возраста и коморбидной патологии для пациентов с ВП подчёркивается в рекомендациях ATS/IDSA (American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America) 2019 г. [8], что согласуется с нашими результатами. В настоящем исследовании возраст пациентов ассоциировался с тяжестью ВП ( $p = 0,22$ ,  $p = 0,029$ ) и увеличением сроков госпитализации ( $p = 0,30$ ,  $p = 0,001$ ). Среди установленных нами этиологических агентов чаще всего выявлялась *M. pneumoniae*, что сопоставимо с данными литературы [22]. К началу реабилитации отмечалось существенное уменьшение объёма поражения легочной ткани, но сохранялись резидуальные изменения. Полученные данные указывают на необходимость проведения целенаправленных реабилитационных мероприятий у реконвалесцентов ВП. В нашей когорте пациентов перенесённый COVID-19 ассоциировался с большим вовлечением лёгочной ткани в патологический процесс. Отмеченная тенденция согласуется с литературными данными о сохраняющихся КТ-изменениях после COVID-19 до 12 месяцев и более, что может повышать восприимчивость к последующим инфекциям и расширять зону инфильтрации при ВП у этой категории

больных [23, 24]. Профиль жалоб (одышка 90%, слабость 87%) отражал как последствия перенесённого воспаления, так и недостаточную вентиляцию лёгких. Наличие ассоциации между ранее перенесённой ВП и продуктивным кашлем, вероятно, говорило о долговременных последствиях перенесённой инфекции и возможной предрасположенности к гиперсекреции слизи. Эти механизмы поддерживают хроническую продукцию мокроты и повышают склонность к реколонизации дыхательных путей даже без выраженной активности системного воспаления [25]. Связи симптомов с функцией внешнего дыхания носили клинически интерпретируемый характер: одышка отрицательно коррелировала с ОФВ<sub>1</sub> и соотношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, а кашель был ассоциирован со снижением скоростных параметров (ПОС, МОС<sub>25</sub>). Выявленные связи (продуктивный кашель – чаще у курящих; сухой – у некурящих) имели патофизиологическое объяснение. Курение способствует гиперсекреции слизи и нарушению мукоцилиарного клиренса, тогда как у некурящих после инфекции преобладает транзиторная гиперчувствительность кашлевого рефлекса [26]. Кроме того, у курящих кашлевой рефлекс часто слабее из-за десенситизации рецепторов кашля на фоне постоянной стимуляции дымом и локального воспаления. При этом там, где у некурящих преобладает раздражение бронхов без образования мокроты (сухой кашель), у курящих раздражение сочетается с гиперсекрецией слизи и кашель становится продуктивным.

### Заключение

Важным итогом проведенного исследования является выделение двух клинических профилей пациентов перед реабилитацией. Клинический профиль № 1 объединяет пациентов старших возрастных групп с большей коморбидностью, стойкими рентгенологическими изменениями, сниженным ОФВ<sub>1</sub> и слабой/парадоксальной реакцией на бронхолитик, а клинический профиль № 2 включает лиц с минимальными отклоне-



ниями от нормальных значений лабораторных и функциональных показателей. У значительной части пациентов к моменту поступления на реабилитацию сохраняются одышка и слабость, изменения функции лёгких по данным спирометрии и структурные изменения лёгочной ткани при КТ ОГК. С возрастом и коморбидностью ассоциируются более тяжёлое течение и большая длительность госпитализации, а объём поражения коррелирует с тяжестью и продолжительностью стационарного лечения.

Идентификация различных клинических профилей подтверждает необходимость персонализированного подхода к реабилитации пациентов, перенесших ВП. Полученные данные демонстрируют клиническую значимость реабилитации пациентов и подчёркивают необходимость проведения дальнейших исследований

с проспективной валидацией фенотипов, оценкой долгосрочных исходов и разработкой профиль-ориентированных программ в рандомизированных исследованиях.

#### **Конфликт интересов**

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

#### **Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest*

#### **Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet; 7 Aug 2024. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 22.10.2025).
2. GBD 2021 Lower respiratory infections and antimicrobial resistance collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021 // *Lancet Infect. Dis.* 2024. Vol.24, №9. P.974–1002. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00176-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00176-2)
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2011–2023 гг. URL: <https://rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 22.10.2025).
4. Полянская Е.В. Анализ демографических тенденций Дальневосточного региона (на примере Амурской области) // *Проблемы развития территории.* 2023. Т.27, №3. С.99–112. <https://doi.org/10.15838/ptd.2023.3.125.7>
5. Натыкан Ю.А., Курганова О.П., Троценко О.Е. Эпидемиологические проявления заболеваемости внебольничными пневмониями на территории Амурской области // *Материалы XI съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием).* Благовещенск: ДНЦ ФПД, 2025. С.201–207. ISBN 978-5-905864-30-8. <https://doi.org/10.36604/Congress-Pulmo-2025>
6. Simonetti A.F., Garcia-Vidal C., Viasus D., Anton L., Dorca J., Gudiol F., Carratalà J. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia // *Clin. Microbiol. Infect.* 2016. Vol.22, №6. P.567.e1–567.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.015>
7. American lung association, epidemiology and statistics unit; research and health education division. Trends in pneumonia and influenza morbidity and mortality. Chicago (IL): American lung association, 2015. URL: <https://www.lung.org/getmedia/98f088b5-3fd7-4c43-a490-ba8f4747bd4d/pi-trend-report.pdf>
8. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., Cooley L.A., Dean N.C., Fine M.J., Flanders S.A., Griffin M.R., Metersky M.L., Musher D.M., Restrepo M.I., Whitney C.G. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2019. Vol.200, №7. P.e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
9. Eekholm S., Ahlström G., Kristensson J., Lindhardt T. Gaps between current clinical practice and evidence-based guidelines for treatment and care of older patients with community-acquired pneumonia: a descriptive cross-sectional study // *BMC Infect. Dis.* 2020. Vol.20. Article number:73. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4742-4>
10. Pick H.J., Bolton C.E., Lim W.S., McKeever T.M. Patient-reported outcome measures in the recovery of adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review // *Eur. Respir. J.* 2019. Vol.53, №3. Article number:1802165. <https://doi.org/10.1183/13993003.02165-2018>
11. Auld S.C., Sheshadri A., Alexander-Brett J., Bertelson N., Chang S.Y., Chupp G.L., Cormier S.A., Debley J.S., Drake K.M., Echevarria C., Fabre V., Gentile G., Hagan R.S., Kolls J.K., Lynch S.V., Martinez F.J., Boushey H.A. Post-infectious pulmonary complications: establishing research priorities to advance the field: an official American Thoracic Society workshop report // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2024. Vol.21, №9. P.1219–1237. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202406-651ST>
12. Fang Y.Y., Ni J.C., Wang Y., Yu J.H., Fu L.L. Risk factors for hospital readmissions in pneumonia patients: a systematic review and meta-analysis // *World J. Clin. Cases.* 2022. Vol.10, №12. P.3787–3800.



<https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i12.3787>

13. Kitaw T.A., Azmeraw M., Temesgen D., Haile R.N. Time to recovery from severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *J. Glob. Health*. 2024. Vol.14. Article number:04203. <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04203>

14. Tsoumani E., Carter J.A., Salomonsson S., Stephens J.M., Bencina G. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review // *Expert Rev. Vaccines*. 2023 Vol.22, №1. P.876–884. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2261785>

15. Safiri S., Mahmoodpoor A., Kolahi A.-A., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M., Mansournia M.A., Ansarin K., Collins G.S., Kaufman J.S., Abdollahi M. Global burden of lower respiratory infections during the last three decades // *Front. Public Health*. 2022. Vol.10. Article number:1028525. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1028525>

16. Molina J., González-Gamarra A., Ginel L., Peláez M.E., Juez J.L., Artuñedo A., Aldana G., Quesada E., Cabré J.J., Gómez A., Linares M., Marín M.T., Sánchez P.Y., Núñez L., González J., Mascarós E., López J., Cano A., Herrero J., Serra M. C., Cimas E., Pedrol M., Alfaro J.V., Martinón-Torres F., Cifuentes I., Méndez C., Ocaña D. CAPPRIC Study – characterization of community-acquired pneumonia in Spanish adults managed in primary care settings // *Microorganisms*. 2021. Vol.9, №3. Article number:508. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030508>

17. Grijalva C.G., Johnson K.D., Resser J.J., Whitney C.G., Baughman A., Kio M., Traenkner J., Johnson J., Miller K.F., Rostad C.A., Salazar L.W., Tanios R., Smith V.E., Cornelison S.A., Zhu Y., Han J.H., Yildirim I., Weiss T., Roberts C.S., Roupael N., Self W.H.; PNEUMO Investigators. All-cause and pneumococcal community-acquired pneumonia hospitalizations among adults in Tennessee and Georgia // *JAMA Netw. Open*. 2025. Vol.8, №8. Article number:e2524783. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.24783>

18. Marziano Y., Itzhak D., Halperin Y., Gershman V., Avraham A. S., Nirkis M., Klaiman E., Glam L., Segal G., Lerner R.K. Profound anemia in hospitalized community-acquired pneumonia patients is associated with increased mortality and is prevalent in all patients' age-groups: a retrospective analysis of 15,121 patients // *BMC Infect. Dis*. 2025. Vol.25. Article number:1297. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11744-2>

19. Gonçalves-Pereira J., Froes F., Gonçalves Pereira F., Diniz A., Oliveira H., Mergulhão P. Community-acquired pneumonia mortality trends according to age and gender: 2009 to 2019 // *BMC Pulm. Med*. 2025. Vol.25. Article number:391. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03875-8>

20. Rünöw E., Valeur F., Torisson G., Hansen K., Theilacker C., Riesbeck K., Ahl J. The incidence of radiologically verified community-acquired pneumonia requiring hospitalisation in adults living in southern Sweden, 2016–2018: a population-based study // *BMC Infect. Dis*. 2025. Vol.25, №1. Article number:80. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10468-7>

21. Lüthi-Corridori G., Boesing M., Roth A., Giezendanner S., Leuppi-Taegtmeyer A.B., Schuetz P., Leuppi J.D. Predictors of length of stay, rehospitalization and mortality in community-acquired pneumonia patients: a retrospective cohort study // *J. Clin. Med*. 2023. Vol.12, №17. Article number:5601. <https://doi.org/10.3390/jcm12175601>

22. Рачина С.А., Купрюшина О.А., Стрелкова Д.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Яснева А.С., Юданова Т.А., Трофименко И.Н., Антонов В.Н., Агibalова М.Н., Мержоева З.М., Яцышина С.Б., Тихонова М.А., Елькина М.А., Ананичева Н.А., Бурмистрова Е.Н., Сухорукова М.В. Этиология внебольничной пневмонии у взрослых в стационарах РФ после пандемии COVID-19: результаты многоцентрового проспективного исследования // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024. Т.26, №2. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.2.141-147>

23. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A., Philip K.E.J., Orton C.M., Desai S.R., Shah P.L. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year and their association with severity // *Radiology*. 2022. Vol.304, №2. P.379–389. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211746>

24. Cha M.J., Solomon J.J., Lee J.E., Choi H., Chae K.J., Lee K.S., Lynch D.A. Chronic lung injury after COVID-19 pneumonia: imaging features and clinical implications // *Radiology*. 2024. Vol.311, №3. Article number:e231643. <https://doi.org/10.1148/radiol.231643>

25. Brennan M., McDonnell M.J., Duignan N., Gargoum F., Rutherford R.M. The use of cough peak flow in the assessment of respiratory function in clinical practice: a narrative literature review // *Respir. Med*. 2022. Vol.193. Article number:106740. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106740>

26. Prasetyo A., Sadhana U., Budiman J. Nasal mucociliary clearance in smokers: a systematic review // *Int. Arch. Otorhinolaryngol*. 2021. Vol.25, №1. P.e160–e169. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702965>

## REFERENCES

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheet; 2024 Aug 7. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 2025-10-22).

2. GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect. Dis*. 2024; 24(9):974–1002.



[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00176-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00176-2)

3. [Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор). State reports “On the sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation,” 2011–2023]. Available at: <https://rosпотребнадзор.ru> (accessed 2025-10-22) (in Russian).

4. Polyanskaya E.V. [Analysis of demographic trends in the Far Eastern region (on the example of the Amur oblast)]. *Problemy razvitiya territoriy* 2023; 27(3):99–112 (in Russian). <https://doi.org/10.15838/ptd.2023.3.125.7>

5. Natykan Yu.A., Kurganova O.P., Trotsenko O.E. [Epidemiological features of community-acquired pneumonia morbidity in the Amur Region. In: Proceedings of the XI congress of pulmonologists of Siberia and the Russian Far East (with international participation). Blagoveshchensk; 2025:201–207 (in Russian). ISBN: 978-5-905864-30-8. <https://doi.org/10.36604/Congress-Pulmo-2025>

6. Simonetti A.F., Garcia-Vidal C., Viasus D., Anton L., Dorca J., Gudiol F., Carratalà J. Declining mortality among hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016; 22(6):567.e1–567.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.015>

7. American lung association, epidemiology and statistics unit, research and health education division. Trends in pneumonia and influenza morbidity and mortality. Chicago (IL): American Lung Association; 2015. Available at: <https://www.lung.org/getmedia/98f088b5-3fd7-4c43-a490-ba8f4747bd4d/pi-trend-report.pdf>

8. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K., Cooley L. A., Dean N.C., Fine M. J., Flanders S.A., Griffin M.R., Metersky M.L., Musher D.M., Restrepo M.I., Whitney C.G. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2019; 200(7):e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>

9. Eekholm S., Ahlström G., Kristensson J., Lindhardt T. Gaps between current clinical practice and evidence-based guidelines for treatment and care of older patients with community-acquired pneumonia: a descriptive cross-sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20:73. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4742-4>

10. Pick H.J., Bolton C.E., Lim W.S., McKeever T.M. Patient-reported outcome measures in the recovery of adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2019; 53(3):1802165. <https://doi.org/10.1183/13993003.02165-2018>

11. Auld S.C., Sheshadri A., Alexander-Brett J., Bertelson N., Chang S.Y., Chupp G.L., Cormier S.A., Debley J.S., Drake K.M., Echevarria C., Fabre V., Gentile G., Hagan R.S., Kolls J.K., Lynch S.V., Martinez F.J., Boushey H.A. Post-infectious pulmonary complications: establishing research priorities to advance the field – an official American Thoracic Society workshop report. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2024; 21(9):1219–1237. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202406-651ST>

12. Fang Y.Y., Ni J.C., Wang Y., Yu J.H., Fu L.L. Risk factors for hospital readmissions in pneumonia patients: a systematic review and meta-analysis. *World J. Clin. Cases* 2022; 10(12):3787–3800. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i12.3787>

13. Kitaw T.A., Azmeraw M., Temesgen D., Haile R.N. Time to recovery from severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health* 2024; 14:04203. <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04203>

14. Tsoumani E., Carter J.A., Salomonsson S., Stephens J.M., Bencina G. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev. Vaccines* 2023; 22(1):876–884. <https://doi.org/10.1080/14760584.2023.2261785>

15. Safiri S., Mahmoodpoor A., Kolahi A.-A., Nejadghaderi S.A., Sullman M.J.M., Mansournia M.A., Ansarin K., Collins G.S., Kaufman J.S., Abdollahi M. Global burden of lower respiratory infections during the last three decades. *Front. Public Health* 2022; 10:1028525. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1028525>

16. Molina J., González-Gamarra A., Ginel L., Peláez M.E., Juez J.L., Artuñedo A., Aldana G., Quesada E., Cabré J.J., Gómez A., Linares M., Marín M.T., Sánchez P.Y., Núñez L., González J., Mascarós E., López J., Cano A., Herrero J., Serra M.C., Cimas E., Pedrol M., Alfaro J.V., Martínón-Torres F., Cifuentes I., Méndez C., Ocaña D. CAPPRIC study – characterization of community-acquired pneumonia in Spanish adults managed in primary care settings. *Microorganisms* 2021; 9(3):508. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030508>

17. Grijalva C.G., Johnson K.D., Resser J.J., Whitney C.G., Baughman A., Kio M., Traenkner J., Johnson J., Miller K.F., Rostad C.A., Salazar L.W., Tanios R., Smith V.E., Cornelison S.A., Zhu Y., Han J.H., Yildirim I., Weiss T., Roberts C.S., Roupheal N., Self W.H.; PNEUMO Investigators. All-cause and pneumococcal community-acquired pneumonia hospitalizations among adults in Tennessee and Georgia. *JAMA Netw. Open* 2025; 8(8):e2524783. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.24783>

18. Marziano Y., Itzhak D., Halperin Y., Gershman V., Avraham A. S., Nirkis M., Klaiman E., Glam L., Segal G., Lerner R.K. Profound anemia in hospitalized community-acquired pneumonia patients is associated with increased mortality and is prevalent in all patients' age groups: a retrospective analysis of 15,121 patients. *BMC Infect. Dis.* 2025; 25:1297. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-11744-2>



19. Gonçalves-Pereira J., Araújo J.P., Malheiro L., Gonçalves-Pereira J., Froes F., Gonçalves Pereira F., Diniz A., Oliveira H., Mergulhão P. Community-acquired pneumonia mortality trends according to age and gender: 2009 to 2019. *BMC Pulm. Med.* 2025; 25:391. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03875-8>
20. Rünow E., Valeur F., Torisson G., Hansen K., Theilacker C., Riesbeck K., Ahl J. The incidence of radiologically verified community-acquired pneumonia requiring hospitalisation in adults living in southern Sweden, 2016–2018: a population-based study. *BMC Infect. Dis.* 2025; 25(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10468-7>
21. Lüthi-Corridori G., Boesing M., Roth A., Giezendanner S., Leuppi-Taegtmeyer A.B., Schuetz P. Predictors of length of stay, rehospitalization and mortality in community-acquired pneumonia patients: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med.* 2023; 12(17):5601. <https://doi.org/10.3390/jcm12175601>
22. Rachina S.A., Kupryushina O.A., Strelkova D.A., Avdeev S.N., Vlasenko A.E., Yasneva A.S., Yudanov T.A., Trofimenko I.N., Antonov V.N., Agibalova M.N., Merzhoeva Z.M., Yatsyshina S.B., Tikhonova M.A., Elkina M.A., Ananicheva N.A., Burmistrova E.N., Sukhorukova M.V. [Etiology of community-acquired pneumonia in adults in Russian hospitals after the COVID-19 pandemic: results of a multicenter prospective study]. *Klinicheskaa Mikrobiologia i Antimikrobnaya Himioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2024; 26(2):141–147 (in Russian). <https://doi.org/10.36488/cmec.2024.2.141-147>
23. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A., Philip K.E.J., Orton C.M., Desai S.R., Shah P.L. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year and their association with severity. *Radiology* 2022; 304(2):379–389. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211746>
24. Cha M.J., Solomon J.J., Lee J.E., Choi H., Chae K.J., Lee K.S., Lynch D.A. Chronic lung injury after COVID-19 pneumonia: imaging features and clinical implications. *Radiology* 2024; 311(3):e231643. <https://doi.org/10.1148/radiol.231643>
25. Brennan M., McDonnell M.J., Duignan N., Gargoum F., Rutherford R.M. The use of cough peak flow in the assessment of respiratory function in clinical practice: a narrative literature review. *Respir. Med.* 2022; 193:106740. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.106740>
26. Prasetyo A., Sadhana U., Budiman J. Nasal mucociliary clearance in smokers: a systematic review. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021; 25(1):e160–e169. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702965>

**Информация об авторах:**

**Елизавета Григорьевна Шелудько**, канд. мед. наук, старший 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

**Юлия Олеговна Семиреч**, канд. мед. наук, зав. отделением медицинской реабилитации, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: julek-doc@bk.ru

**Вера Васильевна Кнышова**, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vfdnz\_nch@mail.ru

**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

**Author information:**

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

**Yuliya O. Semirech**, MD, PhD (Med.), Head of Department of Medical Rehabilitation, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: julek-doc@bk.ru

**Vera V. Knyshova**, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz\_nch@mail.ru

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

Поступила 28.10.2025  
Принята к печати 01.12.2025

Received October 28, 2025  
Accepted December 01, 2025



УДК 612.216.2:616-036.82[616.24-002:578.834.1«SARS-CoV-2»]:616-073.173

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-60-67

## СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ В КАТАМНЕЗЕ

В.В.Кнышова<sup>1</sup>, Е.Е.Минеева<sup>1</sup>, М.В.Антонюк<sup>1</sup>, А.В.Юренко<sup>1</sup>, Е.Г.Шелудько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Оценить состояние легочной функции в отдаленном периоде у реконвалесцентов внебольничной пневмонии вирусной этиологии, вызванной SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** Обследовано 50 пациентов, перенесших вирусную внебольничную пневмонию, ассоциированную с SARS-CoV-2. Сформированы 2 группы наблюдения: 1-ю группу составили 24 пациента без хронических обструктивных болезней органов дыхания в анамнезе, 2-ю группу – 26 пациентов с бронхиальной астмой (БА). Контрольную группу составили 20 условно здоровых добровольцев с нормальной функцией внешнего дыхания, не имевших в анамнезе указаний на внебольничную пневмонию. Исследование функции внешнего дыхания проводили через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), процентное соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, максимальную скорость выдоха 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub> и МОС<sub>75</sub> соответственно), среднюю объемную скорость в интервале выдоха от 25% до 75% ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>). **Результаты.** У пациентов 1-й группы одышка, ощущение неполного вдоха и выдоха, снижение скоростных показателей на средне-дистальном уровне МОС<sub>50</sub>, МОС<sub>75</sub> и СОС<sub>25-75</sub> сохранялись в течение 3 месяцев и восстанавливались до нормальных значений через 6 месяцев после перенесенной вирусной внебольничной пневмонии. Пациенты 2-й группы через 3 месяца предъявляли жалобы на повышенную утомляемость (78%), одышку, ощущение неполного выдоха (73%). Легкая бронхиальная обструкция генерализованного характера, сопряженная с длительно сохраняющимися респираторными симптомами и отсутствием контроля над заболеванием, у пациентов с БА сохранялась в течение 6 месяцев (75%), на средне-дистальном уровне – 12 месяцев. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют, что для понимания механизмов, поддерживающих длительно сохраняющиеся респираторные нарушения необходимы дальнейшие исследования по изучению иммуно-метаболических последствий перенесенной вирусной внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** вирусная пневмония, легочная функция, постковидный период.

## LUNG FUNCTION IN RECONVALESCENTS WITH A HISTORY OF VIRAL PNEUMONIA

V.V.Knyshova<sup>1</sup>, E.E.Mineeva<sup>1</sup>, M.V.Antonyuk<sup>1</sup>, A.V.Yurenko<sup>1</sup>, E.G.Sheludko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation

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

### Контактная информация

Вера Васильевна Кнышова, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73 г. E-mail: e-mail: vfdnz\_nch@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Vera V. Knyshova, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russian Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: vfdnz\_nch@mail.ru

### Для цитирования:

Кнышова В.В., Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Шелудько Е.Г. Состояние легочной функции у реконвалесцентов вирусной пневмонии в катамнезе // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.60–67. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-60-67

### For citation:

Knyshova V.V., Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Sheludko E.G. Lung function in convalescents with a history of viral pneumonia. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):60–67 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-60-67



**SUMMARY. Aim.** To assess lung function during the long-term follow-up period in convalescents of community-acquired viral pneumonia caused by SARS-CoV-2. **Materials and methods.** Fifty patients who had recovered from SARS-CoV-2-associated community-acquired viral pneumonia were examined. Two observation groups were formed: Group 1 included 24 patients without a history of chronic obstructive airway diseases, and Group 2 comprised 26 patients with asthma (BA). The control group consisted of 20 apparently healthy volunteers with normal lung function and no history of community-acquired pneumonia. Lung function tests were performed at 1, 3, 6, and 12 months after hospital discharge. Evaluated parameters included vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second ( $FEV_1$ ),  $FEV_1/VC$  and  $FEV_1/FVC$  ratios, forced expiratory flow at 25%, 50%, and 75% of FVC ( $FEF_{25}$ ,  $FEF_{50}$ ,  $FEF_{75}$ , respectively), and maximal mid-expiratory flow (MMEF). **Results.** In Group 1 patients, symptoms such as dyspnea, sensation of incomplete inspiration and expiration, and reduced mid-to-distal forced expiratory flow rates ( $FEF_{50}$ ,  $FEF_{75}$ , and MMEF) persisted for up to 3 months and returned to normal values by 6 months after the viral pneumonia episode. In Group 2, at the 3-month follow-up, 78% of patients reported increased fatigue and 73% complained of dyspnea and incomplete expiration. Mild generalized bronchial obstruction, associated with persistent respiratory symptoms and poor asthma control, was observed in 75% of BA patients for up to 6 months and persisted at the mid-to-distal airway level for up to 12 months. **Conclusion.** These findings suggest further research is needed to understand the mechanisms underlying prolonged respiratory dysfunction, particularly focusing on the immunometabolic consequences of SARS-CoV-2-induced community-acquired viral pneumonia.

*Key words:* viral pneumonia, lung function, post-COVID period.

Внебольничная пневмония (ВП) является одной из важных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью, связанными с этой нозологией [1]. В Российской Федерации по данным официальной статистики заболеваемость ВП в 2023 г. составила 538,5 на 100 тыс. взрослого населения, что на 15% ниже данного показателя в 2022 г. (632,7 на 100 тыс.), но на 21% выше показателя в 2019 г. (410 на 100 тыс.) [2, 3]. Коэффициент смертности, составлявший 17,5 на 100 тыс. населения в 2019 г., достиг максимума в 2021 г. – 51,3, но в 2023 г. снизился до 25,0 [4]. В последние годы отмечается рост заболеваемости вирусной внебольничной пневмонией (ВВП), что связывают как с улучшением диагностики, так и с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Так в 2020 г. заболеваемость ВП выросла в 3,6 раза по сравнению с 2019 г., в т. ч. вирусной пневмонией – в 109 раз [4]. В связи с этим проблема последствий перенесенной ВВП является актуальной.

Ведущим звеном патогенеза ВВП считается воспалительная реакция, вызывающая повреждение альвеолярного эпителия и интерстиции, нарушающая газообмен. Следствием этого повреждения является накопление воспалительного экссудата в альвеолах, что инициирует снижение эластичности лёгких, затруднение дыхания, нарушение оксигенации и гипоксемию [5]. В большинстве случаев иммунная система организма в конечном итоге устраняет инфекцию, что приводит к исчезновению симптомов, но остаточное воспаление и повреждение лёгких могут сохраняться, особенно в тяжёлых случаях, и быть причиной длительных респираторных проблем и нарушений функции лёгких [5]. К настоящему времени накопился определенный объем данных о различных последствиях вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, среди которых наиболее часто упоминается снижение физической работоспособности, дыхательная недостаточность, психоэмоциональные расстройства, когнитивные нарушения [6-8]. Метаанализ 24 исследований,

выполненный D.C.Sanchez-Ramirez et al. в 2021 г., показал, что через 3 месяца у 59% пациентов сохранялись изменения на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (матово-стеклянное затемнение, интерстициальное утолщение или утолщение междольковых перегородок, паренхиматозные или фиброзные полосы, искажение бронховаскулярного пучка или бронхоэктазы), у 39% – отклонение от нормы показателей функции легких (объема форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ), форсированной жизненной емкости легких ( $ФЖЕЛ$ )) [7]. Данные о долгосрочных респираторных последствиях ВВП, вызванной SARS-CoV-2, по Российской Федерации в доступной литературе отсутствуют, однако они имеют важное значение для определения подходов к восстановительному лечению.

Цель исследования – оценить состояние легочной функции в отдаленном периоде у реконвалесцентов внебольничной пневмонии вирусной этиологии, вызванной SARS-CoV-2.

#### Материалы и методы исследования

Работа была выполнена в дизайне проспективного одноцентрового сравнительного исследования на базе дневного стационара в клиническом отделении Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИ МКВЛ. Исследование получило одобрение локального этического комитета (протокол № 8/2023 от 14.12.2023), выполнялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) и после подписания пациентом добровольного информированного согласия.

Под наблюдением находились 50 пациентов (средний возраст 60,9 [54,0; 68,0] лет; 14 муж. и 36 жен.), перенесших ВВП, вызванную SARS-CoV-2 (КТ 1, 2, 3, 4 ст.) и 20 условно здоровых добровольцев с нормальной функцией внешнего дыхания, не имевших в анамнезе указаний на внебольничную пневмонию (контрольная группа).



Критерии включения в исследование: перенесенная вирусная пневмония не менее 1 месяца назад, отрицательный результат полимеразной цепной реакции с обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале на момент обследования. Критерии включения в контрольную группу: нормальная функция внешнего дыхания, отсутствие в анамнезе хронических обструктивных заболеваний органов дыхания, внебольничной пневмонии в последние 2 года, факта курения, аллергических заболеваний, указания на наличие острых и обострение хронических воспалительных процессов за месяц и более до момента обследования, отрицательный результат полимеразной цепной реакции с обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале. Критерии исключения: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма (БА) неконтролируемого течения, обострение БА в течение 3-х и менее месяцев до обследования, профессиональные заболевания бронхолегочной системы, заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Среди пациентов, перенесших ВВП, в 52% случаев была диагностирована БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения. Учитывая этот факт, пациенты были разделены на 2 группы наблюдения. В 1-ю группу вошли 24 пациента, не имеющие хронических обструктивных болезней органов дыхания, во 2-ю группу – 26 пациентов с легкой частично контролируемой БА.

У всех пациентов при поступлении на лечение в стационар связь ВП с COVID-19 была подтверждена посредством полимеразной цепной реакции с обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 в биологическом материале. Диагноз БА выставляли в соответствии с рекомендациями GINA, 2025 [9]. Все пациенты получали комбинированные базисные препараты – формотерол и будесонид. Для оценки их субъективного состояния, определения уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Количество баллов от 0,75 до 1,5 свидетельствовало о частично контролируемой бронхиальной астме [10].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара на аппарате спирометр Easy One Pro (Швейцария) с учетом российских и международных требований к его выполнению [11-13]. Исследования выполняли в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [14]. По данным спирометрии оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, процентное соотношение ОФВ<sub>1</sub> к ЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ), процентное соотношение ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), максимальную скорость в интервале выдоха 25% (МОС<sub>25</sub>), 50% (МОС<sub>50</sub>) и 75% (МОС<sub>75</sub>) ФЖЕЛ, среднюю объемную скорость в интервале вы-

доха от 25 % до 75 % ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>).

Обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 6.1 для Windows. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова-Смирнова. Статистически значимое различие между альтернативными количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае – с помощью двухвыборочного критерия Уилкоксона, критерия Манна-Уитни, Колмогорова. Дескриптивные статистики в тексте представлены как Med (*нКВ*; *вКВ*) (при распределении, не соответствующему нормальному, где Med – медиана, *нКВ* – нижний квартиль, *вКВ* – верхний квартиль). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (*p*) менее 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании пациентов 1-й группы через 1 месяц после выписки из стационара жалобы на повышенную утомляемость предъявляли 82%, на одышку при физической нагрузке, ощущение неполного вдоха и выдоха – 67%, через 3 месяца – 77% и 75% реконвалесцентов, соответственно. В ходе исследования ФВД у пациентов 1-й группы было установлено через 1 месяц после выписки из стационара снижение МОС<sub>50</sub> на 20% (*p* < 0,05), а через 3 месяца – снижение МОС<sub>50</sub> на 23,8% (*p* < 0,01), МОС<sub>75</sub> на 37,8 % (*p* < 0,05) и СОС<sub>25-75</sub> на 29% (*p* < 0,01) относительно значений показателей в контрольной группе указывающее на бронхиальную обструкцию на средне-дистальном уровне (табл. 1). Через 6 месяцев отмечалось снижение на 9% (*p* < 0,05) ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, через 12 месяцев – показатели ЖЕЛ и ФЖЕЛ были выше на 17,5% (*p* < 0,01), ОФВ<sub>1</sub> – на 14,5% (*p* < 0,01), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ – ниже на 8% (*p* < 0,05) относительно аналогичных показателей контрольной группы, но при этом не выходили за границы нормы, что свидетельствовало об отсутствии нарушений вентилиционной функции легких у пациентов 1-й группы.

У пациентов 2-й группы, с БА, через 1 месяц после выписки из стационара наблюдалась повышенная утомляемость в 92% случаев, эпизодический кашель, одышка, ощущение неполного выдоха – в 76% случаев, данные опросника ACQ-5, отражающие субъективные симптомы заболевания за последнюю неделю, составили 1,34 [1,25; 1,45] балла. Через 3 месяца жалобы на повышенную утомляемость предъявляли 78%, на одышку, ощущение неполного выдоха – 73% реконвалесцентов, данные опросника ACQ-5 составили 1,26 [1,16; 1,34] балла. Через 6 месяцев повышенная утомляемость, одышка и эпизодический кашель сохранялась в 73% случаев, данные опросника ACQ-5 составили 1,22 [1,16; 1,26] балла. Через 12 месяцев одышку и эпизодический кашель отмечали 43% реконвалесцентов, данные опросника ACQ-5 составили 1,1



[1,08; 1,22] балл. Результаты исследования ФВД у пациентов 2-й группы представлены в таблице 2. У пациентов относительно контрольной группы через 1 месяц после выписки из стационара диагностированы признаки легкой генерализованной бронхиальной обструкции: снижение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ на 28,5% ( $p < 0,01$ ), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – на 21,3% ( $p < 0,01$ ), МОС<sub>25</sub> на 37,3% ( $p < 0,01$ ), МОС<sub>50</sub> на 59,3% ( $p < 0,01$ ), МОС<sub>75</sub> на 67,7% ( $p < 0,01$ ), СОС<sub>25-75</sub> на 62,2% ( $p < 0,01$ ), при этом значение ОФВ<sub>1</sub> было в пределах нормы и не отличалось от группы контроля. Через 3 месяца сохранялись признаки бронхиальной обструкции, о чем свидетельствовали статистически значимо сниженные показатели ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ на 14,7%, 20% и 22%, соответственно, СОС<sub>25-75</sub> – на 38,1% ( $p < 0,01$ ). Через 6

месяцев у пациентов 2-й группы по-прежнему оставались признаки легкой генерализованной бронхиальной обструкции: ОФВ<sub>1</sub> был снижен на 17,3% ( $p < 0,01$ ), ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ – на 22,8% ( $p < 0,01$ ), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – на 15,4% ( $p < 0,01$ ), МОС<sub>25</sub> – на 33,9% ( $p < 0,01$ ), МОС<sub>50</sub> – на 55,1% ( $p < 0,01$ ), МОС<sub>75</sub> – на 67% ( $p < 0,01$ ), СОС<sub>25-75</sub> – на 61,6% ( $p < 0,01$ ) относительно контрольной группы. Через 12 месяцев после перенесенной вирусной пневмонии у пациентов 2-й группы отмечалось отсутствие полного контроля над БА и оставались признаки бронхиальной обструкции на средне-дистальном уровне: снижение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ на 18,5% ( $p < 0,01$ ), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ – на 13% ( $p < 0,01$ ), МОС<sub>50</sub> – на 34,5% ( $p < 0,05$ ), МОС<sub>75</sub> – на 33,6% ( $p < 0,05$ ), СОС<sub>25-75</sub> – на 36,3% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1

Показатели легочной функции в отдаленном периоде у пациентов 1-й группы, перенесших  
внебольничную вирусную пневмонию

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Группа 1, n = 24			
		1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
ЖЕЛ, % от должного	107,37 [93,60; 116,20]	99,00 [86,30; 108,80]	101,65 [90,65; 112,65]	97,93 [75,40; 109,50]	126,14* [119,90; 134,70]
ФЖЕЛ, % от должного	105,79 [92,90; 115,95]	98,50 [88,90; 107,00]	100,55 [88,20; 112,90]	96,33 [70,60; 112,20]	124,49* [115,70; 130,90]
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	101,86 [88,70; 108,80]	94,18 [84,90; 103,90]	94,25 [83,70; 104,80]	91,47 [64,60; 111,70]	116,64* [104,50; 125,30]
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	80,41 [74,46; 84,56]	75,00 [69,85; 77,80]	73,64 [70,06; 77,23]	73,62** [70,28; 75,45]	73,96** [79,32; 76,33]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	81,44 [77,36; 86,52]	77,71 [76,03; 81,92]	77,84 [72,89; 82,79]	77,61 [75,45; 79,69]	77,98 [75,79; 81,16]
МОС <sub>25</sub> , % от должного	96,40 [94,30; 101,60]	94,07 [76,70; 110,20]	88,13 [77,55; 98,70]	92,50 [71,50; 128,70]	94,51 [70,70; 116,00]
МОС <sub>50</sub> , % от должного	84,97 [69,90; 91,00]	67,83** [56,10; 86,20]	64,78* [57,90; 71,65]	71,17 [41,00; 101,40]	81,94 [72,10; 90,30]
МОС <sub>75</sub> , % от должного	56,81 [44,05; 67,60]	47,57 [37,80; 56,90]	35,33** [27,40; 43,25]	42,53 [15,50; 62,30]	53,76 [42,50; 61,70]
СОС <sub>25-75</sub> , % от должного	73,33 [64,85; 84,30]	61,20 [52,90; 70,50]	52,10* [47,10; 57,10]	58,90 [28,70; 80,30]	72,86 [59,60; 91,00]

Примечание: статистическая значимость различий между показателя в группе 1 и в контрольной группе: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, в проведенном исследовании было установлено, что у более чем двух третей пациентов через 1 месяц после перенесенной ВВП сохранялись респираторные симптомы (одышка, эпизодический кашель, ощущение неполного вдоха и выдоха) и признаки бронхиальной обструкции. У пациентов, не имеющих в анамнезе БА, после перенесенной ВВП респираторные симптомы и обструктивные нарушения на средне-дистальном уровне сохранялись в течение 3-х месяцев. Отмечалось восстановление показателей ле-

гочной функции до нормальных значений через 6 месяцев. Через 12 месяцев у пациентов отсутствовало нарушение вентиляционной функции легких. У пациентов с БА после перенесенной ВВП признаки легкой бронхиальной обструкции сохранялись в течение года. В течение 6 месяцев определялся генерализованный характер бронхиальной обструкции, к концу года оставались признаки бронхиальной обструкции на средне-дистальном уровне. У пациентов с нарушением легочной функции по обструктивному типу дли-



тельно сохраняющиеся респираторные симптомы были сопряжены с отсутствием контроля над заболеванием в течение года, несмотря на получаемую ими базисную терапию. В ряде зарубежных исследований отмечается снижение ОФВ<sub>1</sub> и респираторные симптомы у пациентов через 3 месяца после выписки из

стационара [15, 16]. Данных о состоянии легочной функции у пациентов в течение года после перенесенной ВБП, вызванной SARS-CoV-2, в том числе у пациентов с БА, в зарубежной и отечественной литературе мы не обнаружили.

Таблица 2

Показатели легочной функции в отдаленном периоде у пациентов 1-й группы, перенесших внебольничную вирусную пневмонию

Показатели	Контрольная группа, n = 20	Группа 2, n = 26			
		1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
ЖЕЛ, % от должного	107,37 [93,60; 116,20]	128,00* [125,00; 131,00]	102,46 [94,40; 114,50]	108,94 [103,20; 128,00]	105,77 [88,10; 112,20]
ФЖЕЛ, % от должного	105,79 [92,90; 115,95]	119,15 * [117,30; 121,00]	90,24** [85,30; 99,80]	102,10 [94,30; 113,60]	101,87 [86,20; 116,20]
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	101,86 [88,70; 108,80]	94,75 [91,40; 98,10]	81,44** [79,40; 96,20]	84,24* [64,40; 99,20]	89,75 [76,30; 107,60]
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	80,41 [74,46; 84,56]	57,46* [52,12; 62,80]	62,64* [64,22; 76,31]	62,09* [48,76; 71,90]	65,57* [60,47; 77,47]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	81,44 [77,36; 86,52]	64,10* [58,35; 69,85]	72,37 [67,32; 78,89]	68,90* [58,11; 77,06]	70,88* [67,21; 77,86]
МОС <sub>25</sub> , % от должного	96,40 [94,30; 101,60]	60,45* [38,90; 82,00]	68,36** [50,10; 83,90]	63,70* [30,20; 85,80]	74,23 [39,60; 110,40]
МОС <sub>50</sub> , % от должного	84,97 [69,90; 91,00]	34,60* [31,70; 37,50]	50,26* [34,10; 84,10]	38,19* [15,80; 56,60]	55,67** [27,30; 90,30]
МОС <sub>75</sub> , % от должного	56,81 [44,05; 67,60]	18,35* [15,80; 20,90]	35,23 [12,60; 54,40]	18,75* [11,50; 24,30]	37,72** [26,10; 47,90]
СОС <sub>25-75</sub> , % от должного	73,33 [64,85; 84,30]	27,75* [26,80; 28,70]	45,40* [20,05; 70,75]	28,16* [12,60; 39,20]	46,70* [23,10; 74,80]

Примечание: статистическая значимость различий между показателями в группе 2 и в контрольной группе: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,05$ .

### Заключение

Впервые установлено, что у реконвалесцентов вирусной внебольничной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, длительно сохраняется бронхиальная обструкция и связанные с ней респираторные нарушения. У пациентов без хронических обструктивных заболеваний органов дыхания в анамнезе бронхиальная обструкция на средне-дистальном уровне сохраняется в течение 3-х месяцев, а у пациентов с БА – в течение года после перенесенной пневмонии. Вследствие обструктивных нарушений у пациентов отсутствует контроль над заболеванием на фоне принимаемой ими базисной терапии. Полученные данные свидетельствуют, что для понимания механизмов, поддерживаю-

щих длительно сохраняющиеся респираторные нарушения, необходимы дальнейшие исследования по изучению иммуно-метаболических последствий перенесенной ВБП, вызванной SARS-CoV-2.

### 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. Cilloniz C., Dominedo C., Garcia-Vidal C., Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition // Curr. Opin. Crit. Care. 2018. Vol.24, Iss.6. P.531–539. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000550>
2. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Ю.И. Оськов, Е.А. Шелепова, Поликарпов А.В., Стародубов



В.И., Какорина Е.П. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы, ЦНИИОИЗ Минздрава России. Часть III. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2020. 160 с.

3. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В., Шелепова Е.А. Заболеваемость всего населения России в 2023 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. М.: Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения. 2024. 152 с. <https://doi.org/10.21045/978-5-94116-159-1-2024>

4. Демографический ежегодник России. 2023: Статистический сборник / под ред. С.М. Окладникова. М.: Росстат, 2023. 256 с.

5. Nisar Y. Viral pneumonia: understanding the pathophysiology and therapeutic approaches // J. Evid. Based Med. Healthc. 2024. Vol.1. №3. P.1–2. <https://doi.org/10.18410/jebmh/2024/11/03/129>

6. Limkar A.R., Percopo C.M., Redes J.L., Druey K.M., Rosenberg H.F. Persistent airway hyperresponsiveness following recovery from infection with pneumonia virus of mice // Viruses. 2021. Vol.13, № 5. Article number:728. <https://doi.org/10.3390/v13050728>

7. Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Zhaoyun Y., Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: a systematic review of the literature and meta-analysis // Biomedicines. 2021. Vol.9, №8. Article number:900. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080900>

8. Laporte L.R., Chavez A.V.F.G., Ranzani O.T., Caldas J., Passos R.D.H., Ramos J.G.R. Long-term outcomes for epidemic viral pneumonia survivors after discharge from the intensive care unit: a systematic review // Einstein (Sao Paulo). 2024. Vol.22, №spe1. Article number:eRW0352. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2024RW0352](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2024RW0352)

9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. (Update 2025). URL: <https://ginasthma.org/>

10. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D. Identifying ‘well-controlled’ and ‘not well-controlled’ asthma using the asthma control questionnaire // Respir. Med. 2006. Vol.100, №4. P.616–621. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.08.012>

11. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // Пульмонология. 2023. Т.33, №3. С.307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>

12. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Crapo R., Enright P., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. Standardisation of spirometry // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №2. P.319–337. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>

13. Quanjer P.H., Stanojevic S., Cole T.J., Baur X., Hall G.L., Culver B.H., Enright P.L., Hankinson J.L., Ip M.S.M., Zheng J., Stocks J. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations // Eur. Respir. J. 2012. Vol.40, №10. P.1324–1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>

14. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю., Кирюхина Л.Д., Лукина О.Ф., Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Перельман Ю.М., Савушкина О.И., Стручков П.В., Черняк А.В., Чушкин М.И., Шергина Е.А. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. от 19.05.2020 // Практическая пульмонология. 2020. Т.30, №1. С.104–107. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-104-107>

15. Wu Q., Zhong L., Li H., Guo J., Li Y., Hou X., Yang F., Xie Y., Li L., Xing Zh. A follow-up study of lung function and chest computed tomography at 6 months after discharge in patients with coronavirus disease 2019 // Can. Respir. J. 2021. Vol.2021. Article number:6692409. <https://doi.org/10.1155/2021/6692409>

16. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., Walshaw C., Kemp S., Corrado J., Singh R., Collins T., O'Connor R.J., Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation // J. Med. Virol. 2021. Vol.93, № 2. P.1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>

## REFERENCES

1. Cilloniz C., Dominedo C., Garcia-Vidal C., Torres A. Community-acquired pneumonia as an emergency condition. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2018; 24(6):531–39. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000550>

2. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Os'kov Ju.I., Shelepova E.A., Polikarpov A.V., Starodubov V.I., Kakorina E.P. [The incidence of the adult population of Russia in 2019 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials. Part III]. Moscow: Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya; 2020 (in Russian).

3. Deev I.A., Kobayakova O.S., Starodubov V.I., Os'kov Ju.I., Polikarpov A.V., Shelepova E.A. [Morbidity rate of the entire population of Russia in 2023 with a diagnosis established for the first time in life: statistical materials]. Moscow:



Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya; 2024 (in Russian). <https://doi.org/10.21045/978-5-94116-159-1-2024>

4. Okladnikov S.M., editor. [Demographic Yearbook of Russia. 2023: Statistical Handbook]. Moscow: Rosstat; 2023 (in Russian).

5. Nisar Y. Viral pneumonia: understanding the pathophysiology and therapeutic approaches. *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2024; 11(03):1–2. <https://doi.org/10.18410/jebmh/2024/11/03/129>

6. Limkar A.R., Percopo C.M., Redes J.L., Druey K.M., Rosenberg H.F. Persistent airway hyperresponsiveness following recovery from infection with pneumonia virus of mice. *Viruses* 2021; 13(5):728. <https://doi.org/10.3390/v13050728>

7. Sanchez-Ramirez D.C., Normand K., Zhaoyun Y., Torres-Castro R. Long-term impact of COVID-19: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Biomedicines* 2021; 9(8):900. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080900>

8. Laporte L.R., Chavez A.V.F.G., Ranzani O.T., Caldas J., Passos R.D.H., Ramos J.G.R. Long-term outcomes for epidemic viral pneumonia survivors after discharge from the intensive care unit: a systematic review. *Einstein (Sao Paulo)* 2024; 22(spe1):eRW0352. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2024RW0352](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2024RW0352)

9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2025). Available at: <https://ginasthma.org/>

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

11. Kameneva M.Yu., Chernyak A.V., Aysanov Z.R., Avdeyev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten' N.F., Kalmanova YE.N., Malyavin A.G., Perel'man Yu.M., Prihod'ko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>

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

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

14. Aysanov Z.R., Kalmanova YE.N., Kameneva M.YU., Kiryukhina L.D., Lukina O.F., Naumenko ZH.K., Neklyudova G.V., Perel'man YU.M., Savushkina O.I., Struchkov P.V., Chernyak A.V., Chushkin M.I., Shergina Ye.A. [Recommendations of the Russian Respiratory Society on conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1. from 19.05.2020]. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology* 2020; 30(1):104–107 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-104-107>

15. Wu Q., Zhong L., Li H., Guo J., Li Y., Hou X., Yang F., Xie Y., Li L., Xing Zh. A follow-up study of lung function and chest computed tomography at 6 months after discharge in patients with coronavirus disease 2019. *Can. Res. J.* 2021; 2021:6692409. <https://doi.org/10.1155/2021/6692409>

16. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., Walshaw C., Kemp S., Corrado J., Singh R., Collins T., O'Connor R.J., Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2):1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>

#### Информация об авторах:

**Вера Васильевна Кнышова**, д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: [vfdnz\\_nch@mail.ru](mailto:vfdnz_nch@mail.ru)

**Елена Евгеньевна Минеева**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: [vfdnz@mail.ru](mailto:vfdnz@mail.ru)

#### Author information:

**Vera V. Knyshova**, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: [vfdnz\\_nch@mail.ru](mailto:vfdnz_nch@mail.ru)

**Elena E. Mineeva**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of rehabilitation treatment, doctor of functional diagnostics, pulmonologist, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: [vfdnz@mail.ru](mailto:vfdnz@mail.ru)



---

**Марина Владимировна Антоныук**, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; e-mail: vfdnz@mail.ru

**Marina V. Antonyuk**, MD, PhD (Med.), DSc (Med.), Professor, Head of laboratory of rehabilitation treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz@mail.ru

**Алла Валентиновна Юренко**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории 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; e-mail: vfdnz@mail.ru

**Alla V. Yurenko**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of rehabilitation treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: vfdnz@mail.ru

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

**Elizaveta G. Sheludko**, MD, PhD (Med.), Senior 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 23.10.2025  
Принята к печати 28.11.2025*

*Received October 26, 2025  
Accepted November 28, 2025*

---



УДК 616.24-008.811.6-036.12:616-036.65-037

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-68-74

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ЧАСТЫХ ОБОСТРЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Т.В.Сычева, Ю.М.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Оценить возможности прогнозирования риска частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с использованием показателей функционального состояния кардиореспираторной системы. **Материалы и методы.** В одногодичное проспективное одноцентровое исследование было включено 85 пациентов с обострением ХОБЛ, из которых по результатам наблюдения в течение года были сформированы две группы. В 1 группу вошли пациенты ( $n = 28$ ) с одним обострением или отсутствием обострений за год, во 2 группу – пациенты ( $n = 57$ ) с 2 и более обострениями в течение года, имевшие более выраженные нарушения функции внешнего дыхания и сердечной деятельности. Комплексное клинико-функциональное обследование включало заполнение вопросников CAT, mMRC, КОП-25, исследование функции внешнего дыхания и эхокардиографическое исследование. **Результаты.** По данным дискриминантного анализа были созданы две модели прогнозирования с высокой эффективностью позволяющие выделять пациентов с повышенным риском частых обострений в течение года. В качестве предикторов использовались результаты оценки по вопросникам, показатели внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1 секунду, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50%) и эхокардиографические параметры (толщина межжелудочковой перегородки и смещение трикуспидального кольца в систолу – TAPSE). **Заключение.** Полученные модели могут быть использованы для разработки технологии прогнозирования неблагоприятного течения ХОБЛ с целью обеспечения персонализированного подхода при выборе лечения пациентов с высоким риском развития обострений.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, прогнозирование, частые обострения, функциональные показатели, эхокардиография, межжелудочковая перегородка, TAPSE,  $MOC_{50}$

## PREDICTING THE RISK OF FREQUENT EXACERBATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

T.V.Sycheva, J.M.Perelman

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

**SUMMARY. Aim.** To study the possibility of predicting frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) by assessing parameters of lung function and echocardiographic indices. **Materials and methods.** A one-year prospective single-center study included 85 patients with COPD exacerbations, of whom two groups were formed based on the results of observation during the year. Group 1 included patients ( $n = 28$ ) with one or no exacerbations per year, group 2 included patients ( $n = 57$ ) with two or more exacerbations during the year (frequent exacerbations). It was found that patients in group 2 had more pronounced impairments of lung and cardiac function. A comprehensive clinical and functional examination included the CAT, mMRC, KOP-25 questionnaires, a study of lung function and an echocardiographic examination. **Results.** Based on discriminant analysis data, two highly effective prediction models were developed to identify patients at increased risk of frequent exacerbations over the course of a year. Questionnaire results, respiratory parameters ( $FEV_1$ ,  $FEF_{50}$ ), and echocardiographic parameters (interventricular septal thickness and tricuspid

### Контактная информация

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

### Correspondence should be addressed to

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

### Для цитирования:

Сычёва Т.В., Перельман Ю.М. Прогнозирование риска частых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.68–74. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-68-74

### For citation:

Sycheva T.V., Perelman J.M. Predicting the risk of frequent exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):68–74 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-68-74



annular systolic displacement (TAPSE)) were used as predictors. **Conclusion.** These models can be used to develop a technology for predicting an unfavorable COPD course to ensure a personalized approach when choosing treatment for patients at high risk of exacerbations.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, prediction, frequent exacerbations, functional parameters, echocardiography, interventricular septum, TAPSE,  $FEF_{50}$

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, так же как и в России [1, 2]. Современные рекомендации Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD, 2025) подчеркивают необходимость комплексного подхода к оценке состояния пациентов, включая прогнозирование риска частых обострений [2], которые ухудшают качество жизни, способствуют ускоренному снижению функции легких и увеличивают смертность [3, 4].

Прогнозирование частых обострений позволяет выделить пациентов с повышенным риском ухудшения течения болезни и подобрать адекватный персонализированный подход к их наблюдению и лечению [5]. В ряде исследований предприняты попытки использовать биохимические и функциональные показатели в качестве предикторов обострений ХОБЛ [6, 7]. Müllerová H. et al. [8] продемонстрировали, что риск частых обострений растет с увеличением тяжести ограничения проходимости дыхательных путей (отношение шансов (OR) = 1,2 для умеренного ограничения и OR = 2,4 для очень тяжелого ограничения). В исследовании SPIROMICS исходный уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) был независимым предиктором обострения ХОБЛ даже у лиц без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Ранее нами показано, что обострения ХОБЛ сопровождаются значительными изменениями сердечной деятельности [10]. Однако до настоящего времени не ясно, можно ли с помощью эхокардиографических показателей идентифицировать пациентов с неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Цель настоящего исследования состояла в оценке возможности прогнозирования риска частых обострений у пациентов с ХОБЛ с использованием показателей функционального состояния кардиореспираторной системы.

#### Материалы и методы исследования

В открытое проспективное сравнительное исследование было включено 85 больных ХОБЛ от 52 до 62 лет, среди которых преобладали мужчины (76,6%). Диагноз ХОБЛ выставлялся на основании анамнеза, клинической картины и результатов дополнительных методов обследования. В ходе исследования были установлены следующие контрольные точки: первичная (1) и контрольная (2) – через 9-12 месяцев. По завершении исследования во 2-й точке наблюдения были созданы две группы: в 1 группу вошли 28 пациентов с одним обострением или отсутствием обострений в течение

года наблюдения, во 2 группу – 57 пациентов с 2 и более обострениями ХОБЛ в течение года (частые обострения).

Для оценки выраженности симптомов ХОБЛ и показателей качества жизни использовали вопросник CAT (COPD Assessment Test). Степень одышки оценивали по шкале mMRC (Modified Medical Research Council). Для количественной оценки приверженности лечению использовали вопросник КОП-25 [11]. Функцию внешнего дыхания оценивали методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (hddMedizintechnik AG, Швейцария) с бронхолитической пробой, а также методами бодиплетизмографии на аппарате Power Cube BODY+ (Гансхорн, Германия). Оценку структурно-функционального состояния сердца проводили методом эхокардиографии по общепринятым методикам [12, 13] на аппарате Vivid E9 (GE, США) с использованием секторного датчика M5Sc-D с частотой 1,5-4,6 МГц.

Исследование проводилось с соблюдением требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 24.07.2023) и с одобрения комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №142-д/1 от 20.10.2022). От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Результаты исследования обрабатывались основными методами вариационной статистики с использованием прикладного программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Характеристики исследуемой популяции для выборки с нормальным распределением выражали с использованием среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Для выборок с распределением, отличным от нормального, определяли медиану и интерквартильный размах (Me[Q25;Q75]). Критический уровень значимости при сравнении переменных принимали менее 0,05. Разработку прогнозных моделей осуществляли с использованием пошагового дискриминантного анализа [14].

#### Результаты исследования и их обсуждение

Из всей совокупности исследованных анамнестических и клинико-функциональных параметров нами были выделены те показатели, которые достоверно различались в первичной точке исследования между группами, сформированными в зависимости от наличия и числа обострений ХОБЛ в течение года наблюдения



(табл. 1, 2). Статистически значимые различия были зарегистрированы по вопросам САТ и mMRC и отражали более выраженное влияние ХОБЛ и степень одышки у больных 2 группы. Обращает на себя внимание, что большинство спирометрических параметров были существенно ниже у пациентов 2 группы (табл. 1). Снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), максимальных объемных скоростей выдоха на уровне 50% (МОС<sub>50</sub>) и 75% (МОС<sub>75</sub>) ФЖЕЛ,

а также средней скорости выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>) свидетельствовали о наиболее выраженных нарушениях бронхиальной проходимости в группе больных с частыми обострениями. Пациенты 2 группы при обострении ХОБЛ имели более высокие показатели внутригрудного объема воздуха (ВГО), остаточного объема (ООЛ) и общей емкости легких (ОЕЛ), отражающие повышенный уровень гиперинфляции.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинико-функциональных показателей у больных ХОБЛ (Ме[Q25;Q75])

Параметр	1 группа (n = 28)	2 группа (n = 57)
САТ, баллы	17,5 ± 6,14	21,5 ± 7,2 p < 0,0001
mMRC, баллы	1,79 ± 0,97	2,3 ± 0,92 p < 0,0001
КОП-25, баллы	48,3 ± 14,9	42,9 ± 11,9 p = 0,3338
ФЖЕЛ, % долж	82,0[68,0;95,0]	64,0[52,0;75,0] p < 0,0001
ОФВ <sub>1</sub> , % долж	63,0[54,0;78,0]	39,0[29,0;52,0] p < 0,0001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	63,0[60,0;68,0]	54,0[41,0;62,0] p < 0,0001
МОС <sub>50</sub> , % долж	41,0[17,0;71,0]	14,0[11,0;41,0] p < 0,0001
МОС <sub>75</sub> , % долж	33,0[17,0;52,0]	18,0[13,0;24,0] p < 0,0001
СОС <sub>25-75</sub> , % долж	32,0[19,0;45,0]	14,0[12,0;23,0] p < 0,0001
ВГО, % долж	152,0[146,00;169,00]	160,0[148,00;178,00] p < 0,0001
ООЛ, % долж	171,0[156,00;183,00]	177,0[163,00;186,0] p = 0,0001
ОЕЛ, % долж	130,0[128,00;143,00]	140,0[130,00;147,0] p < 0,0001
ООЛ/ОЕЛ, % долж	153,0[147,00;165,00]	153,0[148,00;163,0] p = 0,0010

По данным эхокардиографии, статистически достоверные различия выявлялись в толщине межжелудочковой перегородки (МЖП), глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS<sub>LV</sub>) и показателях его диастолической дисфункции (Е/А<sub>MV</sub>, Е/е'<sub>MV</sub>) (табл. 2). Среди показателей деятельности правого желудочка (ПЖ) обращают на себя внимание значимые различия,

выявленные для передней стенки ПЖ (ПСПЖ), фракционного изменения площади ПЖ (ФИП ПЖ), движения трикуспидального клапана в систолу (TAPSE), индексов диастолической дисфункции ПЖ (Е/А<sub>TV</sub>, Е/е'<sub>TV</sub>), среднего давления в легочной артерии (срДЛА), индексированного объема правого предсердия (ИОПП) (табл. 2).



Таблица 2

Сравнительная характеристика эхокардиографических показателей у больных ХОБЛ (Ме[Q25;Q75])

Параметр	1 группа (n = 28)	2 группа (n = 57)
МЖП, мм	12,00[11,00;13,00]	13,00[12,00;14,00] p = 0,0370
GLS <sub>LV</sub> %	-18,00[-16,00;-19,00]	-15,00[-14,00;-17,90] p = 0,0044
E/AMV	1,0[0,75;1,02]	0,80[0,65;1,1] p = 0,0174
E/e' <sub>MV</sub>	13,00[9,00;15,00]	15,00 [11,00;16,00] p = 0,0001
ПСПЖ, мм	6,0[6,0;6,0]	6,0[6,0;7,0] p < 0,0001
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	24,0[22,0;26,0]	26,0[24,0;28,0] p < 0,0001
TAPSE, мм	22,0[21,0;24,0]	22,0[18,0;23,0] p = 0,0151
ФИП ПЖ, %	34,0[26,0;37,0]	27,0[25,0;32,0] p<0,0001
S' <sub>TV</sub> , см/сек	13,0[10,0;14,0]	11,0[10,0;13,00] p < 0,0002
срДЛА, мм рт. ст.	29,0[25,0;31,0]	27,0[27,0;31,0] p = 0,0001
E/A <sub>TV</sub>	1,70[1,30;2,00]	1,0[0,80;1,30] p < 0,0001
E/e' <sub>TV</sub>	8,00[6,00;9,00]	8,00[7,00;9,00] p = 0,0257

Таким образом, полученные результаты демонстрировали существенную дифференциацию клинико-функциональных и эхокардиографических показателей у пациентов обследованных групп. По данным дискриминантного анализа наиболее высокой дискриминационной способностью обладали такие параметры как mMRC, ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>50</sub>, МЖП и TAPSE. Они представляют ценность при оценке степени нарушений внешнего дыхания и сердечной деятельности при обострении ХОБЛ, что подтверждает возможность их использования для прогноза течения заболевания. С учетом полученных данных, с использованием дискриминантного анализа были предложены модели прогнозирования рисков частых обострений ХОБЛ у пациентов при текущем обострении болезни. В первой модели для расчета дискриминантной функции в качестве значимых предикторов использованы ОФВ<sub>1</sub> (% долж.), mMRC (баллы) и КОП-25 (баллы). С целью классификации пациентов построено следующее дискриминантное уравнение:

$$D = 17,15 + 0,61 \times \text{ОФВ}_1 - 0,65 \times \text{mMRC} + 0,12 \times \text{КОП-25} \quad (1)$$

Пороговое значение дискриминантной функции (D) было равно 50,0. При  $D \geq 50,0$  прогнозируется низкий

риск обострений, при  $D < 50,0$  – высокий риск обострений.

Проверка работоспособности уравнения (1) проводилась на экзаменационной выборке. Чувствительность модели подтверждалась статистическими показателями: критерий Уилкса составил 0,43,  $\chi^2=19,65$  ( $p < 0,05$ ). Специфичность определялась на основе распределения групп. Прогностическая ценность была подтверждена высоким правдоподобием модели (88,8%). Модель клинически значима при тяжелом течении заболевания (низкий ОФВ<sub>1</sub>+тяжелая одышка), поскольку даже значительная приверженность к лечению не может полностью исключить высокий риск обострений.

Использование во второй модели эхокардиографических показателей сердечной деятельности при обострении ХОБЛ позволило повысить точность прогноза течения болезни. В качестве значимых предикторов использованы показатели МЖП (мм), TAPSE (мм) и спирометрический показатель МОС<sub>50</sub> (% долж.). Построено следующее дискриминантное уравнение:

$$D = -226,435 - 0,6538 \times \text{МЖП} - 0,5677 \times \text{TAPSE} + 0,7107 \times \text{МОС}_{50} \quad (2)$$



При  $D < -207,25$  прогнозируется высокая вероятность обострений. При  $D \geq -207,25$  – низкая вероятность обострений. Статистические характеристики модели: лямбда Уилкса составляет 0,74,  $\chi^2 = 13,3$  ( $p = 0,0012$ ). Коэффициент правдоподобия модели равен 95%.

Полученные данные свидетельствовали о том, что наличие и степень нарушений сердечной деятельности при текущем обострении ХОБЛ имеют важное значение в формировании особенностей течения заболевания и могут быть использованы для прогнозирования риска частых обострений. Очевидно, что коррекция данных нарушений может улучшить прогноз течения болезни.

Таким образом, предложенные модели позволяют эффективно оценить вероятность возникновения частых обострений ХОБЛ. Их использование поможет клиницистам применять персонализированный подход к лечению, направленный на недопустимость частых обострений и профилактику кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных, что, в свою очередь, может значительно улучшить клинические исходы и повысить качество жизни пациентов. Полученные правила прогноза частых обострений у больных ХОБЛ могут служить вспомогательным инструментом для определения группы риска неблагоприятного течения болезни с частыми обострениями и обосновывать необходимость тщательного мониторинга или коррекции лечебной тактики. Использование дискриминантных функций повышает точность оценки риска обострений и способствует более дифференцирован-

ному подходу к управлению больными, исходя из их индивидуальных характеристик.

### Выводы

1. Полученные дискриминантные модели позволяют определить прогноз частых обострений в течение года у пациентов с ХОБЛ, что важно при формировании стратегий мониторинга и профилактики заболеваний для реализации персонализированного подхода к управлению заболеванием и планирования клинического наблюдения.

2. В качестве факторов наибольшей значимости для прогнозирования риска частых обострений у пациентов с ХОБЛ выделены исходные значения функции внешнего дыхания ( $ОФВ_1$ ,  $МОС_{50}$ ), эхокардиографические показатели (МЖП, ТAPSE) и данные вопросников (mMRC, КОП-25), отражающие степень выраженности одышки и приверженность к лечению. Эти данные могут служить основой для разработки стратегий вторичной профилактики и индивидуальной терапии.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Респираторная медицина: руководство: в 5 т. / под ред. А.Г. Чучалина. 3-е изд., доп. и перераб. М.: Пульмо-Медиа, 2024. Т. 2. 734 с.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2025 Report. URL: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
3. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact // *Respirology*. 2021. Vol.26, №6. P.532–551. <https://doi.org/10.1111/resp.14041>
4. Hoge S.P., Tudorache E., Fildan A.P., Fira-Mladinescu O., Marc M., Oancea C. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // *Clin. Respir. J.* 2020. Vol.14, №3. P.183–197. <https://doi.org/10.1111/crj.13129>
5. Zhang J., Chen F., Wang Y., Chen Y. Early detection and prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2023. Vol.1, №2. P.102–107. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.04.004>
6. Koç Ç., Şahin F. What are the most effective factors in determining future exacerbations, morbidity weight, and mortality in patients with COPD attack? // *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol.58, №2. Article number:163. <https://doi.org/10.3390/medicina58020163>
7. Yin S., Xu K., Wu S., Liu H., Ding Z. Predictive value of serum interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin for the risk of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Front. Med. (Lausanne)*. 2025. Vol.12. Article number:1592734. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1592734>
8. Müllerová H., Shukla A., Hawkins A., Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: A retrospective observational cohort study // *BMJ Open*. 2014. Vol.4, №12. Article number:e006171. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006171>
9. Labaki W.W., Xia M., Murray S., Curtis J.L., Barr R.G., Bhatt S.P., Bleecker E.R., Hansel N.N., Cooper C.B., Dransfield M.T., Wells J.M., Hoffman E.A., Kanner R.E., Paine R. 3rd, Ortega V.E., Peters S.P., Krishnan J.A., Bowler R.P., Couper D.J., Woodruff P.G., Martinez F.J., Martinez C.H., Han M.K. NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation



risk: Analysis of the SPIROMICS cohort // *Respir. Med.* 2018. Vol.140. P.87–93. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.005>

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

11. Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25) // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т.27, №1. С.74–78.

12. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F.3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016. Vol.29, №4. P.277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.

13. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010. Vol.23, №7. P.685–713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>

14. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Методологические подходы к разработке технологий прогнозирования в пульмонологии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2006. Вып.22. С.20–23. EDN:HSMCWX.

## REFERENCES

1. Chuchalin A.G., editor. [Respiratory medicine: a manual (Vol.2)]. Moscow: PulmoMedia; 2024 (in Russian).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
3. MacLeod M., Papi A., Contoli M., Beghé B., Celli B.R., Wedzicha J.A., Fabbri L.M. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology* 2021; 26(6):532–551. <https://doi.org/10.1111/resp.14041>
4. Hoge S.P., Tudorache E., Fildan A.P., Fira-Mladinescu O., Marc M., Oancea C. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin. Respir. J.* 2020; 14(3):183–197. <https://doi.org/10.1111/crj.13129>
5. Zhang J., Chen F., Wang Y., Chen Y. Early detection and prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2023; 1(2):102–107. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2023.04.004>
6. Koç Ç., Şahin F. What are the most effective factors in determining future exacerbations, morbidity weight, and mortality in patients with COPD attack? *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(2):163. <https://doi.org/10.3390/medicina58020163>
7. Yin S., Xu K., Wu S., Liu H., Ding Z. Predictive value of serum interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin for the risk of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Front. Med. (Lausanne)* 2025; 12:1592734. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1592734>
8. Müllerová H., Shukla A., Hawkins A., Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: A retrospective observational cohort study. *BMJ Open* 2014; 4(12):e006171. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006171>
9. Labaki W.W., Xia M., Murray S., Curtis J.L., Barr R.G., Bhatt S.P., Bleecker E.R., Hansel N.N., Cooper C.B., Dransfield M.T., Wells J.M., Hoffman E.A., Kanner R.E., Paine R.3rd, Ortega V.E., Peters S.P., Krishnan J.A., Bowler R.P., Couper D.J., Woodruff P.G., Martinez F.J., Martinez C.H., Han M.K. NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation risk: Analysis of the SPIROMICS cohort. *Respir. Med.* 2018; 140:87–93. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.06.005>
10. Sychova T.V., Perelman J.M. [Echocardiographic characteristics of cardiac function in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; 95:26–39 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-95-26-39>
11. Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. [Russian universal questionnaire for quantitative assessment of adherence to treatment (COP-25)]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy* 2018; 27(1):74–78 (in Russian).
12. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F.3rd, Dokainish H., Edvardsen T., Flachskampf F.A., Gillebert T.C., Klein A.L., Lancellotti P., Marino P., Oh J.K., Popescu B.A., Waggoner A.D. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29(4):277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
13. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American So-



ciety of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23(7):685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>

14. Kolosov V.P., Perelman J.M., Ulyanychev N.V. [Methodological approaches to the development of forecasting technologies in pulmonology]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniyâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2006; 22:20–23 (in Russian).

---

**Информация об авторах:**

**Татьяна Васильевна Сычёва**, врач ультразвуковой диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: sycheva007@mail.ru

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

---

**Author information:**

**Tatyana V. Sycheva**, Ultrasonographer, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: sycheva007@mail.ru

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

---

Поступила 22.10.2025  
Принята к печати 28.11.2025

---

Received October 22, 2025  
Accepted November 28, 2025



УДК 616.248-002-036.17-0.2

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-75-85

## ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

А.Ю.Крапошина<sup>1,2</sup>, И.В.Демко<sup>1,2</sup>, Е.А.Собко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное 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

<sup>2</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Оценить особенности воспаления при тяжелой бронхиальной астме в реальной клинической практике на примере г. Красноярск. **Материалы и методы.** Обследовано 80 человек с диагнозом тяжелая бронхиальная астма (ТБА). До включения в исследование все пациенты регулярно получали базисную терапию, соответствующую 4-5 ступени по федеральным клиническим рекомендациям. Все пациенты имели неконтролируемое течение астмы. Общеклиническое обследование заключалось в интервьюировании больного, физикальном осмотре, работе с амбулаторными картами и выписками из стационара. Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) измеряли на аппарате общей плетизмографии («Erich Eger», Германия). Определение общего IgE, интерлейкина (IL)-5, IL-4, IL-10, IL-9, IL-13, трансформирующего фактора  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), периостина, катепсина S и дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) в периферической крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) выполнялось на портативном анализаторе NObreath фирмы Bedfont Scientific Limited. **Результаты.** Распространенность фиксированной обструкции дыхательных путей (ФОДП) составила 58% среди пациентов с тяжелой бронхиальной астмой. При оценке маркеров Т2 воспаления было обнаружено, что 1 маркер регистрировался у 15 (18,7%) пациентов, 2 маркера – у 34 (42,5%), 3 маркера – у 31 (38,7%) больного. У трети пациентов тяжелой бронхиальной астмой регистрировалось повышение уровней трех маркеров. Это сопровождалось более высокими содержаниями эозинофилов и общего IgE в периферической крови, а также FeNO, но при этом не отмечалось более высоких уровней цитокинов. Обнаружено повышение концентрации Т2-зависимых цитокинов — IL-4, IL-5, IL-13, а также катепсина S, периостина и TGF- $\beta$  в сравнении с показателями условно здоровых лиц. Отмечено значимое повышение уровня периостина в плазме периферической крови у пациентов тяжелой астмой с ФОДП в сравнении, как с показателями пациентов без ФОДП, так и условно здоровыми людьми ( $p = 0,034$ ). Результаты корреляционного анализа продемонстрировали наличие взаимосвязи умеренной силы между содержанием катепсина S, TGF- $\beta$  и DPP-4 с Т2-зависимыми цитокинами. Кроме того, отмечено, что катепсин S, TGF- $\beta$ , DPP-4 и периостин взаимосвязаны между собой и показателями ФВД. **Заключение.** При вовлечении в воспалительный процесс 3 сигнальных путей отмечается значительное повышение уровней FeNO, эозинофилов и общего IgE в периферической крови. Выявлено значимое повышение уровня периостина в плазме периферической крови у пациентов ТБА с ФОДП, что может свидетельствовать о его роли в развитии Т2 воспаления и ремоделирования ДП.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, тяжелая астма, Т2 воспаление, периостин, цитокины.

## FEATURES OF INFLAMMATION IN SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

A.Yu.Kraposhina<sup>1,2</sup>, I.V.Demko<sup>1,2</sup>, E.A.Sobko<sup>1,2</sup>

### Контактная информация

Ангелина Юрьевна Крапошина, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

### Correspondence should be addressed to

Angelina Yu. Kraposhina, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Professor V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, 1 Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation. E-mail: angelina-maria@inbox.ru

### Для цитирования:

Крапошина А.Ю., Демко И.В., Собко Е.А. Особенности воспаления при тяжелой бронхиальной астме. 2025. Вып.98. С.75–85. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-75-85

### For citation:

Kraposhina A.Yu., Demko I.V., Sobko E.A. Features of inflammation in severe bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):75–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-75-85



<sup>1</sup>Federal 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

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

**SUMMARY. Aim.** To evaluate the characteristics of inflammation in severe bronchial asthma in real-world clinical practice, using the city of Krasnoyarsk as an example. **Materials and methods.** Eighty patients diagnosed with severe bronchial asthma were examined. Prior to enrollment, all patients had been receiving standard maintenance therapy corresponding to steps 4–5 according to the Russian federal clinical guidelines and exhibited uncontrolled asthma. The general clinical assessment included patient interviews, physical examination, and review of outpatient medical records and hospital discharge summaries. Pulmonary function tests were performed using a whole-body plethysmograph (Erich Eger, Germany). Serum levels of total IgE, interleukins (IL)-5, IL-4, IL-10, IL-9, IL-13, transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), periostin, cathepsin S, and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) were measured by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) was assessed using the portable analyzer «NObreath» (Bedfont Scientific Limited, UK). **Results.** Fixed airflow obstruction (FAO) was present in 58% of patients with severe bronchial asthma. Evaluation of T2 inflammation biomarkers revealed that one marker was elevated in 15 (18.7%) patients, two markers in 34 (42.5%), and three markers in 31 (38.7%) patients. In one-third of patients with severe asthma, three T2 biomarkers were simultaneously elevated, which was associated with significantly higher peripheral blood eosinophil counts, total IgE levels, and FeNO values—although no corresponding increase in cytokine levels was observed. Compared to healthy controls, patients with severe asthma demonstrated significantly elevated concentrations of T2-associated cytokines (IL-4, IL-5, IL-13), as well as cathepsin S, periostin, and TGF- $\beta$ . Notably, plasma periostin levels were significantly higher in patients with severe asthma and FAO compared to both those without FAO and healthy controls ( $p = 0.034$ ). Correlation analysis revealed moderate-strength associations between cathepsin S, TGF- $\beta$ , and DPP-4 levels and T2 cytokines. Furthermore, cathepsin S, TGF- $\beta$ , DPP-4, and periostin were interrelated and correlated with lung function parameters. **Conclusion.** Activation of three T2 inflammatory signaling pathways is associated with markedly elevated FeNO, blood eosinophils, and total IgE. A significant increase in plasma periostin levels in patients with severe asthma and fixed airflow obstruction suggests its potential role in T2 inflammation and airway remodeling.

*Key words:* bronchial asthma, severe asthma, T2 inflammation, periostin, cytokines.

Бронхиальная астма (БА) является наиболее распространенным хроническим заболеванием респираторной системы. Астмой страдают 6-12% населения в развитых странах, что составляет примерно 320 миллионов человек во всем мире [1]. Это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей (ДП), переменным ограничением воздушного потока, гиперсекрецией слизи и гиперреактивностью гладкой мускулатуры бронхов, с разной выраженностью симптомов [2]. Преимущественно БА протекает в легкой форме, однако большая часть расходов здравоохранения приходится на трудную для лечения или тяжелую астму [3]. Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) связана с повышенным риском обострений и госпитализаций, снижением функции легких, фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП) и значительной заболеваемостью и смертностью [2]. Тяжелая астма, которой страдают примерно 3-10% всех пациентов, определяется, как БА, при которой для поддержания контроля требуются высокие дозы ингаляционных кортикостероидов в сочетании со вторым препаратом для контроля и/или пероральными кортикостероидами или которая остаётся неконтролируемой, несмотря на такую терапию [4, 5].

Глюкокортикостероиды на протяжении многих лет были основой лечения БА, но они не позволяли достичь полного контроля над заболеванием [6]. За по-

следние десятилетия знания о патофизиологических изменениях, лежащих в основе БА, значительно расширились, что позволило охарактеризовать фенотипы и эндотипы заболевания, а также разработать и внедрить таргетные биологические методы лечения [4, 7]. В настоящее время цели лечения по-прежнему направлены на контроль симптомов и снижение риска обострений, госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи в будущем, поддержание нормального уровня качества жизни [7].

На сегодняшний день показано, что БА гетерогенна не только по фенотипу, но и по иммунопатогенезу. Доказано наличие 2-х механизмов воспаления при БА: с высоким уровнем Т2 ответа и с низким уровнем Т2 ответа. БА с высоким уровнем Т2 сопровождается повышенным содержанием эозинофилов в крови и уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Основными Т2-цитокинами, участвующими в развитии воспаления, являются интерлейкин (IL)-4, IL-5 и IL-13 [2, 8]. IL-4 играет ключевую роль в дифференцировке Т-хелперов CD4 и в изотипическом переключении иммуноглобулина Е (IgE) в В-лимфоцитах. IL-5 является ключевым цитокином для дифференцировки, мобилизации и выживания эозинофилов. IL-13 важен для сокращения гладкомышечных клеток, а также для выработки слизи. Кроме того, Т2-воспаление может ухудшать течение бронхиальной астмы, усиливая клинические проявления (приступы удушья, свистящее



дыхание и др.) и может быть связано с ремоделированием дыхательных путей и образованием слизистых пробок [9].

Ремоделирование ДП – процесс структурных изменений стенок бронхов, включающий в себя повреждение эпителия, субэпителиальный фиброз, ангиогенез, гипертрофию и пролиферацию фибробластов и миоцитов, а также увеличение количества гладкомышечных клеток в ДП [10, 11]. Периостин, катепсин S и дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) представляют собой белки, индуцируемые цитокинами 2 типа (IL-4 и IL-13), и демонстрируют повышенную экспрессию при астме и заболеваниях с воспалением 2 типа [12]. Катепсин S способен регулировать передачу сигналов трансформирующего фактора  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который, в свою очередь, индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход, лежащий в основе ремоделирования ДП [13-15].

Астму 2-го типа можно легко выявить, однако стандартизированные измерения биомаркеров у пациентов с ТБА в настоящее время описаны недостаточно. Каждый клинически подтвержденный параметр, такой как количество эозинофилов в крови, FeNO и содержание общего IgE в сыворотке крови можно регулярно использовать в клинических условиях для выявления Т2 БА и прогнозирования реакции на конкретные методы лечения. Однако данные маркеры имеют различные пороговые значения, и отсутствуют стандартизированные значения их комбинаций. Учитывая, что изменчивость и стабильность этих маркеров воспаления не изучены в полной мере, сложно точно определить взаимосвязь между клиническим улучшением и их изменениями после генно-инженерной биологической терапии [16].

Цель исследования – оценить особенности воспаления при тяжелой бронхиальной астме на примере г. Красноярска.

#### Материалы и методы исследования

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России (№110/2021 от 24 декабря 2021 г.). Все пациенты до начала выполнения первых процедур собственноручно подписали информированное согласие на проведение исследования. Набор пациентов проводился на базе отделения аллергологии в КГБУЗ ККБ (г. Красноярск). Диагноз и степень тяжести заболевания устанавливались в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства Здравоохранения Российской Федерации 2021 г.

Было обследовано 80 человек с диагнозом ТБА, из них женщин – 67(84%), мужчин – 13(16%), медиана возраста составила 56[43;62] лет, медиана возраста постановки диагноза 39[26,2;47,2] лет. Все пациенты были мотивированы на регулярный прием базисных препаратов, рекомендованных лечащим врачом, демонстрировали правильную технику ингаляции, исклю-

чили контакт с триггерными факторами, получали терапию по сопутствующим заболеваниям. Несмотря на это, по результатам опросника Asthma Control Test (ACT) было определено, что все пациенты имели неконтролируемое течение БА, и медиана суммарной оценки по шкале ACT составила 10[7;14] баллов.

Критерии включения в исследование: подписанное добровольное информированное согласие; наличие диагноза БА, минимум за 1 год до исследования; ТБА по данным медицинской документации; объем базисной терапии, соответствующий 4-5 ступени; возраст 18 лет и старше; вне обострения. Критерии невключения: БА легкой и средней тяжести; возраст менее 18 лет; обострение заболевания; беременность или грудное вскармливание; признаки острой респираторной вирусной инфекции; тяжелые неконтролируемые соматические заболевания; паразитарная инвазия в течение 1 года. Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании.

В группу сравнения вошли 25 условно здоровых лиц, среди них женщин – 20(80%), мужчин – 5(20%), медиана возраста – 56[53;58] лет. Для отбора группы сравнения использовали следующие критерии: наследственность, неотягощенная по БА и другим аллергическим заболеваниям; отрицательный аллергологический анамнез; отсутствие тяжелых хронических заболеваний; отсутствие признаков острых заболеваний в течение месяца.

Общеклиническое обследование заключалось в интервьюировании больного, физикальном осмотре, работе с амбулаторными картами и выписками из стационара. Оценка уровня контроля БА проводилась с применением опросника АСТ-тест (оценивает состояние пациента в течение последних 4 недель). Параметры функции внешнего дыхания (ФВД) измеряли на аппарате общей плетизмографии («Erich Eger», Германия): объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ до пробы и после пробы с бронхолитиком. Фиксированная обструкция дыхательных путей, определяемая как отношение ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ < 70%, оценивалась после адекватной бронходилатации (400 мкг салбутамола), при отсутствии или исключении диагноза хроническая обструктивная болезнь легких в течение 12 месяцев до включения в исследование [17].

У всех пациентов количество эозинофилов определяли путем проведения клинического анализа крови с помощью гематологического анализатора фирмы-производителя Sysmex Corporation (Япония). Определение цитокинов IL-5, IL-4, IL-10, IL-9, IL-13, TGF- $\beta$ , периостина, катепсина S и DPP-4 в периферической крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) посредством наборов фирмы (Cloud-CloneCorp., США). Единица измерения – пг/мл. Определение содержания общего IgE осуществляли методом ИФА с использованием наборов фирмы «Век-



тор-Бест» – IgE общий-ИФА-БЕСТ (Россия). Все исследования выполнялись согласно протоколам фирм производителей наборов реагентов.

Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) выполнялось на портативном анализаторе окиси азота в выдыхаемом воздухе NObreath фирмы Bedfont Scientific Limited (Великобритания). Маркером Т2-воспаления является повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе более 20 ppb (GINA, 2020).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программ StatSoft Statistica 10.0, IBM SPSS Statistics 17.0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей. Проверка нормальности распределения переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Все количественные переменные не подчинялись нормальному закону распределения. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [Q1; Q3], где Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню количественного признака использовался критерий Манна-Уитни. Качественные признаки оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Для анализа корреляции между исследуемыми признаками применялся коэффициент корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи между признаками оценивалась по коэффициенту Rs и признавалась статистически значимой при  $p < 0,05$ . Интерпретация значений коэффициента: более 0,9 (или -0,9) – очень высокая положительная (отрицательная) сила корреляционной взаимосвязи, от 0,7 до 0,9 (или от -0,7 до -0,9) – высокая положительная (отрицательная), от 0,5 до 0,7 (или от -0,5 до -0,7) – заметная положительная (отрицательная), от 0,3 до 0,5 (или от -0,3 до -0,5) – умеренная положительная (отрицательная) корреляция, менее 0,3 (или от 0,0 до -0,3) – слабая сила корреляционной взаимосвязи.

#### Результаты исследования и их обсуждение

У 59 (74%) пациентов с ТБА регистрировалась аллергическая БА (АБА), в то время как у 21 (26%) больного была диагностирована БА неаллергического генеза (НАБА). Пациенты АБА характеризовались наличием поливалентной сенсибилизации по данным амбулаторных карт и выписок из стационара. Сенсибилизация к одному аллергену выявлялась реже, преимущественно к аллергену домашней пыли у 12 (20,3%) больных БА. Сочетанная сенсибилизация к бытовому, эпидермальному и пыльцевым аллергенам была обнаружена у 13 (22%) больных. Отягощенная наследственность по атопии и БА регистрировалась только среди пациентов имеющих аллергическую форму заболевания и была отмечена у 12 (20,3%) больных. Частота коморбидной патологии у больных ТБА была довольно высока. Чаще выявлялась патология верхних

дыхательных путей, которая была представлена в основном аллергическим ринитом различной степени тяжести (у 38 (64,4%) больных). Патология сердца и сосудов (артериальная гипертензия) регистрировалась у 43 (53,7%) человек. До включения в исследование все пациенты регулярно получали базисную терапию, соответствующую 4-5 ступени по федеральным клиническим рекомендациям 2021 года. Пациенты отмечали ежедневные дневные и ночные симптомы астмы, применяли ситуационно  $\beta_2$ -агонисты короткого действия с частотой 6[4; 8] раз/сутки. Показатели функции легких у пациентов с ТБА были снижены (табл. 1). Распространенность ФОДП составила 58%.

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания в общей группе больных тяжелой бронхиальной астмой по данным спирометрии с бронходилатационным тестом (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>])

Показатель	ТБА (n=80)
ФЖЕЛ до пробы, % долж.	91,1[80,6; 103,5]
ОФВ <sub>1</sub> до пробы, % долж.	69,4[55,9; 87,2]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ до пробы, %	64,2[56,0; 70,0]
ФЖЕЛ после пробы, % долж.	103,0[90,0; 111,0]
ОФВ <sub>1</sub> после пробы, % долж.	82,5[66,4; 96,0]
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ после пробы, %	68,3[63,0; 74,1]

Далее пациенты были разделены на две группы: в 1-ю были включены 44(55%) больных ТБА с ФОДП из них женщин – 34(77,3%), мужчин – 10(22,7%), медиана возраста составила 56,5[43,0; 64,0] лет, медиана давности заболевания – 21[13,8; 28,5] год; во 2-ю вошли 36(45%) человек с ТБА без ФОДП, среди них женщин – 33(91,7%), мужчин – 3(8,3%), медиана возраста – 55,5[43,5; 60,0] лет, медиана давности заболевания – 12,0[9,0; 24,3] лет. Группы были сопоставимы по полу, давности заболевания, возрасту. На момент начала исследования все пациенты были некурящие. Курение табака в анамнезе установлено у 7(15,9%) пациентов с БА и ФОДП (стаж курения составил 10,0[7,5; 15,0] лет, индекс пачко-лет (ИПЛ) – 10,0[7,5; 10,0]), не курили до включения в исследования в течение 7,0[1,5; 11,0] лет. Курение в анамнезе установлено у 3(8,3%) пациентов с БА без ФОДП, стаж курения – 9,0[7,5; 9,5] лет, ИПЛ составил 5[4; 7], не курили до включения в исследования в течение 3[2; 6] лет.

Наличие хотя бы одного маркера Т2 воспаления было обнаружено у всех больных, принимающих участие в исследовании. В клинических условиях в качестве маркеров Т2 воспаления использовались: содержание FeNO  $\geq 20$  ppb, уровень эозинофилов периферической крови  $\geq 150$  клеток/мкл и общего IgE в периферической крови  $\geq 75$  МЕ/мл. Среди пациентов с ТБА аллергическая астма (в основе которой лежит Т2



воспаление), регистрировалась у 59 (74%) человек. Кроме того, у 73 (91,2%) пациентов с ТБА отмечалось повышение количества эозинофилов периферической крови  $\geq 150$  клеток/мкл, уровня FeNO в выдыхаемом воздухе  $\geq 20$  ppb – у 38 (47,5%) больных, общего IgE в периферической крови  $\geq 75$  МЕ/мл – у 65 (81,2%) человек. Различий в уровне эозинофилов периферической крови и содержании FeNO между группами больных ТБА в зависимости от наличия ФОДП не было установлено.

Было обнаружено увеличение концентрации T2-зависимых цитокинов – IL-4, IL-5 и IL-13 в сравнении с показателями условно здоровых лиц (табл. 2). При исследовании уровня периостина было выявлено его повышение относительно уровней в группе сравнения ( $p = 0,007$ ). Обнаружено, что содержание катепсина S и TGF- $\beta$  в периферической крови больных ТБА достоверно превышало показатели группы условно здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2

Содержание цитокинов, периостина, трансформирующего фактора  $\beta$ , катепсина S и DPP-4 в периферической крови больных тяжелой бронхиальной астмой (Me [Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])

Показатель	Группа больных ТБА (n = 80)	Группа сравнения (n = 25)	Уровень значимости, p
IL-4, пг/мл	23,7[17,0;45,7]	18,0[15,1;21,0]	p = 0,024
IL-5, пг/мл	4,6[2,6;14,7]	2,9[1,5;3,8]	p = 0,007
IL-9, пг/мл	77,9[27,1;126,8]	94,5[71,7;129,4]	p = 0,173
IL-10, пг/мл	3,9[3,0;6,2]	4,4[3,3;7,4]	p = 0,314
IL-13, пг/мл	16,3[9,7;66,6]	9,9[8,0;12,9]	p = 0,003
периостин, нг/мл	2432,0[1245,0;5845,0]	1937,5[860,5;2344,0]	p = 0,007
катепсин S, нг/мл	10,1[3,6;15,3]	2,5[1,5;3,7]	p < 0,001
TGF- $\beta$ , пг/мл	319,5[25,3;1474,3]	49,8[21,3;99,9]	p = 0,007
DPP-4, пг/мл	336,6[283,8;384,5]	369,0[332,7;385,5]	p = 0,190

Примечание: здесь и в табл. 5: оценка различий между группами выполнялась с использованием критерия Манна-Уитни.

Не было выявлено различий в содержании катепсина S, TGF- $\beta$  и DPP-4 в периферической крови больных в зависимости от наличия у них ФОДП. Однако, отмечалось значимое повышение уровня периостина в плазме периферической крови у пациентов ТБА с ФОДП (2918,7[1679;10302,5]) в сравнении как с показателями пациентов без ФОДП (2011,5[1194,5;3795]), так и с условно здоровыми людьми (1937,5[860,5;2344]) ( $p = 0,034$  и  $0,001$ , соответ-

ственно).

Результаты корреляционного анализа (рис. 1) продемонстрировали наличие заметной и умеренной силы взаимосвязи между содержанием катепсина S, TGF- $\beta$  и DPP-4 с T2 цитокинами (IL-4, IL-5 и IL-13). Кроме того, было отмечено, что катепсин S, TGF- $\beta$ , DPP-4 и периостин взаимосвязаны между собой и показателями ФВД у пациентов с ТБА (табл. 3).

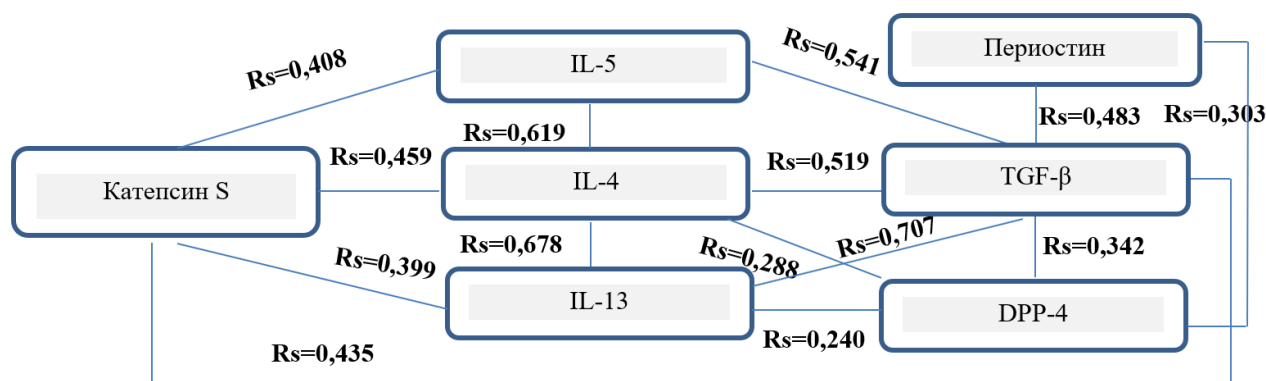


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между содержанием катепсина S, TGF- $\beta$ , DPP-4, периостина с T2 цитокинами (IL-4, IL-5, IL-13) ( $p < 0,05$ ) у больных тяжелой бронхиальной астмой.



Как уже упоминалось ранее, IL-4, IL-5 и IL-13 являются ключевыми цитокинами Т2-иммунного ответа и эозинофильного воспаления. Данные цитокины индуцируют синтез таких белков, как периостин, катепсин S и DPP-4, тем самым повышая их экспрессию при БА [18, 19]. Катепсин S способен регулировать пере-

дачу сигналов TGF- $\beta$ , который, в свою очередь способствует хемотаксису эозинофилов, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и нейтрофилов, что индуцирует пролиферацию легочных фибробластов и подавляет апоптоз эозинофилов при БА и приводит к ремоделированию ДП [20].

Таблица 3

**Взаимосвязи между клинико-функциональными параметрами и иммунологическими маркерами в группе больных тяжелой бронхиальной астмой**

Показатель 1	Показатель 2	Rs	Уровень значимости, p
ФЖЕЛ, % долж	IL-4, пг/мл	-0,228	0,044
ОФВ <sub>1</sub> , % долж	катепсин S, нг/мл	-0,221	0,048
	общий IgE, МЕ/мл	-0,518	0,047
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	периостин, нг/мл	-0,539	0,038
	катепсин S, нг/мл	-0,359	0,037
количество госпитализаций	катепсин S, нг/мл	0,235	0,035
	периостин, нг/мл	0,240	0,033
количество дневных приступов удушья	DPP-4, пг/мл	0,322	0,003
потребность в $\beta$ 2-агонистах	DPP-4, пг/мл	0,268	0,016

При оценке взаимосвязи показателей ФВД, клинических параметров с маркерами воспаления были выявлены значимые умеренные отрицательные корреляции между уровнем катепсина S, периостина и общего IgE с параметрами ФВД, а также слабые положительные корреляции между содержанием катепсина S, DPP-4, периостина и клиническими проявлениями заболевания (табл. 3).

Воспаление 2-го типа является важным механизмом развития заболевания у пациентов с БА, у которых наблюдается эндотип астмы с высоким уровнем Т2 [21]. Биомаркеры на основе анализа крови, такие как количество эозинофилов и уровень периостина в периферической крови, показывают хорошие результаты в выявлении пациентов с эндотипом БА с высоким уровнем Т2 [21].

Периостин – матриксный белок, который активно участвует в воспалении ДП 2-го типа (эозинофильном) и ремоделировании ДП при астме, вызывая фиброз, регенерацию и восстановление [22]. Его экспрессия в специфическом для ткани контексте регулируется несколькими белками, в том числе TGF- $\beta$ , костными морфогенетическими белками (BMP) 2 и 4, различными интерлейкинами (3, 4, 6 и 13), активацией рецептора эпидермального фактора роста 3 (erbB3) с участием нейрегулинов (NRG), фактором роста эндотелия сосудов, витамином К и другими. Периостин обычно экспрессируется в фибробластах и действует на

эпителиальные клетки, а также на фибробласты с участием интегрина и передачи сигналов NF- $\kappa$ B [23]. Сообщалось также о прямой коммуникации между периостином и иммунными клетками [24]. В нашем исследовании было продемонстрировано, что содержание периостина повышается у пациентов ТБА с ФОДП. А наличие корреляционных взаимосвязей между цитокинами Т2 профиля, катепсином S, TGF- $\beta$ , DPP-4 и периостином, по нашему мнению, может свидетельствовать об их участии в поддержании воспалительного процесса при ТБА.

При оценке маркеров Т2 воспаления было обнаружено, что 1 маркер регистрировался у 15 (18,7%) пациентов, и преимущественно это был уровень эозинофилов периферической крови  $\geq 150$  клеток/мкл; 2 маркера – у 34 (42,5%) человек, где чаще встречалась комбинация эозинофилов периферической крови ( $\geq 150$  клеток/мкл) и общего IgE ( $\geq 75$  МЕ/мл); наличие 3 маркеров было определено у 31 (38,7%) больного ТБА (табл. 4).

В настоящем исследовании было показано, что у трети пациентов с ТБА регистрировалось повышение уровней трех маркеров. Это сопровождалось более высокими содержаниями эозинофилов и общего IgE в периферической крови, а также оксида азота в выдыхаемом воздухе (табл. 5), но при этом не отмечалось более высоких уровней цитокинов.



Таблица 4

Маркеры Т2-эндотипа у больных тяжелой бронхиальной астмой (Абс(%))

Количество маркеров Т2 воспаления	ТБА (n=80)
1 маркер: эозинофилы периферической крови ( $\geq 150$ клеток/мкл)	10(12,5%)
1 маркер: общий IgE ( $\geq 75$ МЕ/ мл)	5(6,3%)
2 маркера: FeNO ( $\geq 20$ ppb)+эозинофилы периферической крови ( $\geq 150$ клеток/мкл)	5(6,3%)
2 маркера: общий IgE ( $\geq 75$ МЕ/ мл) +FeNO ( $\geq 20$ ppb)	1(1,2%)
2 маркера: эозинофилы периферической крови ( $\geq 150$ клеток/мкл) + общий IgE ( $\geq 75$ МЕ/ мл)	28(35%)
3 маркера: общий IgE ( $\geq 75$ МЕ/ мл) +эозинофилы периферической крови ( $\geq 150$ клеток/мкл) + FeNO ( $\geq 20$ ppb)	31(38,8%)

Таблица 5

Уровень маркеров Т2 воспаления у больных аллергической бронхиальной астмой в зависимости от вовлечения сигнальных путей

Маркер Т2 воспаления	Количество маркеров			Уровень значимости, р
	1 маркер (n = 15)	2 маркера (n = 34)	3 маркера (n = 31)	
	№ подгруппы			
	1	2	3	
FeNO (ppb)	10,0[5,5;14,5]	14,5[5,0;18,0]	25,0[21,5;33,0]	$p_{1-2} = 0,327$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{3-1} = 0,000$
Эозинофилы периферической крови (кл/мкл)	330,0[110,0;435,0]	445,0[240,0;960,0]	800,0[520,0;1080,0]	$p_{1-2} = 0,029$ $p_{2-3} = 0,000$ $p_{3-1} = 0,000$
Общий IgE в периферической крови (МЕ/мл)	52,0[34,5;155,5]	322,5[124,5;710,7]	242,0[169,5;715,0]	$p_{1-2} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,849$ $p_{3-1} = 0,000$

*Примечание:* в таблице указана достоверность различий между подгруппами, номера которых обозначены в шапке таблицы.

Биомаркеры обладают как прогностическими, так и фармакодинамическими свойствами при лечении астмы [25]. В настоящее время лишь часть показателей используется в клинической практике. Для определения Т2 воспаления в дыхательных путях при БА применяются ряд параметров, таких как количество эозинофилов в мокроте, количество эозинофилов в крови, фракционная концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), общий и специфический IgE. Эти биоиндикаторы используются для диагностики, фенотипирования, мониторинга, прогнозирования и оценки эффективности терапии. Содержание этих маркеров может меняться в зависимости различных условий: фенотипа БА, приема системных глюкокортикостероидов, у курящего пациента. Это связано с изменением типа воспаления и низкими параметрами ФВД, временем проведения исследования и др. [26]. Известно, что использование комбинаций биомаркеров и детализации времени и кратности исследования по-

казателей может расширить возможности диагностики и прогнозирования при подборе индивидуальной терапии БА [27]. В нашем исследовании, также, как и по данным других авторов, показано, что наиболее перспективным молекулярным маркером эозинофильного воспаления на сегодняшний день является сывороточный периостин [28]. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли периостина в развитии обострения и ремоделирования бронхов при БА с целью интеграции результатов в клиническую практику.

#### Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование демонстрирует, что все пациенты с ТБА, включенные в него, имели признаки Т2-воспаления. У пациентов данной группы регистрируются признаки системного воспаления, о чем свидетельствует повышение уровней Т2-зависимых цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), периос-



тина, катепсина S, TGF- $\beta$ . Кроме того, отмечено значимое повышение уровня периостина в плазме периферической крови у пациентов ТБА с ФОДП. У трети пациентов регистрируется повышение трех биомаркеров и это сопровождается более высокими уровнями эозинофилов периферической крови, оксида азота в выдыхаемом воздухе и общего IgE, но при этом не отмечалось более высоких уровней цитокинов.

Появляющиеся данные о гетерогенности ТБА требуют разработки, уточнения и использования биомаркеров для более точного определения фенотипов астмы, прогнозирования ответа на терапию и мониторинга её эффективности.

### 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. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H., Abera S.F., Agrawal A., Ahmed M.B., Aichour A.N., Aichour I., Aichour M.T.E., Alam K., Alam N., Alkaabi J.M., Al-Maskari F., Alvis-Guzman N., Amberbir A., Amoako Y.A., Ansha M.G., Antó J.M., Asayesh H., Atey T.M., Avokpaho E.F.G.A., Barac A., Basu S., Bedi N., Bensenor I.M., Berhane A., Beyene A.S., Bhutta Z.A., Biryukov S., Boneya D.J., Brauer M., Carpenter D.O., Casey D., Christopher D.J., Dandona L., Dandona R., Dharmaratne S.D., Do H.P., Fischer F., Geleto A., Ghoshal A.G., Gillum R.F., Ginawi I.A.M., Gupta V., Hay S.I., Hedayati M.T., Horita N., Hosgood H.D., Jakovljevic M.B., James S.L., Jonas J.B., Kasaeian A., Khader Y.S., Khalil I.A., Khan E.A., Khang Y.-H., Khubchandani J., Knibbs L.D., Kosen S., Koul P.A., Kumar G.A., Leshargie C.T., Liang X., El Razek H.M.A., Majeed A., Malta D.C., Manhertz T., Marquez N., Mehari A., Mensah G.A., Miller T.R., Mohammad K.A., Mohammed K.E., Mohammed S., Mokdad A.H., Naghavi M., Nguyen C.T., Nguyen G., Nguyen Q.L., Nguyen T.H., Ningrum D.N.A., Nong V.M., Obi J.I., Odeyemi Y.E., Ogbo F.A., Oren E., PA M., Park E.-K., Patton G.C., Paulson K., Qorbani M., Quansah R., Rafay A., Rahman M.H.U., Rai R.K., Rawaf S., Reinig N., Safiri S., Sarmiento-Suarez R., Sartorius B., Savic M., Sawhney M., Shigematsu M., Smith M., Tadese F., Thurston G.D., Topor-Madry R., Tran B.X., Ukwaja K.N., van Boven J.F.M., Vlassov V.V., Vollset S.E., Wan X., Werdecker A., Hanson S.W., Yano Y., Yimam H.H., Yonemoto N., Yu C., Zaidi Z., Zaki M.E.S., Murray C.J.L., Vos T. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Respir. Med.* 2017. Vol.5, №9. P.691–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Main-Report-WMS-1.pdf>
3. Quint J.K. Disentangling difficult-to-treat from severe asthma: What is the true prevalence? // *Respirology*. 2024. Vol.29, №8. P.649–650. <https://doi.org/10.1111/resp.14762650>
4. Ribas D.C., Díaz C.T., Aparicio B.M., Moragón M.E., Conejero B.D., Herrero S.M.G.; REDES Study Group. Real world effectiveness and safety of mepolizumab in a multicentric Spanish cohort of asthma patients stratified by eosinophils: the REDES Study // *Drugs*. 2021. Vol.81, №15. P.1763–1774. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01597-9>. Erratum in: *Drugs*. 2021. Vol. 81, №16. P.1949–1951. doi: 10.1007/s40265-021-01622-x
5. Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B., Cohen D., Barker P., Kreindler J., Jison M., Brooks C.L., Papeleu P., Katial R. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab // *Adv. Ther.* 2022. Vol.39, №5. P.2065–2084. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02098-1>
6. Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W., Casale T.B., Kocks J.W.H., Pavord I.D., Szeffler S.J., Woodruff P.G., de Giorgio-Miller A., Trudo F., Fageras M., Ambrose C.S. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol.145, №3. P.757–765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>
7. Thomas D., McDonald V.M., Pavord I.D., Gibson P.G. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? // *Eur. Respir. J.* 2022. Vol.60, №5. Article number:2102583. <https://doi.org/10.1183/13993003.02583-2021>
8. Maspero J., Adir Y., Al-Ahmad M., Celis-Preciado C.A., Colodenco F.D., Giavina-Bianchi P., Lababidi H., Ledanois O., Mahoub B., Perng D.-W., Vazquez J.C., Yorgancioglu A. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases // *ERJ Open Res.* 2022. Vol.8, №3. Article number:00576-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00576-2021>
9. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме // *Доктор.Ру*. 2020. Т.19, №11. С.27–31. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31>
10. Pelaia G., Vatrella A., Maselli R. Airway remodelling in asthma // *Asthma: targeted biological therapie*. Switzerland: Springer Cham, 2017. P.17–25. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-46007-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-46007-9_3)
11. Salter B., Pray C., Radford K., Martin J.G., Nair P. Regulation of human airway smooth muscle cell migration and relevance to asthma // *Respir. Res.* 2017. Vol.18, №1. Article number:156. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0640-8>



12. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A., Lugogo N.L., Kuna P., Barker P., Sproule S., Ponnarambil S., Goldman M. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma // *NEJM*. 2017. Vol.376, №25. P.2448–2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal703501>
13. Pain M., Bermudez O., Lacoste P., Royer P.J., Botturi K., Tissot A., Brouard S., Eickelberg O., Magnan A. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype // *Eur. Respir. Rev.* 2014. Vol.23. P.118–130. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004413>
14. Sobotič B., Vizovišek M., Vidmar R., Van Damme P., Gocheva V., Joyce J.A., Gevaert K., Turk V., Turk B., Fonović M. Proteomic identification of cysteine cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells // *Mol. Cell. Proteomics*. 2015. Vol.14, №8. P.2213–2228. <https://doi.org/10.1074/mcp.M114.044628>
15. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- $\beta$  signaling in lung health and disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol.19, №8. Article number:2460. <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>
16. Upham J.W., Jurak L.M. How do biologicals and other novel therapies effect clinically used biomarkers in severe asthma? // *Clin. Exp. Allergy*. 2020. Vol.50, №9. P.994–1006. <https://doi.org/10.1111/cea.13694>
17. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // *Пульмонология*. 2023. Т.33, №3. С. 307–340. <https://doi.org/10.18093/08690189-2023-33-3-307-340>
18. Bose S., Bime C., Henderson R.J., Pharm K.V.B., Castro M., DiMango E., Hanania N.A., Holbrook J.T., Irvin C.G., Kraft M., Peters S.P., Reibman J., Sugar E.A., Sumino K., Wise R.A., Rogers L. Biomarkers of type 2 airway inflammation as predictors of loss of asthma control during step-down therapy for well-controlled disease: the long-acting beta-agonist step-down study (LASST) // *JACI: In Practice*. 2020. Vol.8, №10. P.3474–3481. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.067>
19. Medrek S.K., Parulekar A.D., Hanania N.A. Predictive biomarkers for asthma therapy // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017. Vol.17, №69. Article number:69. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0739-5>
20. Osei E.T., Booth S., Hackett T.-L. What have in vitro co-culture models taught us about the contribution of epithelial-mesenchymal interactions to airway inflammation and remodeling in asthma? // *Cells*. 2020. Vol.9, №7. Article number:1694. <https://doi.org/10.3390/cells9071694>
21. Brown R., Nath S., Lora A., Samaha G., Elgama Z., Kaiser R., Taggart C., Weldon S., Geraghty P. Cathepsin S: investigating an old player in lung disease pathogenesis, comorbidities, and potential therapeutics // *Respir. Res.* 2020. Vol.21. Article number:111. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01381-5>
22. Shiobara T., Chibana K., Watanabe T., Arai R., Horigane Y., Nakamura Y., Hayashi Y., Shimizu Y., Takemasa A., Ishii Y. Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells // *Respir. Res.* 2016. Vol.17. Article number:28. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0342-7>
23. Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Аак О.В., Васильева Н.В. Периостин как маркер эозинофильного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2024. Т.16, №2. С.49–60. <https://doi.org/10.17816/mechnikov625938>
24. Шахова Н.В. Периостин – биомаркер бронхиальной астмы // *Вопросы современной педиатрии*. 2019. Т.18, №5. С.339–345. <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2056>
25. Makinde T., Murphy R.F., Agrawal D.K. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma // *Immunol. Cell Biology*. 2007. Vol.85, №5. P.348–356. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100044>
26. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol.15, №1. P.57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
27. Matsumoto H. Roles of periostin in asthma // *Adv. Exp. Med Biol.* 2019. Vol.1132. P.145–159. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4\\_15](https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4_15)
28. Sonnenberg-Riethmacher E., Miehe M., Riethmacher D. Periostin in allergy and inflammation // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:722170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>

## REFERENCES

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H., Abera S.F., Agrawal A., Ahmed M.B., Aichour A.N., Aichour I., Aichour M.T.E., Alam K., Alam N., Alkaabi J.M., Al-Maskari F., Alvis-Guzman N., Amberbir A., Amoako Y.A., Ansha M.G., Antó J.M., Asayesh H., Atey T.M., Avokpaho E.F.G.A., Barac A., Basu S., Bedi N., Bensenor I.M., Berhane A., Beyene A.S., Bhutta Z.A., Biryukov S., Boneya D.J., Brauer M., Carpenter D.O., Casey D., Christopher D.J., Dandona L., Dandona R., Dharmaratne S.D., Do H.P., Fischer F., Geleto A., Ghoshal A.G., Gillum R.F., Ginawi I.A.M., Gupta V., Hay S.I., Hedayati M.T., Horita N., Hosgood H.D., Jakovljevic M.B., James S.L., Jonas J.B., Kasaeian A., Khader Y.S., Khalil I.A., Khan E.A., Khang Y.-H., Khubchandani J., Knibbs L.D., Kosen S., Koul P.A., Kumar G.A., Leshargie C.T., Liang X., El Razek



- H.M.A., Majeed A., Malta D.C., Manhertz T., Marquez N., Mehari A., Mensah G.A., Miller T.R., Mohammad K.A., Mohammed K.E., Mohammed S., Mokdad A.H., Naghavi M., Nguyen C.T., Nguyen G., Nguyen Q.L., Nguyen T.H., Ningrum D.N.A., Nong V.M., Obi J.I., Odeyemi Y.E., Ogbo F.A., Oren E., PA M., Park E.-K., Patton G.C., Paulson K., Qorbani M., Quansah R., Rafay A., Rahman M.H.U., Rai R.K., Rawaf S., Reinig N., Safiri S., Sarmiento-Suarez R., Sartorius B., Savic M., Sawhney M., Shigematsu M., Smith M., Tadese F., Thurston G.D., Topor-Madry R., Tran B.X., Ukwaja K.N., van Boven J.F.M., Vlassov V.V., Vollset S.E., Wan X., Werdecker A., Hanson S.W., Yano Y., Yimam H.H., Yonemoto N., Yu C., Zaidi Z., Zaki M.E.S., Murray C.J.L., Vos T. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5(9):691–706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X)
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Main-Report-WMS-1.pdf>
3. Quint J.K. Disentangling difficult-to-treat from severe asthma: What is the true prevalence? *Respirology* 2024; 29(8):649–650. <https://doi.org/10.1111/resp.14762650>
4. Ribas D.C., Díaz C.T., Aparicio B.M., Moragón M.E., Conejero B.D., Herrero S.M.G.; REDES Study Group. Real world effectiveness and safety of mepolizumab in a multicentric Spanish cohort of asthma patients stratified by eosinophils: the REDES Study. *Drugs* 2021; 81(15):1763–1774. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01597-9>. Erratum in: *Drugs* 2021;81(16):1949–1951. doi: 10.1007/s40265-021-01622-x
5. Menzies-Gow A., Hoyte F.L., Price D.B., Cohen D., Barker P., Kreindler J., Jison M., Brooks C.L., Papeleu P., Katial R. Clinical remission in severe asthma: a pooled post hoc analysis of the patient journey with benralizumab. *Adv. Ther.* 2022; 39(5):2065–2084. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02098-1>
6. Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W., Casale T.B., Kocks J.W.H., Pavord I.D., Szeffler S.J., Woodruff P.G., de Giorgio-Miller A., Trudo F., Fageras M., Ambrose C.S. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(3):757–765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.006>
7. Thomas D., McDonald V.M., Pavord I.D., Gibson P.G. Asthma remission: what is it and how can it be achieved? *Eur. Respir. J.* 2022; 60(5):2102583. <https://doi.org/10.1183/13993003.02583-2021>
8. Maspero J., Adir Y., Al-Ahmad M., Celis-Preciado C.A., Colodenco F.D., Giavina-Bianchi P., Lababidi H., Ledanois O., Mahoub B., Perng D.-W., Vazquez J.C., Yorgancioglu A. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022; 8(3):00576–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00576-2021>
9. Potapova N.L., Gajmolenko I.N. [Biomarkers of airway remodeling in asthma]. *Doctor.Ru* 2020; 19(11):27–31 (in Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31>
10. Pelaia G., Vatrella A., Maselli R. Airway remodelling in asthma. In: *Asthma: Targeted biological therapie*. Switzerland: Springer Cham; 2017:17–25. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-46007-9\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-46007-9_3)
11. Salter B., Pray C., Radford K., Martin J.G., Nair P. Regulation of human airway smooth muscle cell migration and relevance to asthma. *Respir. Res.* 2017; 18(1):156. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0640-8>
12. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F., Bourdin A., Lugogo N.L., Kuna P., Barker P., Sproule S., Ponnarambil S., Goldman M. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *NEJM* 2017; 376(25):2448–2458. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal703501>
13. Pain M., Bermudez O., Lacoste P., Royer P.J., Botturi K., Tissot A., Brouard S., Eickelberg O., Magnan A. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23:118–130. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004413>
14. Sobotič B., Vizovišek M., Vidmar R., Van Damme P., Gocheva V., Joyce J.A., Gevaert K., Turk V., Turk B., Fonović M. Proteomic identification of cysteine cathepsin substrates shed from the surface of cancer cells. *Mol. Cell. Proteomics* 2015; 14(8):2213–2228. <https://doi.org/10.1074/mcp.M114.044628>
15. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- $\beta$  signaling in lung health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(8):2460. <https://doi.org/10.3390/ijms19082460>
16. Upham J.W., Jurak L.M. How do biologicals and other novel therapies effect clinically used biomarkers in severe asthma? *Clin. Exp. Allergy* 2020; 50(9):994–1006. <https://doi.org/10.1111/cea.13694>
17. 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]. *Pulmonologiya* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
18. Bose S., Bime C., Henderson R.J., Pharm K.V.B., Castro M., DiMango E., Hanania N.A., Holbrook J.T., Irvin C.G., Kraft M., Peters S.P., Reibman J., Sugar E.A., Sumino K., Wise R.A., Rogers L. Biomarkers of type 2 airway inflammation as predictors of loss of asthma control during step-down therapy for well-controlled disease: the long-acting beta-agonist step-down study (LASST). *JACI: In Practice* 2020; 8(10):3474–3481. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.06.067>



19. Medrek S.K., Parulekar A.D., Hanania N.A. Predictive biomarkers for asthma therapy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017; 17(69):69. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0739-5>.
20. Osei E.T., Booth S., Hackett T.-L. What have in vitro co-culture models taught us about the contribution of epithelial-mesenchymal interactions to airway inflammation and remodeling in asthma? *Cells* 2020; 9(7):1694. <https://doi.org/10.3390/cells9071694>
21. Brown R., Nath S., Lora A., Samaha G., Elgama Z., Kaiser R., Taggart C., Weldon S., Geraghty P. Cathepsin S: investigating an old player in lung disease pathogenesis, comorbidities, and potential therapeutics. *Respir. Res.* 2020; 21:111. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01381-5>
22. Shiobara T., Chibana K., Watanabe T., Arai R., Horigane Y., Nakamura Y., Hayashi Y., Shimizu Y., Takemasa A., Ishii Y. Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cells. *Respir. Res.* 2016; 17:28. <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0342-7>
23. Kuznecov V.D., Kozlova Ja.I., Frolova E.V., Uchevatkina A.E., Filippova L.V., Aak O.V., Vasil'eva N.V. [Periostin as a marker of eosinophilic inflammation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I.Mechnikova = Herald of North-Western State Medical University named after I.I.Mechnikov* 2024; 16(2):49–60 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/mechnikov625938>
24. Shakhova N.V. [Periostin as a biomarker of bronchial asthma]. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics (Moscow)* 2019; 18(5):339–345 (in Russian). 2019; 18(5):339–345 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2056>
25. Makinde T., Murphy R.F., Agrawal D.K. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma. *Immunol. Cell Biology* 2007; 85(5):348–356. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100044>
26. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol.* 2015; 15(1):57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>
27. Matsumoto H. Roles of periostin in asthma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1132:145–159. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4\\_15](https://doi.org/10.1007/978-981-13-6657-4_15)
28. Sonnenberg-Riethmacher E., Mieke M., Riethmacher D. Periostin in allergy and inflammation. *Front. Immunol.* 2021; 12:722170. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722170>

---

**Информация об авторах:**

**Ангелина Юрьевна Крапошина**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог отделения пульмонологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**Ирина Владимировна Демко**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (г. Красноярск); e-mail: demko64@mail.ru

**Елена Альбертовна Собко**, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом последипломного образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; зав. отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; e-mail: sobko29@mail.ru

---

**Author information:**

**Angelina Yu. Kraposhina**, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Hospital Therapy and Immunology with a Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Pulmonologist of Department of Pulmonology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**Irina V. Demko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Immunology with Postgraduate Education Course, Krasnoyarsk State Medical University; Head of Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; e-mail: demko64@mail.ru

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



УДК (616.24-008.811.6:616.12-008.331.1)616-084

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-86-93

## ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И.Г.Меньшикова, Е.В.Магальяс, И.В.Скляр, Н.В.Лоскутова, А.А.Григоренко

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Оценить эффективность фиксированной комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II и блокаторов кальциевых каналов в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** Обследовано 30 пациентов с АГ и ХОБЛ в возрасте от 61 до 75 лет, разделенных на 2 группы по 15 человек. 1-я группа получала в качестве антигипертензивной терапии (АГТ) фиксированную комбинацию: 16 мг кандесартана и 5 мг амлодипина в сутки в стартовой дозе (Гипосарт А, «Акрихин»), 2-я группа – амлодипин 5 мг/сутки и лизиноприл 20 мг/сутки. Всем пациентам до и через 6 недель лечения проводилось комплексное клинично-инструментальное и лабораторное обследование, через две недели измеряли офисное артериальное давление (АД). **Результаты.** К концу наблюдения целевой уровень АД был достигнут у всех пациентов 1-й группы, во 2-й – у 86,7%. Анализ показателей вариабельности АД по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) показал более выраженную положительную динамику в 1-й группе. Во 2-й группе вариабельность систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) достоверно снижалась только в дневное время суток ( $p < 0,05$ ), при этом в ночное время суток наблюдалась лишь тенденция к снижению вариабельности САД и ДАД ( $p > 0,05$ ). Степень ночного снижения (СНС) САД на фоне фиксированной терапии у пациентов 1-й группы увеличилась на 24,6%, СНС ДАД – на 21,4% ( $p < 0,01$ ). Во 2-й группе достоверного повышения СНС САД и СНС ДАД не отмечалось. Выявлена положительная динамика суточных профилей АД в 1-й группе: число пациентов категории *dippers* увеличилось с 20,0 до 73,3% за счет уменьшения количества *non-dippers* (с 53,0 до 20,0 %) и *night-peakers* (с 26,7 до 6,1%). Во 2-группе уменьшилось количество больных категории *non-dippers* с 46,7 до 40,0% и *night-peakers* с 26,7 до 20,0%, что сопровождалось увеличением числа пациентов категории *dippers* до 40,0%. Анализ функции внешнего дыхания выявил достоверное улучшение бронхиальной проходимости в обеих группах. **Заключение.** Фиксированная комбинация кандесартана и амлодипина обладает выраженной гипотензивной эффективностью при высокой вариабельности АД в ночные часы (*non-dippers* и *night-peakers*) у пациентов с АГ и ХОБЛ, улучшает бронхиальную проходимость.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, кандесартан, амлодипин.

## OPTIMISING ARTERIAL-HYPERTENSION THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I.G.Menshikova, E.V.Magalyas, I.V.Sklyar, N.V.Loskutova, A.A.Grigorenko

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

**SUMMARY. Aim.** To assess the efficacy of a fixed-dose combination of an angiotensin II receptor blocker and a calcium-channel blocker within combination therapy in patients with arterial hypertension (AH) combined with chronic ob-

### Контактная информация

Ираида Георгиевна Меньшикова, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: propedevtika.amursma@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Iraida G. Menshikova, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: propedevtika.amursma@mail.ru

### Для цитирования:

Меньшикова И.Г., Магальяс Е.В., Скляр И.В., Лоскутова Н.В., Григоренко А.А. Оптимизация лечения артериальной гипертензии у пациентов хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.86–93. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-86-93

### For citation:

Menshikova I.G., Magalyas E.V., Sklyar I.V., Loskutova N.V., Grigorenko A.A. Optimising arterial-hypertension therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):86–93 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-86-93



structive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** Thirty patients aged 61–75 years with AH and COPD were examined and allocated to two equal groups. Group 1 received a fixed combination of candesartan 16 mg and amlodipine 5 mg once daily (Hyposart A, Akrikhin) as antihypertensive therapy; Group 2 received amlodipine 5 mg/day and lisinopril 20 mg/day. A full clinical, instrumental and laboratory evaluation was performed before treatment and after six weeks; office blood pressure (BP) was measured after two weeks, and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) was used to analyse BP variability and circadian profile. **Results.** By week 6, the target BP was achieved in 100 % of Group 1 and in 86.7 % of Group 2. ABPM showed more pronounced favourable changes in Group 1. In Group 2 the variability of systolic (SBP) and diastolic BP (DBP) fell significantly only in daytime ( $p < 0.05$ ); at night the decrease was not significant ( $p > 0.05$ ). The nocturnal dip percentage of SBP in Group 1 increased by 24.6 % and that of DBP by 21.4 % ( $p < 0.01$ ); no significant change was recorded in Group 2. In Group 1 the proportion of dippers rose from 20.0 % to 73.3 % owing to a decline in non-dippers (from 53.0 % to 20.0 %) and night-peakers (from 26.7 % to 6.1 %). In Group 2 the numbers of non-dippers (from 46.7 % to 40.0 %) and night-peakers (from 26.7 % to 20.0 %) fell, resulting in an increase in dippers to 40.0 %. Spirometry revealed significant improvement in airway patency in both groups. **Conclusion.** In patients with concomitant AH and COPD, the fixed-dose combination of candesartan and amlodipine provides potent antihypertensive action, markedly normalises nocturnal BP variability in non-dippers and night-peakers, and improves bronchial patency.

*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, candesartan, amlodipine.*

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям населения во всем мире, что связано с увеличением числа курильщиков, загрязнением окружающей среды, ростом числа инфекционных заболеваний респираторной системы, демографическим старением [1–3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 году 212,3 млн. человек в мире страдали ХОБЛ, умерли от ХОБЛ 3,3 млн. пациентов. В России, по данным Росстата, в структуре общей заболеваемости доля ХОБЛ составляет 14,1%, в структуре смертности – 26%. По данным Минздрава России, диагноз ХОБЛ зарегистрирован у 2,4 млн. человек. Результаты эпидемиологических исследований Российского респираторного общества выявили 11 млн. пациентов с ХОБЛ [2].

Артериальная гипертензия (АГ) также является одной из актуальных медико-социальных проблем, что обусловлено широкой распространенностью данного заболевания, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и недостаточным контролем за проводимой медикаментозной терапией [4, 5]. Крупное 3-е многоцентровое наблюдательное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ3) [6] показало, что распространенность АГ достигает 53,9% среди взрослого населения (мужчины – 56%, женщины – 51,2%).

АГ является наиболее частым коморбидным состоянием у пациентов ХОБЛ и встречается более чем у 50% данных пациентов [7–9]. ХОБЛ и нарушение функции внешнего дыхания независимо связаны с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [10, 11]. При этом установлено, что снижение объема форсированного выдоха в первую секунду ( $ОФВ_1$ ) является также сильным фактором риска сердечно-сосудистой смертности у данных пациентов. По данным исследования «The Lung Health Study» (обследовано 5885 курильщиков в возрасте 35–60 лет с уме-

ренной степенью бронхиальной обструкции) установлено, что при уменьшении  $ОФВ_1$  на 10% происходит рост показателей общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности – на 28%, риск развития ишемической болезни сердца увеличивается на 20% [12]. В рекомендациях Российского кардиологического общества «Артериальная гипертензия у взрослых» (2024) среди факторов, определяющих сердечно-сосудистый риск указана ХОБЛ [4]. ХОБЛ выявляется у каждого 4 пациента с АГ [13].

Высокая распространенность коморбидности АГ и ХОБЛ объясняется общими патогенетическими механизмами, ускоряющими поражение органов-мишеней, что увеличивает сердечно-сосудистый риск и ухудшает прогноз каждого из заболеваний [13, 14]. Важную роль в развитии АГ и ХОБЛ играют такие механизмы как эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, оксидативный стресс, что приводит к развитию атеросклероза, прогрессированию АГ [14, 15]. Табакокурение является важной причиной развития ХОБЛ, в то же время этот фактор риска способствует повышению артериального давления (АД) [2, 4, 15].

Лечение пациентов АГ и ХОБЛ должно проводиться согласно рекомендациям для данных заболеваний. Медикаментозная терапия проводится пятью основными классами антигипертензивных препаратов (АГП), для комбинированной терапии могут быть использованы дополнительные классы АГП [4, 8]. Предпочтение отдают блокаторам кальциевых каналов (БКК), ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА). При этом необходимо учитывать влияние АГП на нарушение функции внешнего дыхания [4, 8, 14]. Следует учитывать взаимодействие между АГП и препаратами, используемыми для лечения ХОБЛ (бронходилататоры и глюкокортикостероиды) из-за возможных тахикардических и вазопрессорных эффектов [4, 8]. У лиц пожилого и старческого возраста лечение осуществляется с учетом наличия синдрома старческой



астении, так как он может влиять на тактику антигипертензивной терапии (АГТ) и целевой уровень АД [4].

Цель исследования: оценить эффективность фиксированной комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II и блокаторов кальциевых каналов в составе комбинированной терапии у пациентов артериальной гипертонией в сочетании с ХОБЛ.

### Материалы и методы исследования

Нами обследовано 30 человек с АГ в сочетании с ХОБЛ в возрасте от 61 до 75 лет ( $64,2 \pm 2,4$  лет), из них мужчин – 24 (75,0%), женщин – 6 (25,0%). Длительность ХОБЛ у пациентов составила  $15,3 \pm 3,3$  лет, анамнез курения –  $22,3 \pm 2,9$  пачка/лет. Терапию ХОБЛ осуществляли с учетом критериев постановки диагноза и лечения рабочей группы GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [1] и Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества [2]. Пациентам был проведен опрос по валидированному опроснику для количественной оценки выраженности симптомов ХОБЛ – COPD Assessment Test (CAT) и модифицированной шкале Британского медицинского совета – «The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale» (mMRC). У пациентов регистрировалась АГ 1-3 степени и ХОБЛ I-II степени, нарушения бронхиальной проходимости с невыраженными симптомами (CAT <10; mMRC <2) и редкими обострениями (GOLD 2023). Повышение артериального давления наблюдалось в течение  $15,6 \pm 2,7$  лет. До включения в исследование все больные получали нерегулярную и неадекватную АГТ. Критериями исключения служили вторичная АГ, бронхиальная астма, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 месяцев, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II стадии, III и IV функционального класса (ФК) (по классификации NYHA), выраженные нарушения функции почек и печени. Для исключения синдрома старческой астении был использован опросник «Возраст не помеха» Российского геронтологического научно-клинического центра. При этом результат среди пациентов составил не более 2-х баллов, что свидетельствовало об отсутствии данного синдрома.

Все пациенты с АГ и ХОБЛ были разделены на 2 группы по 15 человек: 1 группа получала в качестве АГТ фиксированную комбинацию: 16 мг/сутки кандесартана и 5 мг амлодипина/сутки в стартовой дозе (Гипосарт А, «Акрихин»), 2 группа – амлодипин 5 мг/сутки и лизиноприл 20 мг/сутки в стартовой дозе. Группы исследования были сопоставимы по возрастному-половому составу и тяжести заболевания.

В рамках настоящей работы всем пациентам проводилось комплексное клиничко-инструментальное и лабораторное обследование. Для выявления бронхиальной обструкции пациентам выполняли спирометрию с бронходилатационным тестом (400 мкг

сальбутамола) с помощью спирографа «Spiroset 3000» (Германия). У всех обследованных показатель ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) составил менее 0,7. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с использованием системы «Кардиотехника КТ 07 АД» (Россия). Электрокардиография регистрировалась в 12 стандартных отведениях на аппарате «Nihon Kohden Cardiofax M» (Япония). Трансторакальную эходоплерокардиографию осуществляли на ультразвуковом аппарате экспертного класса «TOSHIBA Aplio» (Япония) в М-режиме, В-режиме и доплеровском режиме.

Пациенты обследовались в начале исследования и через шесть недель. Через две недели от начала лечения измерялось офисное АД с целью коррекции гипотензивной терапии. Обследование проводилось в ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница», в ГАУЗ АО «Городская поликлиника № 4».

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

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA версия 10.0 для Windows. Оценка соответствия признака нормальному распределению проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитывая, что все параметры соответствовали нормальному распределению, определяли среднюю арифметическую величину (M) и стандартное (среднеквадратическое) отклонение (SD). Сравнительный анализ переменных проводили с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента в зависимости от типа переменных (зависимые и независимые). Уровень значимости статистических различий принимался как достоверный при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе СМАД исходных средних значений показателей АД значимых различий между группами не было выявлено. Были зарегистрированы следующие типы суточного профиля АД: dippers – у 7 (23,3%), non-dippers – у 15 (50,0%), night-peakers – у 8 (26,7%) пациентов, то есть, нарушение суточного профиля АД у пациентов с АГ и ХОБЛ характеризовалось преобладанием более высоких значений АД и вариабельности в ночные часы.

В 1-й группе через две недели лечения кандесартаном и амлодипином целевой уровень АД был достигнут у 86,7% пациентов, во 2-й группе – у 60,0% на фоне приема лизиноприла и амлодипина. У 26,7% пациентов 2-й группы при домашнем и офисном измерении АД отмечались подъемы АД в вечернее время, поэтому доза амлодипина им была увеличена до 10 мг в сутки. К концу наблюдения целевой уровень АД был достигнут у всех пациентов 1-й группы, тогда как у 13,3% пациентов 2-й группы этого сделать не удалось.



Отрицательных эффектов от назначенных лекарственных препаратов не наблюдалось.

В таблице представлена динамика показателей СМАД на фоне лечения в целом по группам обследуемых. Оценка средних показателей СМАД через 6 недель терапии фиксированной комбинацией кандесартана и амлодипина в 1-й группе показала значимое снижение среднесуточного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) в сравнении с

исходными данными ( $p < 0,01$ ). При этом наблюдалось выраженное уменьшение как среднедневных показателей САД и ДАД ( $p < 0,01$ ), так и средненочных САД и ДАД. Во 2-й группе на фоне лечения амлодипином и лизиноприлом также отмечалась положительная динамика среднесуточных показателей САД и ДАД ( $p < 0,05$ ), наблюдалось достоверное снижение среднедневных и средненочных САД и ДАД.

Таблица

Динамика основных функциональных показателей у пациентов АГ в сочетании с ХОБЛ

Показатель	1 группа (n = 15)		2 группа (n = 15)	
	исходно	через 6 недель	исходно	через 6 недель
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	158,5 ± 6,8	130,5 ± 3,5**	155,7 ± 6,2	135,1 ± 3,3*
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	96,3 ± 4,2	78,3 ± 2,8**	94,4 ± 3,9	83,3 ± 2,6*
Среднедневное САД, мм рт.ст.	156,4 ± 6,9	130,2 ± 3,8**	154,2 ± 5,1	138,1 ± 3,9*
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	100,5 ± 3,4	77,9 ± 4,2**	99,6 ± 2,9	80,2 ± 2,3*
Средненочное САД, мм рт.ст.	141,7 ± 5,7	115,3 ± 3,9**	140,9 ± 4,2	124,3 ± 3,9*
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	89,3 ± 3,8	68,9 ± 3,1**	88,9 ± 3,8	71,4 ± 4,1*
Вариабельность САД днем, мм рт.ст.	14,8 ± 0,8	11,2 ± 0,9**	14,5 ± 0,9	12,7 ± 0,8*
Вариабельность САД ночью, мм рт.ст.	15,3 ± 1,0	12,6 ± 0,7*	15,6 ± 3,1	13,8 ± 1,2
Вариабельность ДАД днем, мм рт.ст.	12,5 ± 0,8	9,1 ± 0,9**	12,6 ± 0,8	10,0 ± 0,7*
Вариабельность ДАД ночью, мм рт.ст.	12,5 ± 0,9	9,3 ± 1,1*	11,7 ± 1,2	11,1 ± 0,9
Степень ночного снижения САД, %	9,8 ± 0,6	13,0 ± 0,5**	9,2 ± 0,9	11,0 ± 0,8
Степень ночного снижения ДАД, %	9,9 ± 0,5	12,6 ± 0,6**	10,5 ± 0,8	11,1 ± 0,4
ОФВ <sub>1</sub> , % после бронходилатационного теста	56,7 ± 2,1	70,2 ± 2,7**	57,1 ± 1,9	67,2 ± 2,3*
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, % после бронходилатационного теста	64,2 ± 2,2	77,8 ± 1,9**	65,4 ± 2,3	74,9 ± 1,8*

Примечание: статистическая значимость различий (парный критерий Стьюдента) по сравнению с исходными данными: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

Исходно у всех обследуемых пациентов определялась повышенная вариабельность САД и ДАД в дневное и ночное время суток (табл.). Анализ показателей вариабельности АД на фоне фиксированной комбинации показал более выраженную положительную динамику в 1-й группе. В этой группе пациентов отмечалось значительное снижение вариабельности САД и ДАД в дневное время суток ( $p < 0,01$ ). Динамика вариабельности САД и ДАД в ночное время была положительная, но не столь выраженная ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе вариабельность САД и ДАД достоверно снижалась только в дневное время суток ( $p < 0,05$ ), при этом в ночное время суток наблюдалась лишь тенденция к снижению вариабельности САД и ДАД ( $p > 0,05$ ). Степень ночного снижения (СНС) САД на фоне фиксированной терапии у пациентов 1-й группы увеличилась на 24,6%, СНС ДАД – на 21,4% ( $p < 0,01$ ). Во 2-й группе достоверного повышения значений СНС САД

и СНС ДАД не отмечалось. Была выявлена положительная динамика суточных профилей АД в 1-й группе: количество пациентов типа *dippers* увеличилось с 20,0 до 73,3% за счет уменьшения количества категории *non-dippers* (с 53,0 до 20,0 % и *night-peakers* (с 26,7 до 6,1%). Во 2-группе уменьшилось количество больных категории *non-dippers* с 46,7 до 40,0% и *night-peakers* с 26,7 до 20,0%, что привело к увеличению числа пациентов категории *dippers* с 26,7 до 40,0%.

При анализе показателей функции внешнего дыхания было выявлено достоверное улучшение бронхиальной проходимости в обеих группах (табл.).

Таким образом, на фоне лечения АГ в сочетании с ХОБЛ более эффективным оказалось применение фиксированной комбинации кандесартана и амлодипина. Кандесартан имеет явные преимущества в сравнении с другими препаратами вследствие большей силы связи и медленной диссоциации с рецепторами ангио-



тензина II типа 1, что приводит к длительному блокированию последних [16, 17]. Кандесартан превосходит другие БРА по длительности антигипертензивного эффекта (до 36 часов) и широте доказательной базы органопротекции [16, 18]. Кроме этого известно, что применение препаратов группы БРА в терапии АГ по сравнению с ИАПФ, не вызывают таких побочных эффектов, как кашель, ангионевротический отек, что очень важно в лечении коморбидных пациентов с ХОБЛ [18]. Амлодипин – блокатор кальциевых каналов – вызывает релаксацию гладких мышц в бронхиолах, уменьшение бронхореактивности [9, 19]. Его применение объясняет положительную динамику показателей бронхиальной проходимости у исследуемых пациентов с АГ и ХОБЛ.

### Выводы

1. Сочетание кандесартана и амлодипина обладает выраженной гипотензивной эффективностью при высокой вариабельности АД в ночные часы (non-dippers и night-peakers) у пациентов с АГ и ХОБЛ.

2. Комбинация кандесартана и амлодипина у пациентов АГ в сочетании с ХОБЛ способствует более быстрому и стойкому достижению целевого уровня АД.

3. Использование амлодипина в комбинированной антигипертензивной терапии коморбидных пациентов приводит к улучшению бронхиальной проходимости.

4. Фиксированная форма кандесартана и амлодипина обладает хорошей переносимостью, улучшает приверженность к лечению пациентов с АГ и ХОБЛ.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023 Report. URL: <https://goldcopd.org>
2. Клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких». Российское респираторное общество. 2024. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-обструктивная-болезнь-легких-кр-рф-2024/18404>
3. Christenson S.A., Smith B.M., Bafadhel M., Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. 2022. Vol. 399, №10342. P.2227–2242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00470-6)
4. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Российское кардиологическое общество. 2024. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/6117/4464>
5. Климова А.А., Амбатьелло Л.Г., Смолякова Е.В., Зыков К.А., Чазова И.Е. Частота выявления сочетанной бронхообструктивной патологии у пациентов с артериальной гипертензией, поступающих в специализированный кардиологический стационар // Системные гипертензии. 2023. Т.20, №1. С.35–43. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-1-35-43>
6. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая М.В., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Покровская М.С., Филичкина Е.М., Ивлев О.Е., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Назаров Б.М., Яровая Е.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.М., Шагров А.Л., Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Ю.Н., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева В.А., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А., Эльгарова Л.В., Хакуашева И.А., Ямашкина Е.И., Есина М.В., Куняева Т.А., Никитина А.М., Саввина Н.В., Спиридонова Ю.Е., Наумова Е.А., Кескинов А.А., Каштанова Д.А., Юдин В.С., Юдин С.М., Шальнова С.А. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. Т.22, №8S. С.105–120. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785>
7. Greulich T., Weist B.J.D., Koczulla A.R., Janciauskiene S., Klemmer A., Lux W., Alter P., Vogelmeier C.F. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population // Respir. Med. 2017. Vol.132. P.132–138. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.0075>
8. Чазова И.Е., Невзорова В.А., Амбатьелло Л.Г., Бродская Т.А., Ощепкова Е.В., Белевский А.С., Жернакова Ю.В., Айсанов З.Р., Овчаренко С.И., Чучалин А.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // Системные гипертензии. 2020. Т.17, №3. С.7–34. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294>
9. Адашева Т.В., Саморукова Е.И., Долбин С.С., Ли В.В., Задонченко В.С., Высоцкая Н.В. Хроническая об-



структивная болезнь легких и артериальная гипертензия: существуют ли особенности ведения пациентов? // Русский медицинский журнал. 2020. №3. С.32–38. EDN: VQYVAK.

10. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. Vol.2, №1. P.2–11. <https://doi.org/10.1513/pats.200404-032MS>

11. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P.M.A., Celli B.R., Crim C., Hartley B.F., Martinez F.J., Newby D.E., Pragman A.A., Vestbo J., Yates J.C., Niewoehner D.E., Investigators S. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. Vol.1, №98. P.51–57. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>

12. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the lung health study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol.166, №3. P.333–339. <https://doi.org/10.1164/rccm.2110093>

13. Divo M., Cote C., de Torres J.P., Casanova C., Marin J.M., Pinto-Plata V., Zulueta J., Cabrera C., Zagaceta J., Hunninghake G., Celli B. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol.186, №2. P.155–161. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0034oc>

14. Finks S.W., Rumbak M.J., Self T.H. Treating hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol.382, №4. P.353–363. <https://doi.org/10.1056/nejmra1805377>

15. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) // *J. Hypertens.* 2024. Vol.42, №1. Article number:194. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003621>

16. Леонова М.В. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: преимущества кандесартана // *Consilium Medicum.* 2019. Т.21, №1. С.25–30. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.1.190280>

17. Liefde I. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism // *Mol. Cell Endocrinol.* 2009. Vol.302, №2. P.237–243. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.06.006>

18. Chen R., Marc A., Harlan M., Schuemie M.J., Shea S., Duke J., Pratt N. Comparative first-line effectiveness and safety of ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study // *Hypertension.* 2021. Vol.78, №3. P.591–603. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667>

19. Яхонтов Д.А., Балабанова Н.Ф. Возможности антагонистов кальция третьего поколения в лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010. Т.6, №3. С.339–344. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-3-339-344>

## REFERENCES

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

2. [Clinical recommendations «Chronic obstructive pulmonary disease». Russian respiratory society]. 2021 Available at: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-обструктивная-болезнь-легких-кр-рф-2024/18404> (in Russian).

3. Christenson S.A., Smith B.M., Bafadhel M., Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2022; 99(10342):2227–2242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00470-6)

4. [Clinical guidelines "Chronic obstructive pulmonary disease". Russian Respiratory Society]. 2024. Available at: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/6117/4464> (in Russian).

5. Klimova A.A., Ambatello L.G., Smolyakova E.V., Zykov K.A., Chazova I.E. [The frequency of detection of comorbid broncho-obstructive pathology in patients with arterial hypertension admitted to a specialized cardiological hospital]. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension* 2023; 20(1):35–43 (in Russian). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2023-1-35-43>

6. Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Koncevaja M.V., Maksimov S.A., Muromceva G.A., Kotova M.B., Karamnova N.S., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Litinskaja O.A., Pokrovskaja M.S., Filichkina E.M., Ivlev O.E., Gomanova L.I., Doludin Ju.V., Efimova I.A., Borisova A.L., Nazarov B.M., Jarovaja E.B., Repkina T.V., Gonoshilova T.O., Kudrjavcev A.V., Belova N.M., Shagrov A.L., Samotrueva M.A., Jasenjavskaia A.L., Chernysheva E.N., Gluhovskaja S.V., Levina I.A., Shirshova E.A., Dorzhieva E.B., Urbanova E.Z., Borovkova Ju.N., Kurashin V.K., Tokareva A.S., Ragino Ju.I., Simonova G.I., Hudjakova A.D., Nikulin V.N., Asljamov O.R., Hohlova G.V., Solov'eva V.A., Rodionov A.A., Krjachkova O.V., Shamurova Ju.Ju., Tancyreva I.V., Baryshnikova I.N., Ataev M.G., Radzhabov M.O., Isahanova M.M., Umetov M.A., Jel'garova L.V., Hakuasheva I.A., Jamashkina E.I., Esina M.V., Kunjaeva T.A., Nikitina A.M., Savvina N.V., Spiridonova Ju.E., Naumova E.A., Keskinov A.A., Kashtanova D.A., Judin V.S., Judin S.M., Shal'nova S.A. [Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study]. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2023; 22(8S):3785 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785>

7. Greulich T., Weist B.J.D., Koczulla A.R., Janciauskiene S., Klemmer A., Lux W., Alter P., Vogelmeier C.F. Prevalence



of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir. Med.* 2017; 132:132–138. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.10.0075>

8. Chazova I.E., Nevzorova V.A., Ambatiello L.G., Brodskaya T.A., Oshchepkova E.V., Belevskiy A.S., Zhernakova J.V., Aysanov Z.R., Ovcharenko S.I., Chuchalin A.G. [Clinical practice guidelines on the diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension* 2020; 17(3):7–34 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.3.200294>

9. Adasheva T.V., Samorukova E.I., Dolbin S.S., Li V.V., Zadionchenko V.S., Vysokaya N.V. [Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: are there any specific patterns of patient management?] *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2020; 3:32–38 (in Russian).

10. Sin D.D., Man S.F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2(1):2–11. <https://doi.org/10.1513/pats.200404-032MS>

11. Kunisaki K.M., Dransfield M.T., Anderson J.A., Brook R.D., Calverley P.M.A., Celli B.R., Crim C., Hartley B.F., Martinez F.J., Newby D.E., Pragman A.A., Vestbo J., Yates J.C., Niewoehner D.E., Investigators S. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events: a post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198(1):51–57. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>

12. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(3):333–339. <https://doi.org/10.1164/rccm.2110093>

13. Divo M., Cote C., de Torres J.P., Casanova C., Marin J.M., Pinto-Plata V., Zulueta J., Cabrera C., Zagaceta J., Hunninghake G., Celli B. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(2):155–161. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0034oc>

14. Finks S.W., Rumbak M.J., Self T.H. Treating hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(4):353–363. <https://doi.org/10.1056/nejmra1805377>

15. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., Burnier M., Grassi G. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J. Hypertens.* 2024; 42(1):194. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003621>

16. Leonova M.V. [Sartans in hypertension treatment: advantages of candesartan use]. *Consilium Medicum* 2019; 21(1):25–30. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.1.190280>

17. Liefde I. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2009; 302(2):237–243. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.06.006>

18. Chen R., Marc A., Harlan M., Schuemie M.J., Shea S., Duke J., Pratt N. Comparative first-line effectiveness and safety of ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors and angiotensin receptor blockers: a multinational cohort study. *Hypertension* 2021; 78(3):591–603. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16667>

19. Yahontov D.A., Balabanova N.F. [Effects of calcium antagonists of the third generation in patients with arterial hypertension and concomitant chronic obstructive pulmonary disease]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010; 6(3):339–344 (in Russian). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-3-339-344>

---

#### Информация об авторах:

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

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

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

#### Author information:

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

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

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



---

**Наталья Владимировна Лоскутова**, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: pro\_agma@mail.ru

**Natalia V. Loskutova**, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: pro\_agma@mail.ru

**Алексей Александрович Григоренко**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: gvg069@mail.ru

**Aleksey A. Grigorenko**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Professor of Department of Pathological Anatomy with Forensic Medicine Course, Amur State Medical Academy; e-mail: gvg069@mail.ru

---

*Поступила 24.06.2025  
Принята к печати 31.07.2025*

*Received June 24, 2025  
Accepted July 31, 2025*

---



УДК 577.21:576.535.5/.536

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-94-108

## КАПСАИЦИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРАНСКРИПТОМНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА МАКРОФАГОВ МОНОЦИТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ *IN VITRO*

Д.Е.Наумов, О.О.Некрасова, Д.А.Гассан, И.Ю.Сугайло, Е.Г.Шелудько

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Известно, что каналы с транзитным рецепторным потенциалом V1 (TRPV1) способны активироваться компонентами сигаретного дыма, пылевыми частицами и активными формами кислорода, а их экспрессия увеличена в альвеолярных макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Цель.** Проанализировать особенности транскриптомного профиля макрофагов, дифференцирующихся из моноцитов периферической крови *in vitro* на фоне пролонгированного воздействия агониста TRPV1 – капсаицина. **Материалы и методы.** Моноциты получали из периферической крови пяти практически здоровых добровольцев мужского пола ( $52,2 \pm 3,89$  лет). Клетки дифференцировали в течение 10 дней в среде RPMI-1640 (10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина), содержащей 50 нг/мл гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), либо GM-CSF в той же концентрации и капсаицин 50 мкМ. После окончания дифференцировки из полученных макрофагов выделяли тотальную РНК, обогащали мРНК и проводили секвенирование на платформе MGISEQ-200 в режиме SE50. Обработка данных включала картирование прочтений (Salmon), анализ дифференциальной экспрессии (DESeq2) и функционального обогащения генов (Cytoscape). Дополнительно была проведена оценка фенотипа макрофагов с помощью платформы MacSpectrum. **Результаты.** Дифференцировка макрофагов в присутствии капсаицина сопровождалась, прежде всего, признаками активизации процессов трансляции и транспорта белков, метаболизма липидов и поддержания репликативного потенциала. При этом наблюдалось подавление биологических процессов, связанных с цитокиновым сигналингом, ответом на патогены, способностью стимулировать активацию и пролиферацию лейкоцитов, а также организацией цитоскелета и клеточной подвижностью. Анализ с использованием MacSpectrum показал снижение индексов поляризации (MPI) и дифференцировки (AMDI) у макрофагов, дифференцированных в присутствии капсаицина, что могло свидетельствовать о торможении формирования зрелого провоспалительного фенотипа и развитии гипореактивного, M0-подобного состояния. **Заключение.** Капсаицин, вероятно, опосредуя свой эффект преимущественно через TRPV1, оказывает существенное влияние на дифференцировку макрофагов, приводя к формированию гипореактивных, не полностью дифференцированных клеток, по ряду характеристик сходных с альвеолярными макрофагами, обнаруживаемыми в дыхательных путях больных ХОБЛ. Полученные данные позволяют рассматривать TRPV1-зависимую модуляцию макрофагов как один из возможных патогенетических механизмов данного заболевания.

**Ключевые слова:** макрофаги, поляризация, капсаицин, TRPV1, секвенирование РНК, экспрессия генов, ХОБЛ.

## CAPSAICIN-INDUCED TRANSCRIPTOMIC REPROGRAMMING OF MONOCYTE-DERIVED MACROPHAGES DURING *IN VITRO* DIFFERENTIATION

D.E.Naumov, O.O.Nekrasova, D.A.Gassan, I.Yu.Sugaylo, E.G.Sheludko

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

### Контактная информация

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

### Correspondence should be addressed to

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

### Для цитирования:

Наумов Д.Е., Некрасова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Шелудько Е.Г. Капсаицин-индуцированная транскриптомная перестройка макрофагов моноцитарного происхождения в процессе дифференцировки *in vitro* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.94–108. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-94-108

### For citation:

Naumov D.E., Nekrasova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu., Sheludko E.G. Capsaicin-induced transcriptomic reprogramming of monocyte-derived macrophages during *in vitro* differentiation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):94–108 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-94-108



**SUMMARY. Introduction.** TRPV1 cation channels are known to be activated by cigarette smoke components, particulate matter, and reactive oxygen species, and their expression is increased in alveolar macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Aim.** To analyze the features of the transcriptome profile of macrophages differentiating from peripheral blood monocytes *in vitro* under prolonged exposure to the TRPV1 agonist capsaicin. **Materials and methods.** Monocytes were isolated from the peripheral blood of five apparently healthy male volunteers (52.2±3.89 years). The cells were differentiated for 10 days in RPMI-1640 medium (10% FCS, 1% penicillin/streptomycin) containing 50 ng/ml GM-CSF or GM-CSF at the same concentration and 50 µM capsaicin. Upon completion of differentiation, total RNA was extracted from the resulting macrophages, mRNA was enriched, and sequencing was performed on the MGISEQ-200 platform in SE50 mode. Data processing included read mapping (Salmon), differential expression analysis (DESeq2), and functional gene enrichment (Cytoscape). In addition, macrophage phenotype was assessed using the MacSpectrum platform. **Results.** Macrophage differentiation in the presence of capsaicin was primarily accompanied by signs of activation of protein translation and transport processes, lipid metabolism, and maintenance of replicative potential. At the same time, suppression of biological processes associated with cytokine signaling, response to pathogens, ability to stimulate leukocyte activation and proliferation, as well as cytoskeletal organization and cell motility was observed. Analysis using MacSpectrum revealed a decrease in the polarization index (MPI) and differentiation index (AMDI) in macrophages differentiated in the presence of capsaicin, indicating inhibition of the development of a mature pro-inflammatory phenotype and the emergence of a hyporesponsive, M0-like state. **Conclusion.** Capsaicin, likely mediating its effect primarily through TRPV1, significantly influences macrophage differentiation, leading to the formation of hyporesponsive, incompletely differentiated cells that share several characteristics with alveolar macrophages found in the airways of COPD patients. These data suggest TRPV1-dependent modulation of macrophages as a possible pathogenetic mechanism contributing to this disease.

*Key words: macrophages, polarization, capsaicin, TRPV1, RNA-seq, gene expression, COPD.*

Альвеолярные макрофаги считаются ключевыми клетками в патофизиологии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поскольку регулируют воспалительный ответ на сигаретный дым и аэрополлютанты – основные причинные факторы заболевания. Показано, что количество данных клеток в легких больных ХОБЛ многократно возрастает, при этом, по некоторым данным, они могут продуцировать повышенные уровни матриксных металлопротеаз (ММР), хемокинов, способствующих привлечению нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов, а также характеризуются дефектным фагоцитозом и эффероцитозом [1, 2].

Учитывая потенциальную важность макрофагов для патогенеза ХОБЛ, исследованию фенотипических особенностей данных клеток посвящено довольно много научных работ. Традиционно выделяют М1 (провоспалительный) и М2 (противовоспалительный) фенотипы макрофагов. Первый дифференцируется под влиянием гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора (GM-CSF), интерферона-гамма (IFNγ), фактора некроза опухоли альфа (TNF)-α, липополисахаридов (LPS) и характеризуются активностью факторов транскрипции STAT1, IRF5, NF-κB, KLF6, а также протеинкиназы АКТ2. Клетки данного фенотипа обычно экспрессируют интерлейкины (IL)-1α, IL-1β, IL-6, TNF-α, макрофагальный воспалительный белок 2-α (CXCL2) и синтазу оксида азота 2 типа (NOS2). М2 макрофаги дифференцируются под действием макрофагального колоние-стимулирующего фактора (M-CSF), IL-4/IL-13, отличаются активностью факторов транскрипции STAT6, IRF4, KLF4, JUNB, ядерных рецепторов PPARs, эпигенетического регулятора JMJD3 и протеинкиназы АКТ1, а также экспрессируют маркеры (часть из которых специфична для

мышей): аргиназу (Arg1), резистин-подобную молекулу α (Retnla), хитиназа-подобный белок 3 (Chil3), маннозо-связывающий лектин Mgl2, маннозный рецептор MRC1 (CD206) и паттерн-распознающий рецептор CLEC7A. Среди М2 фенотипа дополнительно, выделяют М2а, М2b, М2с и М2d подтипы клеток [2].

Экспериментальные исследования *in vivo* и *in vitro* указывают, что дым (при длительном воздействии) и пылевые частицы РМ2.5 в большей степени способствуют дифференцировке М2 макрофагов, хотя на ранних этапах воздействия может увеличиваться число клеток с М1 фенотипом [3–5].

Транскриптомные исследования, позволяющие одновременно проанализировать экспрессию большей части генов, экспрессируемых клетками, позволили дать расширенную характеристику альвеолярных макрофагов в легких курильщиков и больных ХОБЛ, выходящую за пределы парадигмы М1/М2. Так, по данным транскриптомного исследования одиночных клеток, альвеолярные макрофаги больных ХОБЛ могут характеризоваться нарушением поглощения липидов, а также сниженной активацией, подвижностью и ангиогенной активностью [6]. В другом подобном исследовании было обнаружено, что альвеолярные макрофаги больных ХОБЛ отличаются пролиферирующим и моноцитоподобным фенотипом, что, вероятно, отражает активное восполнение пула альвеолярных макрофагов за счет привлечения циркулирующих моноцитов. Макрофаги при ХОБЛ также имели повышенную экспрессию генов, связанных с метаболизмом липидов и кодирующих ММР, а также снижением экспрессии генов главного комплекса гистосовместимости МНС классов I и II, что, вероятно, было связано с активацией сигналинга, опосредованного трансформирующим фактором роста (TGF) β1 [7]. Транскриптом-



ное профилирование альвеолярных макрофагов показало, что у курильщиков, не болеющих ХОБЛ, клетки характеризуются подавлением экспрессии генов, участвующих в развитии и регуляции воспалительных реакций в организме и обычно ассоциированных с M1 фенотипом (например, хемокиновых лигандов с мотивом CXC (CXCL) 9-11 или хемокинового лиганда с мотивом CC (CCL) 5) [5], но индукцией генов, связанных с M2 поляризацией (например, MMP2, MMP7, аденозиновый рецептор A3 (ADORA3)); при этом на фоне развития ХОБЛ данные особенности сохранялись и становились более выраженными [8].

Учитывая высокое социально-экономическое бремя ХОБЛ и неблагоприятные прогнозы, указывающие на рост распространенности заболевания, остается актуальным поиск новых фармакологических мишеней для лечения и профилактики данной патологии. Проведенные исследования свидетельствуют, что к таким мишеням можно отнести каналы с транзитным рецепторным потенциалом V1 (TRPV1). Установлено, что данные каналы способны активироваться значимыми этиологическими факторами ХОБЛ: компонентами сигаретного дыма [9] и микроразмерными пылевыми частицами [10], а также активными формами кислорода [11]. Повышенная экспрессия TRPV1 ранее обнаруживалась в тканях легких больных ХОБЛ [12], а также в макрофагах, дифференцированных из моноцитов *in vitro*, и на альвеолярных макрофагах, полученных от лиц, страдающих данным заболеванием [13]. В связи с этим, интерес представляет функциональная характеристика TRPV1 на макрофагах, в том числе, влияние данных каналов на дифференцировку и поляризацию клеток. Литературные данные по данному вопросу немногочисленны, но указывают на вероятный противовоспалительный эффект активации TRPV1. Так, агонист TRPV1 – капсаицин – снижал LPS- индуцированную продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и оксида азота [14, 15], что было опосредовано угнетением активности митоген-активируемых протеинкиназ ERK1/2 [16], а также транскрипционного фактора NF-κB [16, 17]. Ранее, исследуя экспрессию факторов транскрипции, регулирующих фенотип макрофагов, мы установили, что наличие в среде капсаицина на всем протяжении дифференцировки клеток *in vitro* приводит к вероятному сдвигу поляризации в сторону M2b фенотипа [18]. Одновременно аналогичные выводы были сделаны Vašek D. et al. [15]. Тем не менее, анализ экспрессии отдельных генов не позволяет провести комплексную оценку всех биологических процессов, происходящих в дифференцирующихся макрофагах при действии капсаицина.

Целью настоящего исследования было проанализировать особенности транскриптомного профиля макрофагов, дифференцирующихся из моноцитов периферической крови *in vitro* на фоне пролонгированного воздействия капсаицина.

## 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».

Донорами моноцитов послужили 5 практически здоровых не куривших добровольцев мужского пола со средним возрастом  $52,2 \pm 3,89$  лет. Венозную кровь собирали в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА) и центрифугировали в течение 15 минут при 1000g для получения лейкоцитов. Лейкоциты отбирали и разводили фосфатно-солевым буфером (ФСБ). Полученную суспензию медленно наслаивали на 3 мл фикола с плотностью 1,077 г/мл (Биолот, Россия) и затем центрифугировали при 400g в течение 40 минут при температуре 23°C. Полученные мононуклеары переносили в новую пробирку и трижды отмывали стерильным ФСБ. После третьей отмывки супернатант декантировали и ресуспендировали осадок в 1 мл среды RPMI-1640 (Corning, США).

Моноциты получали из выделенных мононуклеаров методом адгезии к пластику. Для этого клетки помещали в 6-луночные полистироловые планшеты в среде RPMI-1640, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% пенициллина/стрептомицина и выдерживали 2 часа, после чего неприкрепившиеся клетки отмывали, а прикрепившиеся моноциты дифференцировали в той же среде, добавляя 50 нг/мл GM-CSF (контрольные условия). Одновременно в отдельные лунки с моноцитами каждого добровольца, наряду с GM-CSF, также вносили капсаицин до конечной концентрации 50 мкМ. Культивирование проводили в CO<sub>2</sub>-инкубаторе MCO-170AC (PHCbi, КНР) в стандартных условиях (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) в течение 10 дней, производя замену среды через каждые 48 часов. На 11 день дифференцировавшиеся макрофаги открепляли 0,3% раствором коллагеназы (Биолот, Россия), отмывали, добавляли буфер для лизиса RTL (Magen, КНР) и замораживали при -80°C для последующего выделения РНК.

Тотальную РНК выделяли коммерческими наборами HiPure Total RNA Kit (Magen, КНР). Концентрации РНК и ДНК определяли на флуориметре Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием оригинальных наборов реагентов. Качество полученной РНК оценивали с помощью микрочипового электрофореза на системе MCE-202 MultiNA (Shimadzu, Япония). Процедуру обогащения мРНК проводили наборами VAHTS mRNA Capture Beads (Vazyme, КНР), для подготовки библиотек использовали наборы MGIEasy



RNA Library Prep Set (MGI Tech, КНР). Секвенирование мРНК выполняли на секвенаторе MGISEQ-200 (MGI Tech, КНР) в режиме SE50. Все процедуры выполняли с соблюдением инструкций производителей соответствующих наборов.

В результате секвенирования 10 образцов было получено 320 млн прочтений (Q30 – 85%), качество которых контролировали с помощью программного обеспечения FastQC v0.12.1 (Babraham Bioinformatics, Великобритания). Картирование прочтений на референсный транскриптом T2T-CHM13v2.0 и количественную оценку транскриптов выполняли с помощью программного обеспечения Salmon v1.10.1 (Университет Карнеги Меллон, США). Агрегацию транскриптов по генам осуществляли с использованием программного пакета tximport v1.28.0 для среды R (R Foundation for Statistical Computing, Австрия), анализ дифференциальной экспрессии – в пакете DESeq2 v1.40.2, генерацию диаграмм – с помощью пакетов ggplot2 v3.4.2 и EnhancedVolcano v1.18.0. Дифференциально экспрессированными считали гены, уровень значимости различий для которых после коррекции на множественные сравнения (FDR) составлял  $<0,05$ . Кратность изменений экспрессии выражали в виде двоичного логарифма соответствующего значения (Log2 fold change, Log2FC). С целью функциональной интерпретации данных при помощи программного пакета ClueGO v2.5.10 (Inserm, Франция) для платформы Cytoscape v3.10.3 (Институт системной биологии, США) проводили анализ обогащения генов с повышенной (апрегулированных) и пониженной (даунрегулированных) экспрессией по категориям баз данных Gene Ontology (GO). В качестве FDR-скорректированного порогового

уровня значимости, свидетельствующего о достоверном обогащении категории генной онтологии, принимали значение 0,05. Узловые (hub) гены, играющие ключевую роль, выявляли с помощью программного пакета cytoHubba v0.1 (Институт информатики, Тайвань) для платформы Cytoscape, предварительно построив сеть генных взаимодействий с помощью базы данных STRING (string-db.org). Анализ проводили с использованием алгоритмов Degree, DMNC, EPC, MCC и MNC; далее вычисляли число раз, которые ген входил в 20 узловых генов, определенных каждым алгоритмом, и средний ранг гена по этим алгоритмам. В качестве консенсусных узловых генов были выбраны 10 генов, определенных как узловые, по крайней мере, четырьмя из пяти алгоритмов, и имеющих наименьшее среднее ранговое место.

Дополнительно, мы провели анализ полученных данных с помощью платформы MacSpectrum (<https://zhoulab.shinyapps.io/mac spectrum/>) [19], которая позволяет рассчитать индексы поляризации (MPI, Macrophage Polarization Index) и дифференцировки (AMDI, Activation-induced Macrophage Differentiation Index) макрофагов. Полученные значения индексов представлены в виде Me (Q1-Q3), где Me – медиана, Q1-Q3 – первый и третий квартили соответственно.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ главных компонент позволил выявить, что образцы клеток контрольной группы и клеток, дифференцированных с капсаицином, формировали два пространственно разделенных кластера, что указывало на выраженные отличия их экспрессионных профилей (рис. 1).

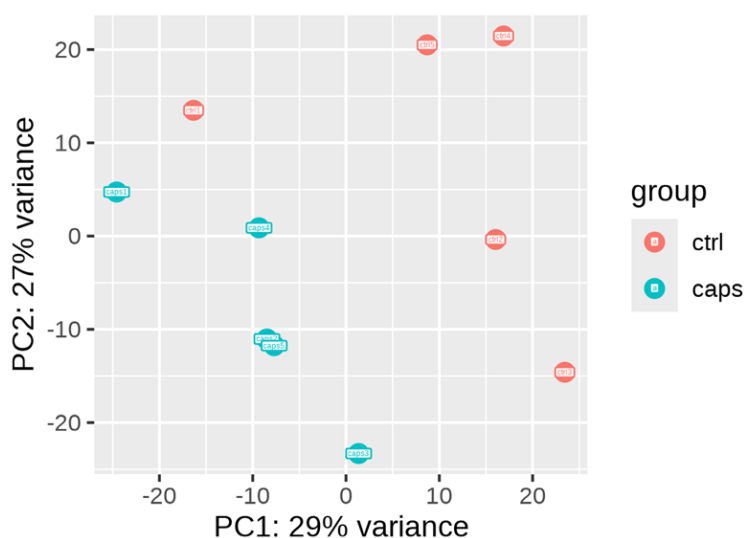


Рис. 1. Анализ главных компонент (PC): распределение контрольных клеток, дифференцированных в присутствии GM-CSF (ctrl), и клеток, дифференцированных в присутствии GM-CSF и капсаицина (caps), в координатах двух главных компонент PC1 и PC2.

Анализ транскриптомных изменений в макрофагах, дифференцированных с капсаицином, выявил 343 апрегулированных и 620 даунрегулированных генов, из них с ап- и даунрегуляцией более, чем в 2 раза, по

сравнению с контрольными условиями – 82 и 384, соответственно (рис. 2). Таким образом, при действии капсаицина на макрофаги заметно преобладали ингибирующие эффекты на экспрессию генов.



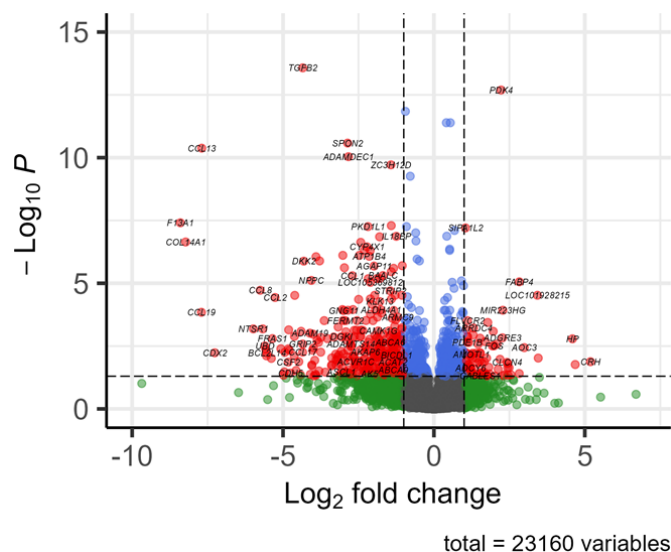


Рис. 2. Визуализация дифференциально экспрессированных генов в макрофагах, дифференцированных с капсаицином, по сравнению с макрофагами, дифференцированными в контрольных условиях. По оси абсцисс представлен логарифм отношения уровней экспрессии ( $\text{Log}_2$  fold change) между макрофагами, дифференцированными в присутствии капсаицина, и контрольными клетками; по оси ординат – статистическая значимость изменений ( $-\text{Log}_{10} P$ ). Красным показаны гены с  $|\text{Log}_2 \text{fold change}| > 1$  и значимым ( $p < 0,05$ ) изменением экспрессии; синим – гены с  $p < 0,05$ , но  $|\text{Log}_2 \text{fold change}| < 1$ ; серым или зеленым – гены, изменение экспрессии которых статистически незначимо.

Мы прицельно рассмотрели изменение экспрессии различных генов, имеющих важное значение для функционирования макрофагов, в том числе – часто рассматриваемых в качестве маркеров и регуляторов поляризации. Среди генов интерлейкинов значимо снижалась экспрессия противовоспалительного *IL10*, а среди генов рецепторов интерлейкинов отмечалась даунрегуляция *IL1R2* (CD121b, «ложный» рецептор, блокирующий IL-1), *IL2RA* (CD25,  $\alpha$ -цепь рецептора IL-2), *IL15RA* ( $\alpha$ -цепь рецептора IL-15) и *IL18BP* (белок, снижающий активность IL-18), однако экспрессия *IL1RN*, кодирующего белок, блокирующий рецепторы IL-1, напротив, увеличивалась. Также снижалась экспрессия генов, связанных с TNF-сигналингом: *TNFRSF11A* (рецептор-активатор NF- $\kappa$ B, RANK), *TNFRSF11B* (остеопротегерин), *TNFRSF4* (рецептор OX40), *TNFRSF9* (рецептор 4-1BB), *TNFRSF14* (рецептор-посредник для входа герпесвирусов, HVEM), *TNFRSF10B* (рецептор смерти, DR5), *TNFAIP8L1* (TIPE-подобный белок 1, TIPE-like 1), что может свидетельствовать об ослаблении TNF-сигналинга и чувствительности к TNF-ассоциированным апоптотическим стимулам.

Другим важным наблюдением было снижение экспрессии генов многих хемокинов, включая гены моноцитарных хемоаттрактантных белков *CCL2* (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, MCP-1), *CCL7* (моноцитарный хемоаттрактантный белок 3, MCP-3), *CCL8* (моноцитарный хемоаттрактантный белок 2, MCP-2), *CCL13* (моноцитарный хемоаттрактантный белок 4, MCP-4), привлекающих моноциты, лимфоциты и эозинофилы; хемокинов *CCL1* и *CCL17*

(TARC), стимулирующих хемотаксис Th2 и T-регуляторных лимфоцитов; *CCL5* (RANTES), важного для привлечения T-клеток памяти; *CXCL9* (монокин, индуцируемый интерфероном  $\gamma$ , MIG) и *CXCL10* (индуцируемый интерфероном- $\gamma$  белок 10, IP-10), критичных для привлечения цитотоксических и NK-клеток; *CXCL6* (гранулоцитарный хемоаттрактантный белок 2, GCP-2), кодирующего хемоаттрактант для нейтрофильных лейкоцитов; *CCL19* (макрофагальный воспалительный белок 3 $\beta$ , MIP-3 $\beta$ ), кодирующего фактор хемотаксиса для T-лимфоцитов и дендритных клеток, а также его рецептора – *CCR7*. Единственным хемокиновым геном, экспрессия которого значимо возрастала, был *CCL24*, кодирующий эотаксин-2 – хемоаттрактант для эозинофилов и базофилов.

Под действием капсаицина снижалась экспрессия генов интегринов (ITG): *ITGBL1*, *ITGA4*, *ITGA11*, опосредующих миграцию и взаимодействие макрофагов с внеклеточным матриксом, а также *ITGB5*, продукт которого функционирует как рецептор, опосредующий фагоцитоз апоптотических клеток. Напротив, усиливалась транскрипция *ITGB2*, кодирующего интегринальную субъединицу, связывающуюся с молекулами межклеточной адгезии (ICAM-1) на поверхности эндотелия, и *ITGAE*, белок которого обеспечивает взаимодействие с E-кадгеринами эпителиальных клеток.

Рассматривая факторы, влияющие на дифференцировку, мы заметили снижение экспрессии *STAT1* и *NFKB1/2* [20, 21], задействованных в дифференцировке M1 фенотипа макрофагов, а также *IRF4*, влияние которого на поляризацию противоречиво [22, 23]. Кроме того, снижалась экспрессия *CSF2*, кодирующего



GM-CSF. Данный цитокин, хотя и не относится к факторам транскрипции, имеет ключевое значение для классической M1 поляризации. При этом экспрессия гена субъединицы транскрипционного фактора AP-1 – *FOS*, по некоторым данным, ассоциированного с M2 поляризацией [24], увеличивалась. Кроме того, отмечалась апрегуляция *KLF10*, подавляющего выработку IL-12p40 и также способствующего поляризации M2 типа [25].

Макрофаги, дифференцированные с капсаицином, характеризовались сниженной экспрессией генов металлопротеаз *MMP1*, *MMP9*, *MMP12*, *MMP25*, что не соотносится с наблюдаемым при ХОБЛ повышением уровня продукции данных ферментов [26].

Таким образом, обзорный анализ основных генов, часто рассматриваемых в контексте ассоциаций с фенотипом макрофагов, не позволил выявить очевидных признаков M1 или M2 поляризации. Несмотря на то, что экспрессия некоторых факторов транскрипции, способствующих дифференцировке M2 фенотипа увеличивалась, мы не обнаружили апрегуляции традиционных M2 факторов транскрипции, таких, как *STAT6*, *PPARG*, *KLF4*, *MAF* (с-Maf), а также маркеров *MRC1* (CD206) и *CD163*, тогда как экспрессия *IL10*, *CCL1*, *CCL17*, *TGFB2*, напротив, была снижена. В то же время, факторы дифференцировки и маркеры M1 клеток также угнетались, что может говорить о формировании гипореактивных макрофагов, неспособных к организации эффективного воспалительного ответа, обладающих ограниченной подвижностью и способностью к ремоделированию клеточного матрикса.

Проведенный анализ MacSpectrum установил, что макрофаги, дифференцированные с капсаицином, имели более низкие индексы MPI (-7,3 (-15,9; -0,1) против 7,8 (4,3; 8,2)) и AMDI (-11,2 (-18,4; -2,9) против 13,1 (12,5; 20,0)), что, по нашему мнению, говорит о том, что капсаицин тормозит дифференцировку и снижает провоспалительный потенциал клеток. Рассматривая полученные результаты в контексте модулирующего влияния TRPV1 на поляризацию макрофагов, как патогенетического элемента ХОБЛ, можно выделить ряд исследований, поддерживающих нашу гипотезу. Так, ранее Akata K. et al. обнаружили, что большая часть (77,9%) альвеолярных макрофагов больных ХОБЛ не имели поляризации (M0) и характеризовались сниженной фагоцитарной активностью, тогда как у здоровых лиц таких клеток было лишь 23,9%. При этом процент неполяризованных макрофагов имел значимую прямую корреляцию с тяжестью заболевания и курением [27]. В работе Zhang Z. et al. использовался подход с программной деконволюцией секвенированных образцов РНК, полученной из браш-биоптатов бронхов, для определения их клеточного состава по профилю экспрессии генов. В результате среди всех клеток M0 макрофаги оказались лучшими предикторами ХОБЛ [28], при этом схожие результаты были получены в еще двух аналогичных исследованиях [29, 30].

С целью более комплексной функциональной характеристики влияния капсаицина на дифференцировку макрофагов мы провели анализ обогащения категорий базы данных Gene Ontology (GO) ап- и даунрегулируемыми генами, результаты которого представлены в таблице. Среди апрегулируемых категорий внимание привлекает группа, связанная с липидным метаболизмом. Ранее Baßler K. et al. наблюдали транскриптомные признаки повышения активности липидного обмена в макрофагах больных ХОБЛ [7], и, в целом, факт накопления липидов в альвеолярных макрофагах при оксидативном стрессе и ХОБЛ является известным [31]. Аналогичным образом, по результатам транскриптомного анализа ранее была установлена апрегуляция рибосомальных генов и обогащение соответствующих сигнальных путей в альвеолярных макрофагах пациентов с ХОБЛ [32], что перекликается с установленной нами апрегуляцией биогенеза малых субъединиц рибосом на фоне капсаицина. Вместе с тем, наблюдаемые нами признаки поддержания длины теломер не согласуются с данными о более коротких теломерах в макрофагах курящих лиц [33], хотя, как говорилось ранее, число макрофагов в легких при ХОБЛ увеличено. Даунрегулируемые категории GO в нашем эксперименте демонстрировали вероятное угнетение большого числа процессов, связанных с иммунным ответом, регуляцией, дифференцировкой, пролиферацией и хемотаксисом лейкоцитов, организацией актинового цитоскелета (хотя категория «регуляция полимеризации актиновых филаментов» была обогащена генами, экспрессия которых в присутствии капсаицина увеличивалась, число аналогичных даунрегулируемых категорий и обогащающих их генов преобладало). Интересно, что сходные признаки прежде отмечали Han L. et al. в альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ. В частности, они обнаружили даунрегуляцию множества категорий, связанных с воспалительным сигналингом, хемотаксисом, паттерн-распознающими рецепторами, NF-κB, TNF, формированием фагосом и лизосом, активацией и миграцией лимфоцитов, сигналингом В-клеточных рецепторов, формированием цитоскелета и клеточной адгезией. Фактически, даунрегулируемыми были все биологические процессы, кроме ассоциированных с рибосомами и транспортом РНК [32].

В качестве узловых апрегулируемых генов были определены *NAT10*, *WDR3*, *RRS1*, *DDX18*, *HNRNPA1*, *RPS27*, *RPS28*, *CTNNA1*, *RPL38* и *CHD4*. Гены *NAT10*, *WDR3*, *RRS1* и *DDX18* кодируют белки, критичные для биогенеза рибосом [34–37], а *RPS27*, *RPS28* и *RPL38* непосредственно отвечают за продукцию различных рибосомальных субъединиц – структурных компонентов рибосом. Среди оставшихся генов *HNRNPA1* кодирует белок, отвечающий за процессинг РНК [38], *CHD4* является основным компонентом комплекса ремоделирования нуклеосом и деацетилазы (NuRD), регулирующего экспрессию различных генов [39], а



*CTNNB1* обеспечивает образование  $\beta$ -катенина – центрального регулятора канонического Wnt-сигналинга. Примечательно, что данный сигналинг ингибирует M1 поляризацию, но способствует дифференцировке M2

макрофагов в нативных условиях, однако на фоне LPS-индуцированного воспаления угнетает как M1, так и M2 поляризацию *in vitro* и *in vivo* [40].

Таблица

**Категории GO, обогащенные ап- или даунрегулируемыми генами, сгруппированные по ключевым биологическим эффектам**

Группа	Категории, обогащенные апрегулируемыми генами
Иммунный ответ	Костимуляция Т-клеток (GO:0031295, $p = 1,80 \times 10^{-2}$ ), отрицательная регуляция продукции фактора некроза опухоли (GO:0032720, $p = 2,51 \times 10^{-2}$ )
Метаболизм липидов и ионный транспорт	Окисление жирных кислот (GO:0019395, $p = 3,30 \times 10^{-3}$ ), метаболизм гликолипидов (GO:0006664, $p = 1,77 \times 10^{-2}$ ), активность липидных трансмембранных переносчиков (GO:0032412, $p = 1,89 \times 10^{-2}$ ), температурный гомеостаз (GO:0001659, $p = 2,20 \times 10^{-2}$ ), регуляция активности трансмембранных переносчиков одноатомных ионов (GO:0032412, $p = 1,89 \times 10^{-2}$ )
Ответ на клеточный стресс	Детоксикация клеточных оксидантов (GO:0098869, $p = 2,35 \times 10^{-2}$ ), ответ на топологически неправильный белок (GO:0035966, $p = 2,19 \times 10^{-2}$ )
Биосинтез белка	Биогенез малых субъединиц рибосом (GO:0042274, $p = 2,01 \times 10^{-2}$ ), определение локализации РНК (GO:0051236, $p = 4,54 \times 10^{-3}$ ), регуляция направленной доставки белков (GO:1903533, $p = 1,78 \times 10^{-2}$ )
Клеточный цикл	Выравнивание хромосом в митотической метафазе (GO:0007080, $p = 2,04 \times 10^{-2}$ ), поддержание длины теломер теломеразой (GO:0007004, $p = 1,68 \times 10^{-2}$ )
Сигнальные взаимодействия	Отрицательная регуляция активности протеинкиназ (GO:0006469, $p = 4,06 \times 10^{-2}$ ), отрицательная регуляция связывания (GO:0051100, $p = 2,04 \times 10^{-2}$ )
Прочее	Регуляция полимеризации актиновых филаментов (GO:0030833, $p = 1,72 \times 10^{-3}$ ), отрицательная регуляция ангиогенеза (GO:0016525, $p = 3,28 \times 10^{-2}$ )
Группа	Категории, обогащенные даунрегулируемыми генами
Иммунный ответ	Сигнальный путь В-клеточных рецепторов (GO:0050853, $p = 3,19 \times 10^{-3}$ ), антибактериальный врожденный иммунный ответ (GO:0140367, $p = 1,57 \times 10^{-3}$ ), дифференцировка дендритных клеток (GO:0097028, $p = 4,21 \times 10^{-4}$ ), активация лейкоцитов (GO:0045321, $p = 1,72 \times 10^{-10}$ ), положительная регуляция апоптоза лимфоцитов (GO:0070230, $p = 1,79 \times 10^{-4}$ ), регуляция процессов иммунной системы (GO:0002682, $p = 1,82 \times 10^{-11}$ ), ответ на другой организм (GO:0051707, $p = 2,68 \times 10^{-7}$ ), ответ на пептид (GO:1901652, $p = 7,46 \times 10^{-12}$ ), клеточный ответ на IL-17 (GO:0097398, $p = 2,20 \times 10^{-3}$ ), ответ на интерферон II типа (GO:0034341, $p = 9,92 \times 10^{-4}$ ), продукция IFN $\alpha$ (GO:0032607, $p = 5,92 \times 10^{-4}$ ), цитокин-опосредованный сигналинг (GO:0019221, $p = 2,73 \times 10^{-8}$ ), клеточный ответ на цитокиновый стимул (GO:0071345, $p = 4,61 \times 10^{-10}$ ), проникновение симбионта в клетку хозяина (GO:0046718, $p = 6,01 \times 10^{-4}$ )
Клеточная пролиферация	Формирование плаценты (GO:0001890, $p = 8,33 \times 10^{-4}$ ), формирование преганглионарных парасимпатических волокон (GO:0021783, $p = 3,19 \times 10^{-3}$ ), одонтогенез (GO:0042476, $p = 3,19 \times 10^{-3}$ ), регуляция пролиферации клеточной популяции (GO:0042127, $p = 1,13 \times 10^{-6}$ ), регуляция многоклеточных организменных процессов (GO:0051239, $p = 1,04 \times 10^{-11}$ ), регуляция процесса развития (GO:0050793, $p = 3,87 \times 10^{-5}$ )
Организация цитоскелета и подвижность	Организация актинового цитоскелета (GO:0030036, $p = 1,59 \times 10^{-3}$ ), организация кортикального цитоскелета (GO:0030865, $p = 1,72 \times 10^{-3}$ ), организация пресинаптического актинового цитоскелета (GO:0099140, $p = 9,14 \times 10^{-5}$ ), экпирование плюс-конца актиновых филаментов (GO:0051016, $p = 1,92 \times 10^{-3}$ ), организация мембранных складок (GO:0031529, $p = 4,28 \times 10^{-4}$ ), клеточная миграция (GO:0016477, $p = 8,70 \times 10^{-12}$ )
Метаболизм, транспорт, ионный гомеостаз	Метаболизм фосфат-содержащих компонентов (GO:0006796, $p = 1,15 \times 10^{-3}$ ), биосинтез спиртов (GO:0046165, $p = 1,15 \times 10^{-3}$ ), катаболизм коллагена (GO:0030574, $p = 3,15 \times 10^{-4}$ ), клеточный импорт (GO:0098657, $p = 2,07 \times 10^{-3}$ ), активность трансмембранного транспорта, связанного с АТФазой (GO:0042626, $p = 2,99 \times 10^{-4}$ ), гомеостаз одноатомных катионов (GO:0055080, $p = 1,21 \times 10^{-5}$ )
Прочее	Негативная регуляция сигналинга инсулиновых рецепторов (GO:0046627, $p = 2,83 \times 10^{-3}$ ), внутриклеточный сигнальный модуль (GO:0141124, $p = 1,16 \times 10^{-9}$ ), ответ на повышенные уровни кислорода (GO:0036296, $p = 3,19 \times 10^{-3}$ ), клеточный ответ на абиотический стимул (GO:0071214, $p = 2,81 \times 10^{-3}$ )



Среди узловых даунрегулированных генов мы выделили *CCL2*, *IL10*, *MMP9*, *CXCL9*, *CCL5*, *CXCL10*, *NFKB1*, *CCL19*, *PDCD1* и *CCR7*; функциональная характеристика большинства перечисленных генов была приведена выше. Примечательно, что экспрессия указанных узловых генов контролируется транскрипционным фактором NF-κB, по этой причине данный фактор, по-видимому, можно считать центральным регулятором. Ген *NFKB1* кодирует белок p105, который после процессинга образует p50 субъединицу NF-κB. Экспериментальные исследования показывают, что выключение гена *NFKB1* в макрофагах способствует росту провоспалительного потенциала клеток за счет усиления продукции TNF-α, IL-1β и IL-6, но снижает экспрессию костимулирующих факторов, важных для активации лимфоцитов.

Интересно, что выключение *NFKB1* также сопровождается снижением экспрессии *IL10* [41] – еще одного узлового гена, даунрегуляция которого отмечалась в нашем эксперименте. Известно, что наиболее низкая продукция IL-10 характерна для M2a макрофагов [42], а нокаут гена рецептора *IL10RB* приводит к неспособности клеток эффективно уничтожать бактериальные патогены [43]. При этом у больных ХОБЛ и курящих лиц наблюдается снижение концентрации данного цитокина, а также числа IL-10<sup>+</sup> макрофагов в индуцированной мокроте [44], что подтверждает его патогенетическую значимость.

Как уже отмечалось, в альвеолярных макрофагах при ХОБЛ экспрессия *MMP9* обычно повышена, тогда как под действием капсаицина в нашей модели она, напротив, снижалась. Таким образом, по профилю *MMP9* капсаицин-индуцированный фенотип макрофагов расходится с характерными для ХОБЛ изменениями. Хотя патогенное значение высокого уровня *MMP9* было доказано экспериментально – трансгенная экспрессия *MMP9* у мышей со временем приводила к развитию эмфиземы легких [45], макрофаги могут быть не единственными продуцентами металлопротеаз. Кроме того, их функциональное состояние может отличаться в зависимости от фазы течения или тяжести ХОБЛ. Так, Fujii W. et al. находили снижение экспрессии *MMP7* и *MMP9* в альвеолярных макрофагах больных ХОБЛ с 3-4 стадией согласно GOLD [46].

Многие даунрегулированные узловые гены были представлены хемокинами (*CCL2*, *CCL5*, *CXCL9*, *CXCL10*, *CCL19*) и их рецепторами (*CCR7*). Снижение экспрессии хемокинов также, в целом, нетипично для больных ХОБЛ [47]. Тем не менее, транскриптомный анализ альвеолярных макрофагов, полученных от здоровых курящих лиц, выявил снижение уровня транскриптов *CCL5* и *CXCL9/10/11* по сравнению с клетками здоровых не куривших добровольцев [8]. Кроме того, ранее мы находили даунрегуляцию *CXCL9* и *CXCL10* в моноцитах периферической крови больных ХОБЛ [48], а Liao S.X. et al. продемонстрировали снижение общей экспрессии *CCR7* и числа CCR7<sup>+</sup> дендритных

клеток в легких больных ХОБЛ [49].

Ген *PDCD1* кодирует рецептор программируемой клеточной смерти PD-1, относящийся к рецепторам иммунных контрольных точек, поскольку при взаимодействии с лигандами PD-L1 или PD-L2 он ингибирует функциональную активность иммунных клеток [50]. Экспериментальное блокирование активности PD-1 на опухоль-ассоциированных макрофагах приводило к M1 поляризации клеток [51]. Таким образом, снижение экспрессии *PDCD1*, в отличие от прочих генов, напротив, говорит о потенциальном увеличении реактивности клеток и может носить компенсаторный характер.

Среди недостатков проведенного исследования можно отметить небольшой размер выборки, учитывая, что использовали макрофаги, дифференцированные из первичных моноцитов, а не клеточных линий (например, THP-1). Кроме того, мы применяли для активации TRPV1 капсаицин, который, как известно, может быть недостаточно селективен [52], но при этом не валидировали полученные эффекты с помощью блокады TRPV1. Известные ограничения связаны с *in vitro* условиями эксперимента, не позволяющими в полной мере воспроизвести все особенности микроокружения клеток *in vivo*. В частности, мы оценивали клетки в состоянии покоя и не рассматривали возможное влияние дополнительной провоспалительной стимуляции LPS. Наконец, необходимо помнить, что в ходе секвенирования РНК оценивается лишь число транскриптов различных генов, что не позволяет делать однозначных выводов об уровнях экспрессии соответствующих белков, их посттрансляционных модификациях и клеточной локализации.

### Заключение

Целью проведенной работы было оценить возможный вклад TRPV1 в формирование ХОБЛ-подобного фенотипа макрофагов, дифференцированных из моноцитов крови *in vitro*. При этом для более комплексной характеристики происходящих изменений был использован транскриптомный анализ, а полученные результаты сопоставляли преимущественно с результатами транскриптомных исследований альвеолярных макрофагов больных ХОБЛ и здоровых курильщиков. Мы установили, что агонист TRPV1 капсаицин вызывает выраженную транскриптомную перестройку, прежде всего, проявляющуюся подавлением экспрессии широкого спектра генов, участвующих в регуляции иммунного и воспалительного ответа. Макрофаги, дифференцированные в присутствии капсаицина, характеризовались снижением экспрессии генов, ассоциированных с реакцией на биотические и абиотические стимулы, цитокиновым сигналингом, ремоделированием цитоскелета и клеточной миграцией, что указывает на формирование гипореактивного фенотипа. При этом клетки оставались метаболически активными и демонстрировали апрегуляцию генов, связанных с метаболизмом липидов и биогенезом ри-



босом, что согласуется с усилением потенциала белкового синтеза. Узловые гены, экспрессия которых увеличивалась на фоне капсаицина, также были связаны с биогенезом рибосом, регуляцией транскрипции и процессинга мРНК и Wnt-сигналингом, тогда как среди даунрегулированных узловых генов доминировали компоненты цитокинового сигналинга. Дополнительный анализ данных с помощью платформы MacSpectrum показал, что пролонгированное воздействие капсаицина сопровождается снижением степени дифференцировки и провоспалительного потенциала макрофагов.

Сопоставив полученные результаты с ранее опубликованными данными о фенотипических особенностях макрофагов, в том числе на уровне транскриптома, у больных ХОБЛ и курящих лиц, мы выявили ряд соответствий. В частности, для альвеолярных макрофагов больных ХОБЛ действительно характерна активация биогенеза рибосом и накопление липидов, тогда как различные процессы, связанные с воспалительным ответом и иммунной защитой, подавлены. Кроме того, транскриптомные исследования последних лет свидетельствуют о преобладании неполяризованных макрофагов в дыхательных путях при ХОБЛ, либо о склонности к поляризации клеток в

M2 фенотип, что также находит отражение в проведенном нами эксперименте. В совокупности полученные результаты позволяют предположить, что персистирующая активация TRPV1 сигаретным дымом, аэрополлютантами или активными формами кислорода может быть одним из факторов, влияющих на формирование патологического транскриптомного профиля и функционального состояния альвеолярных макрофагов *in vivo* при ХОБЛ, потенциально способствуя развитию и прогрессированию заболевания.

#### **Конфликт интересов**

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

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

#### **Источники финансирования**

Исследование 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. Devulder J.V. Unveiling mechanisms of lung aging in COPD: a promising target for therapeutics development // Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med. 2024. Vol.2, Iss.3. P.133–141. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2024.08.007>
2. Kim G.D., Lim E.Y., Shin H.S. Macrophage polarization and functions in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Mol. Sci. 2024. Vol.25, Iss.11. Article number:5631. <https://doi.org/10.3390/ijms25115631>
3. Wang S., Chen Y., Hong W., Li B., Zhou Y., Ran P. Chronic exposure to biomass ambient particulate matter triggers alveolar macrophage polarization and activation in the rat lung // J. Cell. Mol. Med. 2022. Vol.26, Iss.4. P.1156–1168. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17169>
4. Guo X., Yang S., Zhu H., Liu F., Li K., Li G., Lin Y., Yu H., Qiu W., Xu H., Liu Q., Xie X., Sun Y., Zheng P., Chen B., Liu Z., Yuan X., Peng S., Bi X., Yang J., Shao N.Y., Dai J. Involvement of M2 macrophages polarization in PM2.5-induced COPD by upregulating MMP12 via IL4/STAT6 pathway // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2024. Vol.283. Article number:116793. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116793>
5. Feng H., Zheng R. Cigarette smoke prevents M1 polarization of alveolar macrophages by suppressing NLRP3 // Life Sci. 2023. Vol.327. Article number:121854. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121854>
6. Hu Y., Shao X., Xing L., Li X., Nonis G.M., Koelwyn G.J., Zhang X., Sin D.D. Single-cell sequencing of lung macrophages and monocytes reveals novel therapeutic targets in COPD // Cells. 2023. Vol.12, Iss.24. Article number:2771. <https://doi.org/10.3390/cells12242771>
7. Baßler K., Fujii W., Kapellos T.S., Dudkin E., Reusch N., Horne A., Reiz B., Luecken M.D., Osei-Sarpong C., Warntat-Herresthal S., Bonaguro L., Schulte-Schrepping J., Wagner A., Günther P., Pizarro C., Schreiber T., Knoll R., Holsten L., Kröger C., De Domenico E., Becker M., Händler K., Wohnhaas C.T., Baumgartner F., Köhler M., Theis H., Kraut M., Wadsworth M.H. 2nd, Hughes T.K., Ferreira H.J., Hinkley E., Kaltheuner I.H., Geyer M., Thiele C., Shalek A.K., Feißt A., Thomas D., Dickten H., Beyer M., Baum P., Yosef N., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Hasenauer J., Theis F.J., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophages in early stage COPD show functional deviations with properties of impaired immune activation // Front. Immunol. 2022. Vol.13. Article number:917232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.917232>
8. Shaykhiev R., Krause A., Salit J., Strulovici-Barel Y., Harvey B.G., O'Connor T.P., Crystal R.G. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // J. Immunol. 2009. Vol.183, Iss.4. P.2867–2883. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900473>
9. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model // Free Radic. Biol. Med. 2019. Vol.134. P.229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>
10. Agopyan N., Bhatti T., Yu S., Simon S.A. Vanilloid receptor activation by 2- and 10-microm particles induces re-



sponses leading to apoptosis in human airway epithelial cells // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003. Vol.192, Iss.1. P.21–35. [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00259-X)

11. Chu Y., Zhang H., Yang M., Yu R. Molecular dynamic simulations reveal the activation mechanisms of oxidation-induced TRPV1 // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol.24, Iss.11. Article number:9553. <https://doi.org/10.3390/ijms24119553>

12. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung // *Thorax*. 2014. Vol.69, Iss.12. P.1080–1089. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205467>

13. Наумов Д.Е., Сугайло И.Ю., Котова О.О., Гассан Д.А., Горчакова Я.Г., Мальцева Т.А. Сравнительная характеристика уровней экспрессии TRP каналов на макрофагах больных хронической обструктивной болезнью легких // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып.85. С.37–46. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>

14. Li Y., Guo X., Zhan P., Huang S., Chen J., Zhou Y., Jiang W., Chen L., Lin Z. TRPV1 regulates proinflammatory properties of M1 macrophages in periodontitis via NRF2 // *Inflammation*. 2024. Vol.47, Iss.6. P.2041–2056. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02024-3>

15. Vašek D., Fikarová N., Marková V.N., Honc O., Pacáková L., Porubská B., Somova V., Novotný J., Melkes B., Krulová M. Lipopolysaccharide pretreatment increases the sensitivity of the TRPV1 channel and promotes an anti-inflammatory phenotype of capsaicin-activated macrophages // *J. Inflamm. (Lond)*. 2024. Vol.21, Iss.1. Article number:17. <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00391-0>

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

17. Tang J., Luo K., Li Y., Chen Q., Tang D., Wang D., Xiao J. Capsaicin attenuates LPS-induced inflammatory cytokine production by upregulation of LXR $\alpha$  // *Int. Immunopharmacol.* 2015. Vol.28, Iss.1. P.264–269. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.06.007>

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

19. Li C., Menoret A., Farragher C., Ouyang Z., Bonin C., Holvoet P., Vella A.T., Zhou B. Single cell transcriptomics based-MacSpectrum reveals novel macrophage activation signatures in diseases // *JCI Insight*. 2019. Vol.5, Iss.10. Article number:e126453. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126453>

20. Liang T., Chen J., Xu G., Zhang Z., Xue J., Zeng H., Jiang J., Chen T., Qin Z., Li H., Ye Z., Nie Y., Liu C., Zhan X. STAT1 and CXCL10 involve in M1 macrophage polarization that may affect osteolysis and bone remodeling in extrapulmonary tuberculosis // *Gene*. 2022. Vol.809. Article number:146040. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146040>

21. Wu X., Wang Z., Shi J., Yu X., Li C., Liu J., Zhang F., Chen H., Zheng W. Macrophage polarization toward M1 phenotype through NF- $\kappa$ B signaling in patients with Behçet's disease // *Arthritis Res. Ther.* 2022. Vol.24, Iss.1. Article number:249. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02938-z>

22. Liao X., Sharma N., Kapadia F., Zhou G., Lu Y., Hong H., Paruchuri K., Mahabeleshwar G.H., Dalmás E., Venter N., Flask C.A., Kim J., Doreian B.W., Lu K.Q., Kaestner K.H., Hamik A., Clément K., Jain M.K. Krüppel-like factor 4 regulates macrophage polarization // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol.121, Iss.7. P.2736–2749. <https://doi.org/10.1172/JCI45444>

23. Wang J., Wu Z., Huang Y., Jin L., Xu J., Yao Z., Ouyang X., Zhou Z., Mao S., Cao J., Lai B., Shen W. IRF4 induces M1 macrophage polarization and aggravates ulcerative colitis progression by the Bcl6-dependent STAT3 pathway // *Environ. Toxicol.* 2024. Vol.39, Iss.4. P.2390–2404. <https://doi.org/10.1002/tox.24106>

24. Zhu S., Feng X., Yuan J., Sun C., Ding H., Wang Y., Chen K., Cui E., Zhang L., Bao N. AP-1-dependent c-Fos activation by TREX1 drives M2 macrophage polarization and mitigates osteoarthritis progression // *Cell. Mol. Life Sci.* 2025. Vol.82, Iss.1. Article number:253. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05771-0>

25. Zhang W., Wang X., Xia X., Liu X., Suo S., Guo J., Li M., Cao W., Cai Z., Hui Z., Subramaniam M., Spelsberg T.C., Wang J., Wang L. Klf10 inhibits IL-12p40 production in macrophage colony-stimulating factor-induced mouse bone marrow-derived macrophages // *Eur. J. Immunol.* 2013. Vol.43, Iss.1. P.258–269. <https://doi.org/10.1002/eji.201242697>

26. Christopoulou M.E., Papakonstantinou E., Stolz D. Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol.24, Iss.4. Article number:3786. <https://doi.org/10.3390/ijms24043786>

27. Akata K., Yamasaki K., Leitao Filho F.S., Yang C.X., Takiguchi H., Sahin B., Whalen B.A., Yang C.W.T., Leung J.M., Sin D.D., van Eeden S.F. Abundance of non-polarized lung macrophages with poor phagocytic function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Biomedicines*. 2020. Vol.8, Iss.10. Article number:398. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100398>

28. Zhang Z., Yu H., Wang Q., Ding Y., Wang Z., Zhao S., Bian T. A macrophage-related gene signature for identifying COPD based on bioinformatics and ex vivo experiments // *J. Inflamm. Res.* 2023. Vol.16. P.5647–5665. <https://doi.org/10.2147/JIR.S438308>



29. Shen W., Wang S., Wang R., Zhang Y., Tian H., Yang X., Wei W. Analysis of the polarization states of the alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease samples based on miRNA-mRNA network signatures // *Ann. Transl. Med.* 2021. Vol.9, Iss.16. Article number:1333. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3815>
30. Wang S., Zhong M., Deng X., Liu C., Tan Y., Qian B., Zhong M. Based exploration of the diagnostic value of oxidative stress-related key genes in chronic obstructive pulmonary disease // *Cell. Biol. Toxicol.* 2025. Vol.41, Iss.1. Article number:69. <https://doi.org/10.1007/s10565-025-10019-5>
31. Hsieh M.H., Chen P.C., Hsu H.Y., Liu J.C., Ho Y.S., Lin Y.J., Kuo C.W., Kuo W.S., Kao H.F., Wang S.D., Liu Z.G., Wu L.S., Wang J.Y. Surfactant protein D inhibits lipid-laden foamy macrophages and lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Cell. Mol. Immunol.* 2023. Vol.20, Iss.1. P.38–50. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00946-2>
32. Han L., Wang J., Ji X.B., Wang Z.Y., Wang Y., Zhang L.Y., Li H.P., Zhang Z.M., Li Q.Y. Transcriptomics analysis identifies the presence of upregulated ribosomal housekeeping genes in the alveolar macrophages of patients with smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021. Vol.16. P.2653–2664. <https://doi.org/10.2147/COPD.S313252>
33. Tomita K., Caramori G., Ito K., Lim S., Sano H., Tohda Y., Adcock I.M., Barnes P.J. Telomere shortening in alveolar macrophages of smokers and COPD patients // *Open Pathol. J.* 2010. Vol.4. P.23–29. <https://doi.org/10.2174/1874375701004010023>
34. Ito S., Horikawa S., Suzuki T., Kawauchi H., Tanaka Y., Suzuki T., Suzuki T. Human NAT10 is an ATP-dependent RNA acetyltransferase responsible for N4-acetylcytidine formation in 18 S ribosomal RNA (rRNA) // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol.289, Iss.52. P.35724–35730. <https://doi.org/10.1074/jbc.C114.602698>
35. McMahon M., Ayllón V., Panov K.I., O'Connor R. Ribosomal 18 S RNA processing by the IGF-I-responsive WDR3 protein is integrated with p53 function in cancer cell proliferation // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol.285, Iss.24. P.18309–18318. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.108555>
36. Song J., Peng C., Wang R., Hua Y., Wu Q., Deng L., Cao Y., Zhang L., Hou L. Ribosome biogenesis regulator 1 homolog (RRS1) promotes cisplatin resistance by regulating AEG-1 abundance in breast cancer cells // *Molecules.* 2023. Vol.28, Iss.7. Article number:2939. <https://doi.org/10.3390/molecules28072939>
37. Zhang H., Wu Z., Lu J.Y., Huang B., Zhou H., Xie W., Wang J., Shen X. DEAD-box helicase 18 counteracts PRC2 to safeguard ribosomal DNA in pluripotency regulation // *Cell. Rep.* 2020. Vol.30, Iss.1. P.81–97.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.021>
38. Mayeda A., Krainer A.R. Regulation of alternative pre-mRNA splicing by hnRNP A1 and splicing factor SF2 // *Cell.* 1992. Vol.68, Iss.2. P.365–375. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90477-T](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90477-T)
39. Basta J., Rauchman M. The nucleosome remodeling and deacetylase complex in development and disease // *Transl. Res.* 2015. Vol.165, Iss.1. P.36–47. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.003>
40. Yang J., Wang Y., Yang D., Ma J., Wu S., Cai Q., Xue J., Yuan C., Wang J., Liu X. Wnt/β-catenin signaling regulates lipopolysaccharide-altered polarizations of RAW264.7 cells and alveolar macrophages in mouse lungs // *Eur. J. Inflamm.* 2021. Vol.19. Article number:205873922110593. <https://doi.org/10.1177/20587392211059362>
41. Somma D., Kok F.O., Kerrigan D., Wells C.A., Carmody R.J. Defining the role of nuclear factor (NF)-κB p105 subunit in human macrophage by transcriptomic analysis of NFKB1 knockout THP1 cells // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:669906. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669906>
42. Selig M., Poehlman L., Lang N.C., Völker M., Rolauffs B., Hart M.L. Prediction of six macrophage phenotypes and their IL-10 content based on single-cell morphology using artificial intelligence // *Front. Immunol.* 2024. Vol.14. Article number:1336393. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1336393>
43. Mukhopadhyay S., Heinz E., Porreca I., Alasoo K., Yeung A., Yang H.T., Schwerdt T., Forbester J.L., Hale C., Agu C.A., Choi Y.H., Rodrigues J., Capitani M., Jostins-Dean L., Thomas D.C., Travis S., Gaffney D., Skarnes W.C., Thomson N., Uhlig H.H., Dougan G., Powrie F. Loss of IL-10 signaling in macrophages limits bacterial killing driven by prostaglandin E2 // *J. Exp. Med.* 2020. Vol.217, Iss.2. Article number:e20180649. <https://doi.org/10.1084/jem.20180649>
44. Takanashi S., Hasegawa Y., Kanehira Y., Yamamoto K., Fujimoto K., Satoh K., Okamypa K. Interleukin-10 level in sputum is reduced in bronchial asthma, COPD and in smokers // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol.14, Iss.2. P.309–314. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14b12.x>
45. Foronjy R., Nkyimbeng T., Wallace A., Thankachen J., Okada Y., Lemaitre V., D'Armiento J. Transgenic expression of matrix metalloproteinase-9 causes adult-onset emphysema in mice associated with the loss of alveolar elastin // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008. Vol.294, Iss.6. P.L1149–L1157. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00481.2007>
46. Fujii W., Kapellos T.S., Baßler K., Händler K., Holsten L., Knoll R., Warnat-Herresthal S., Oestreich M., Hinkley E.R., Hasenauer J., Pizarro C., Thiele C., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophage transcriptomic profiling in COPD shows major lipid metabolism changes // *ERJ Open Res.* 2021. Vol.7, Iss.3. Article number:00915-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00915-2020>
47. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use // *Int. J. Mol.*



Sci. 2019. Vol.20, Iss.11. Article number:2785. <https://doi.org/10.3390/ijms20112785>

48. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Сугайло И.Ю., Шелудько Е.Г., Горчакова Я.Г. Анализ транскриптома моноцитов периферической крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.47–58. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-47-58>

49. Liao S.X., Ding T., Rao X.M., Sun D.S., Sun P.P., Wang Y.J., Fu D.D., Liu X.L., Ou-Yang Y. Cigarette smoke affects dendritic cell maturation in the small airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol.11, Iss.1. P.219–225. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2759>

50. Gao M., Shi J., Xiao X., Yao Y., Chen X., Wang B., Zhang J. PD-1 regulation in immune homeostasis and immunotherapy // *Cancer Lett.* 2024. Vol.588. Article number:216726. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216726>

51. Fan T.W., Higashi R.M., Song H., Daneshmandi S., Mahan A.L., Purdom M.S., Bocklage T.J., Pittman T.A., He D., Wang C., Lane A.N. Innate immune activation by checkpoint inhibition in human patient-derived lung cancer tissues // *eLife.* 2021. Vol.10. Article number:e69578. <https://doi.org/10.7554/eLife.69578>

52. Juárez-Contreras R., Mota-Carrillo E., Piedra-Ramírez A., Farías-Sánchez D., González-Ramírez R., Morales-Lázaro S.L. Capsaicin: beyond TRPV1 // *Front. Nutr.* 2025. Vol.12. Article number:1594742. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1594742>

## REFERENCES

1. Devulder J.V. Unveiling mechanisms of lung aging in COPD: a promising target for therapeutics development. *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2024; 2(3):133–141. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2024.08.007>

2. Kim G.D., Lim E.Y., Shin H.S. Macrophage polarization and functions in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(11):5631. <https://doi.org/10.3390/ijms25115631>

3. Wang S., Chen Y., Hong W., Li B., Zhou Y., Ran P. Chronic exposure to biomass ambient particulate matter triggers alveolar macrophage polarization and activation in the rat lung. *J. Cell. Mol. Med.* 2022; 26(4):1156–1168. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17169>

4. Guo X., Yang S., Zhu H., Liu F., Li K., Li G., Lin Y., Yu H., Qiu W., Xu H., Liu Q., Xie X., Sun Y., Zheng P., Chen B., Liu Z., Yuan X., Peng S., Bi X., Yang J., Shao N.Y., Dai J. Involvement of M2 macrophages polarization in PM2.5-induced COPD by upregulating MMP12 via IL4/STAT6 pathway. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2024; 283:116793. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116793>

5. Feng H., Zheng R. Cigarette smoke prevents M1 polarization of alveolar macrophages by suppressing NLRP3. *Life Sci.* 2023; 327:121854. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121854>

6. Hu Y., Shao X., Xing L., Li X., Nonis G.M., Koelwyn G.J., Zhang X., Sin D.D. Single-cell sequencing of lung macrophages and monocytes reveals novel therapeutic targets in COPD. *Cells* 2023; 12(24):2771. <https://doi.org/10.3390/cells12242771>

7. Baßler K., Fujii W., Kapellos T.S., Dudkin E., Reusch N., Horne A., Reiz B., Luecken M.D., Osei-Sarpong C., Warnat-Herresthal S., Bonaguro L., Schulte-Schrepping J., Wagner A., Günther P., Pizarro C., Schreiber T., Knoll R., Holsten L., Kröger C., De Domenico E., Becker M., Händler K., Wohnhaas C.T., Baumgartner F., Köhler M., Theis H., Kraut M., Wadsworth M.H. 2nd, Hughes T.K., Ferreira H.J., Hinkley E., Kaltheuner I.H., Geyer M., Thiele C., Shalek A.K., Feißt A., Thomas D., Dickten H., Beyer M., Baum P., Yosef N., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Hasenauer J., Theis F.J., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophages in early stage COPD show functional deviations with properties of impaired immune activation. *Front. Immunol.* 2022; 13:917232. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.917232>

8. Shaykhiev R., Krause A., Salit J., Strulovici-Barel Y., Harvey B.G., O'Connor T.P., Crystal R.G. Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Immunol.* 2009; 183(4):2867–2883. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900473>

9. Wang M., Zhang Y., Xu M., Zhang H., Chen Y., Chung K.F., Adcock I.M., Li F. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke-induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic. Biol. Med.* 2019; 134:229–238. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004>

10. Agopyan N., Bhatti T., Yu S., Simon S.A. Vanilloid receptor activation by 2- and 10-microm particles induces responses leading to apoptosis in human airway epithelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003; 192(1):21–35. [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(03\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(03)00259-X)

11. Chu Y., Zhang H., Yang M., Yu R. Molecular dynamic simulations reveal the activation mechanisms of oxidation-induced TRPV1. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(11):9553. <https://doi.org/10.3390/ijms24119553>

12. Baxter M., Eltom S., Dekkak B., Yew-Booth L., Dubuis E.D., Maher S.A., Belvisi M.G., Birrell M.A. Role of transient receptor potential and pannexin channels in cigarette smoke-triggered ATP release in the lung. *Thorax* 2014; 69(12):1080–1089. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205467>

13. Naumov D.E., Sugaylo I.Yu., Kotova O.O., Gassan D.A., Gorchakova Ya.G., Maltseva T.A. [Comparative characteristics of TRP channels expression levels on the macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; 85:37–46 (in Russian).



<https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-37-46>

14. Li Y., Guo X., Zhan P., Huang S., Chen J., Zhou Y., Jiang W., Chen L., Lin Z. TRPV1 regulates proinflammatory properties of M1 macrophages in periodontitis via NRF2. *Inflammation* 2024; 47(6):2041–2056. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02024-3>

15. Vašek D., Fikarová N., Marková V.N., Honc O., Pacáková L., Porubská B., Somova V., Novotný J., Melkes B., Krulová M. Lipopolysaccharide pretreatment increases the sensitivity of the TRPV1 channel and promotes an anti-inflammatory phenotype of capsaicin-activated macrophages. *J. Inflamm. (Lond.)* 2024; 21(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12950-024-00391-0>

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

17. Tang J., Luo K., Li Y., Chen Q., Tang D., Wang D., Xiao J. Capsaicin attenuates LPS-induced inflammatory cytokine production by upregulation of LXR $\alpha$ . *Int. Immunopharmacol.* 2015; 28(1):264–269. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.06.007>

18. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Gorchakova Y.G., Sugaylo I.Yu., Maltseva T.A. [Effect of capsaicin on monocyte differentiation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:25–37 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-25-37>

19. Li C., Menoret A., Farragher C., Ouyang Z., Bonin C., Holvoet P., Vella A.T., Zhou B. Single cell transcriptomics based-MacSpectrum reveals novel macrophage activation signatures in diseases. *JCI Insight* 2019; 5(10):e126453. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126453>

20. Liang T., Chen J., Xu G., Zhang Z., Xue J., Zeng H., Jiang J., Chen T., Qin Z., Li H., Ye Z., Nie Y., Liu C., Zhan X. STAT1 and CXCL10 involve in M1 macrophage polarization that may affect osteolysis and bone remodeling in extra-pulmonary tuberculosis. *Gene* 2022; 809:146040. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.146040>

21. Wu X., Wang Z., Shi J., Yu X., Li C., Liu J., Zhang F., Chen H., Zheng W. Macrophage polarization toward M1 phenotype through NF- $\kappa$ B signaling in patients with Behçet's disease. *Arthritis Res. Ther.* 2022; 24(1):249. <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02938-z>

22. Liao X., Sharma N., Kapadia F., Zhou G., Lu Y., Hong H., Paruchuri K., Mahabeleshwar G.H., Dalmás E., Venteclef N., Flask C.A., Kim J., Doreian B.W., Lu K.Q., Kaestner K.H., Hamik A., Clément K., Jain M.K. Krüppel-like factor 4 regulates macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(7):2736–2749. <https://doi.org/10.1172/JCI45444>

23. Wang J., Wu Z., Huang Y., Jin L., Xu J., Yao Z., Ouyang X., Zhou Z., Mao S., Cao J., Lai B., Shen W. IRF4 induces M1 macrophage polarization and aggravates ulcerative colitis progression by the Bcl6-dependent STAT3 pathway. *Environ. Toxicol.* 2024; 39(4):2390–2404. <https://doi.org/10.1002/tox.24106>

24. Zhu S., Feng X., Yuan J., Sun C., Ding H., Wang Y., Chen K., Cui E., Zhang L., Bao N. AP-1-dependent c-Fos activation by TREX1 drives M2 macrophage polarization and mitigates osteoarthritis progression. *Cell. Mol. Life Sci.* 2025; 82(1):253. <https://doi.org/10.1007/s00018-025-05771-0>

25. Zhang W., Wang X., Xia X., Liu X., Suo S., Guo J., Li M., Cao W., Cai Z., Hui Z., Subramaniam M., Spelsberg T.C., Wang J., Wang L. Klf10 inhibits IL-12p40 production in macrophage colony-stimulating factor-induced mouse bone marrow-derived macrophages. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43(1):258–269. <https://doi.org/10.1002/eji.201242697>

26. Christopoulou M.E., Papakonstantinou E., Stolz D. Matrix metalloproteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(4):3786. <https://doi.org/10.3390/ijms24043786>

27. Akata K., Yamasaki K., Leitao Filho F.S., Yang C.X., Takiguchi H., Sahin B., Whalen B.A., Yang C.W.T., Leung J.M., Sin D.D., van Eeden S.F. Abundance of non-polarized lung macrophages with poor phagocytic function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Biomedicines* 2020; 8(10):398. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100398>

28. Zhang Z., Yu H., Wang Q., Ding Y., Wang Z., Zhao S., Bian T. A macrophage-related gene signature for identifying COPD based on bioinformatics and ex vivo experiments. *J. Inflamm. Res.* 2023; 16:5647–5665. <https://doi.org/10.2147/JIR.S438308>

29. Shen W., Wang S., Wang R., Zhang Y., Tian H., Yang X., Wei W. Analysis of the polarization states of the alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease samples based on miRNA-mRNA network signatures. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9(16):1333. <https://doi.org/10.21037/atm-21-3815>

30. Wang S., Zhong M., Deng X., Liu C., Tan Y., Qian B., Zhong M. Based exploration of the diagnostic value of oxidative stress-related key genes in chronic obstructive pulmonary disease. *Cell Biol. Toxicol.* 2025; 41(1):69. <https://doi.org/10.1007/s10565-025-10019-5>

31. Hsieh M.H., Chen P.C., Hsu H.Y., Liu J.C., Ho Y.S., Lin Y.J., Kuo C.W., Kuo W.S., Kao H.F., Wang S.D., Liu Z.G., Wu L.S., Wang J.Y. Surfactant protein D inhibits lipid-laden foamy macrophages and lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Cell. Mol. Immunol.* 2023; 20(1):38–50. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00946-2>

32. Han L., Wang J., Ji X.B., Wang Z.Y., Wang Y., Zhang L.Y., Li H.P., Zhang Z.M., Li Q.Y. Transcriptomics analysis



identifies the presence of upregulated ribosomal housekeeping genes in the alveolar macrophages of patients with smoking-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16:2653–2664. <https://doi.org/10.2147/COPD.S313252>

33. Tomita K., Caramori G., Ito K., Lim S., Sano H., Tohda Y., Adcock I.M., Barnes P.J. Telomere shortening in alveolar macrophages of smokers and COPD patients. *Open Pathol. J.* 2010; 4:23–29. <https://doi.org/10.2174/1874375701004010023>

34. Ito S., Horikawa S., Suzuki T., Kawauchi H., Tanaka Y., Suzuki T., Suzuki T. Human NAT10 is an ATP-dependent RNA acetyltransferase responsible for N4-acetylcytidine formation in 18 S ribosomal RNA (rRNA). *J. Biol. Chem.* 2014; 289(52):35724–30. <https://doi.org/10.1074/jbc.C114.602698>

35. McMahon M., Ayllón V., Panov K.I., O'Connor R. Ribosomal 18 S RNA processing by the IGF-I-responsive WDR3 protein is integrated with p53 function in cancer cell proliferation. *J. Biol. Chem.* 2010; 285(24):18309–18318. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.108555>

36. Song J., Peng C., Wang R., Hua Y., Wu Q., Deng L., Cao Y., Zhang L., Hou L. Ribosome biogenesis regulator 1 homolog (RRS1) promotes cisplatin resistance by regulating AEG-1 abundance in breast cancer cells. *Molecules* 2023; 28(7):2939. <https://doi.org/10.3390/molecules28072939>

37. Zhang H., Wu Z., Lu J.Y., Huang B., Zhou H., Xie W., Wang J., Shen X. DEAD-Box helicase 18 counteracts PRC2 to safeguard ribosomal DNA in pluripotency regulation. *Cell Rep.* 2020; 30(1):81–97.e7. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.12.021>

38. Mayeda A., Krainer A.R. Regulation of alternative pre-mRNA splicing by hnRNP A1 and splicing factor SF2. *Cell* 1992; 68(2):365–375. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90477-T](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90477-T)

39. Basta J., Rauchman M. The nucleosome remodeling and deacetylase complex in development and disease. *Transl. Res.* 2015; 165(1):36–47. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.003>

40. Yang J., Wang Y., Yang D., Ma J., Wu S., Cai Q., Xue J., Yuan C., Wang J., Liu X. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling regulates lipopolysaccharide-altered polarizations of RAW264.7 cells and alveolar macrophages in mouse lungs. *Eur. J. Inflamm.* 2021; 19:205873922110593. <https://doi.org/10.1177/20587392211059362>

41. Somma D., Kok F.O., Kerrigan D., Wells C.A., Carmody R.J. Defining the role of nuclear factor (NF)- $\kappa$ B p105 subunit in human macrophage by transcriptomic analysis of NFKB1 knockout THP1 cells. *Front. Immunol.* 2021; 12:669906. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669906>

42. Selig M., Poehlman L., Lang N.C., Völker M., Rolauffs B., Hart M.L. Prediction of six macrophage phenotypes and their IL-10 content based on single-cell morphology using artificial intelligence. *Front. Immunol.* 2024; 14:1336393. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1336393>

43. Mukhopadhyay S., Heinz E., Porreca I., Alasoo K., Yeung A., Yang H.T., Schwerd T., Forbester J.L., Hale C., Agu C.A., Choi Y.H., Rodrigues J., Capitani M., Jostins-Dean L., Thomas D.C., Travis S., Gaffney D., Skarnes W.C., Thomson N., Uhlig H.H., Dougan G., Powrie F. Loss of IL-10 signaling in macrophages limits bacterial killing driven by prostaglandin E2. *J. Exp. Med.* 2020; 217(2):e20180649. <https://doi.org/10.1084/jem.20180649>

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

45. Foronjy R., Nkyimbeng T., Wallace A., Thankachen J., Okada Y., Lemaitre V., D'Armiento J. Transgenic expression of matrix metalloproteinase-9 causes adult-onset emphysema in mice associated with the loss of alveolar elastin. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 294(6):L1149–L1157. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00481.2007>

46. Fujii W., Kapellos T.S., Baßler K., Händler K., Holsten L., Knoll R., Warnat-Herresthal S., Oestreich M., Hinkley E.R., Hasenauer J., Pizarro C., Thiele C., Aschenbrenner A.C., Ulas T., Skowasch D., Schultze J.L. Alveolar macrophage transcriptomic profiling in COPD shows major lipid metabolism changes. *ERJ Open Res.* 2021; 7(3):00915-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00915-2020>

47. Henrot P., Prevel R., Berger P., Dupin I. Chemokines in COPD: from implication to therapeutic use. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(11):2785. <https://doi.org/10.3390/ijms20112785>

48. Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Sugaylo I.Yu., Sheludko E.G., Gorchakova Y.G. [Transcriptome analysis of peripheral blood monocytes in chronic obstructive pulmonary disease patients]. *Бүллетен' физиологii i патологii дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:47–58 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-47-58>

49. Liao S.X., Ding T., Rao X.M., Sun D.S., Sun P.P., Wang Y.J., Fu D.D., Liu X.L., Ou-Yang Y. Cigarette smoke affects dendritic cell maturation in the small airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Mol. Med. Rep.* 2015; 11(1):219–225. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2759>

50. Gao M., Shi J., Xiao X., Yao Y., Chen X., Wang B., Zhang J. PD-1 regulation in immune homeostasis and immunotherapy. *Cancer Lett.* 2024; 588:216726. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216726>

51. Fan T.W., Higashi R.M., Song H., Daneshmandi S., Mahan A.L., Purdom M.S., Bocklage T.J., Pittman T.A., He



D., Wang C., Lane A.N. Innate immune activation by checkpoint inhibition in human patient-derived lung cancer tissues. *Elife* 2021; 10:e69578. <https://doi.org/10.7554/eLife.69578>

52. Juárez-Contreras R., Mota-Carrillo E., Piedra-Ramírez A., Farías-Sánchez D., González-Ramírez R., Morales-Lázaro S.L. Capsaicin: beyond TRPV1. *Front. Nutr.* 2025; 12:1594742. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1594742>

---

**Информация об авторах:**

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

**Олеся Олеговна Некрасова**, 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

**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

**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

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

---

**Author information:**

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

**Olesya O. Nekrasova**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

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

**Ivana Yu. Sugaylo**, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka\_888@mail.ru

**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 28.10.2025  
Принята к печати 01.12.2025

---

Received October 28, 2025  
Accepted December 01, 2025



УДК 577.21:577.2.04:616-097]618.3-06:578.825.11

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-109-116

## РАЗРАБОТКА ПЦР ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В ГЕНАХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

О.О.Некрасова, Д.А.Гассан, А.В.Конев, К.А.Конева

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Определение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов иммунной системы с последующим анализом ассоциативных взаимосвязей с отдельными симптомами, синдромами и заболеваниями является одним из важных направлений в области медицинской генетики. **Цель.** Разработать ПЦР тест-системы для генотипирования некоторых ОНП генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа (*TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PEL11*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *IFNG*). **Материалы и методы.** Для отбора полиморфизмов использовались открытые базы данных PubMed, HapMap и RegulomeDB, а также программа для ЭВМ собственной разработки. Дизайн праймеров и зондов для анализа плавления ампликонов в высоком разрешении (HRM) и асимметричной (LATE) ПЦР с анализом плавления зондов типа «молекулярные маяки» осуществлялся в программном пакете Vector NTI 11.0. Материал для генотипирования – ДНК, выделенная из периферической крови 48 матерей с хроническими герпес-вирусными инфекциями и пуповинной крови их новорожденных детей. **Результаты.** Были отобраны двадцать ОНП целевых генов, подобраны олигонуклеотидные последовательности и условия ПЦР для их генотипирования. **Заключение.** Разработанные ПЦР тест-системы позволяют генотипировать некоторые ОНП генов *TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PEL11*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *IFNG* с целью дальнейшего поиска ассоциативных взаимосвязей с течением и исходами беременностей у женщин с хроническими герпес-вирусными инфекциями, а также наличием патологий развития их новорожденных детей.

**Ключевые слова:** однонуклеотидный полиморфизм, иммунитет, цитокины, полимеразная цепная реакция, HRM-анализ, LATE-PCR.

## DEVELOPMENT OF PCR-BASED TEST SYSTEMS FOR GENOTYPING OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN INNATE IMMUNITY AND INFLAMMATORY RESPONSE GENES

O.O.Nekrasova, D.A.Gassan, A.V.Konev, K.A.Koneva

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

**SUMMARY. Introduction.** Identifying single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in immune-related genes and examining their associations with specific symptoms, syndromes, and diseases is one of the important directions in medical genetics. **Aim.** To develop PCR-based assays for genotyping of selected SNPs in innate immunity and inflammatory response genes (*TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PEL11*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *IFNG*). **Materials and methods.** SNP selection was based on public databases (PubMed, HapMap, RegulomeDB) and custom-developed software. Primers and probes for high-resolution melting (HRM) analysis of amplicons and for asymmetric Linear-After-The-Exponential (LATE) PCR coupled with molecular beacon probe melting analysis were designed in Vector NTI 11.0. Genomic DNA for genotyping

### Контактная информация

Олеся Олеговна Некрасова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Olesya O. Nekrasova, PhD (Med.), Senior 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: foxy\_voxy\_on@mail.ru

### Для цитирования:

Некрасова О.О., Гассан Д.А., Конев А.В., Конева К.А. Разработка ПЦР тест-систем для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов в генах врожденного иммунитета и воспалительного ответа // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С. 109–116. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-109-116

### For citation:

Nekrasova O.O., Gassan D.A., Konev A.V., Koneva K.A. Development of PCR-based test systems for genotyping of single nucleotide polymorphisms in innate immunity and inflammatory response genes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):109–116 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-109-116



was isolated from peripheral blood of 48 mothers with chronic herpesvirus infections and from umbilical cord blood of their newborns. **Results.** Twenty SNPs across the target genes were selected. Oligonucleotide sequences and PCR conditions for genotyping were established. **Conclusions.** The developed test systems enable genotyping of selected SNPs in *TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PEL11*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, and *IFNG* genes, thereby facilitating further association studies with the course and outcomes of pregnancy in women with chronic herpesvirus infections and with developmental abnormalities in their newborns.

*Key words:* single nucleotide polymorphism, immunity, cytokines, polymerase chain reaction, HRM analysis, LATE-PCR.

Определению вклада наследственности в развитие тех или иных фено- и эндотипических особенностей организма человека в настоящее время уделяется достаточно пристальное внимание. В медицине изучение генетических вариантов имеет как фундаментальное значение, обусловленное эволюцией понимания роли молекулярно-генетических механизмов в развитии заболеваний, так и прикладной аспект, благодаря возможности использовать знания об индивидуальных генетических особенностях для персонализированного прогнозирования и коррекции патологических состояний.

Большой интерес представляет собой исследование генов, влияющих на работу иммунитета, особенно в рамках системы мать-плод. В частности, существуют исследования об ассоциации некоторых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и экспрессии генов цитокинов и их рецепторов на течение и исходы беременностей у женщин с хроническими герпес-вирусными инфекциями [1-3]. Наиболее перспективными считаем изучение следующих генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа: *TLR* (толл-подобный рецептор) 1, *TLR4*, *MBL2* (маннозо-связывающий лектин), *PEL11* (белок Е3-убиквитинлигаза Pellino1), *IL1B* (интерлейкин-1 $\beta$ ), *IL6* (интерлейкин-6), *IL10* (интерлейкин-10), *TNF* (фактор некроза опухоли), *IFNG* (интерферон  $\gamma$ ).

На сегодняшний день основными методами определения ОНП являются секвенирование и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в различных вариациях. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. HRM-анализ (High Resolution Melting – анализ плавления с высоким разрешением) представляет собой простой, доступный и эффективный метод генотипирования ОНП, в основе которого лежит детекция температуры плавления двухцепочечной матрицы ДНК, синтезированной в ходе ПЦР, в присутствии насыщающего интеркалирующего флуоресцентного красителя. В связи с тем, что комплементарные нуклеотиды в последовательности ампликона имеют разную энергию сцепления друг с другом за счет различного числа водородных связей, в процессе градиентного повышения температуры денатурация цепей ДНК будет происходить с некоторыми отличиями в зависимости от их нуклеотидного состава, а именно – наличия или отсутствия нуклеотидных замен. Известно, что пара аденин-тимин образуют между собой две водородные связи, а гуанин-цитозин – три. Поэтому пара гуанин-цитозин является более тугоплавкой и на её

разрыв требуется больше энергии, а значит, необходима более высокая температура. Специальные программы для HRM-анализа позволяют изучать небольшие различия в динамике плавления между ампликонами и проводить кластеризацию образцов согласно форме полученных кривых плавления, в частном случае, отражающих конкретный генотип. При этом меньший размер ампликона позволяет лучше визуализировать различия между генотипами на графиках [4, 5].

Тем не менее, метод HRM-анализа нельзя считать универсальным – в некоторых случаях одиночная нуклеотидная замена вызывает лишь минимальный сдвиг температуры плавления ампликона, недостаточный для надежного различения гомозиготных генотипов. В таких случаях целесообразно использовать альтернативные способы генотипирования, одним из которых является асимметричная LATE (Linear-After-The-Exponential) ПЦР с флуоресцентными зондами. Этот метод обладает высокой точностью за счет того, что в реакции плавления участвует короткий олигонуклеотид, комплементарный фрагменту ампликона с ОНП [6, 7].

Целью настоящей работы являлась разработка ПЦР тест-систем для генотипирования некоторых ОНП генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа – *TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PEL11*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *IFNG*.

#### Материалы и методы исследования

Отбор полиморфных вариантов с частотой минорного аллеля  $\geq 0,05$  в европейской популяции осуществлялся на основании сведений из поисковой системы по биомедицинским исследованиям (базы данных PubMed и NapMap), включающей информацию о неравновесии по сцеплению отдельных вариаций, а также с учетом прогнозирования функциональной значимости сайтов *in silico* базы RegulomeDB. Для быстроты и удобства поиска предполагаемых полиморфизмов – кандидатов таргетных генов, была использована программа для ЭВМ, разработанная нами с использованием фреймворков для работы с открытыми веб-ресурсами и сервисами обработки данных [8]. Компьютерный дизайн и подбор праймеров и зондов производился в программном пакете Vector NTI 11.0 (Invitrogen, Switzerland). Специфичность отжига праймеров проверяли *in silico* с помощью сервиса NCBI Primer-BLAST. Дизайн всех праймеров осуществлялся на основании стандартных критериев: 1) размер праймеров от 18 до 30 нуклеотидов; 2) температура плавления



ления праймеров оптимальная для стадии отжига и приблизительно одинаковая для прямого (FWD) и обратного (REV) праймера; 3) GC состав последовательностей в пределах 40-70%; 4) отсутствие вторичных структур и димеров; 5) специфичность (праймеры должны отжигаться только на целевую матрицу); 6) размер ампликона для последующего HRM-анализа не более 150 пар нуклеотидов; 7) отсутствие других часто встречающихся полиморфизмов в зоне амплификации. Материалом для генотипирования послужила ДНК, выделенная согласно протоколу производителя для набора «ДНК-Экстрен-1» («Синтол», Россия) из лейкоцитов периферической крови 48 матерей с хроническими герпес-вирусными инфекциями и пуповинной крови их новорожденных детей. Амплификацию проводили на аппарате CFX96 Touch (Bio-Rad, США). Смесь ПЦР («Синтол», Россия) для HRM-анализа ОНП включала: ДНК-матрицу – 100 нг, 1х ПЦР-буфер с EvaGreen,  $MgCl_2$  – 2,5 mM, dNTP – 0,25 mM, праймеры – по 0,2 мкМ прямого и обратного, Hot Start Taq-полимеразу, ингибированную антителами – 1 ЕД, воду – до 10 мкл. Смесь для LATE-PCR содержала те же компоненты за исключением следующих особенностей: лимитирующий праймер в концентрации 0,02 мкМ, избыточный праймер – 0,5 мкМ, зонд – 0,5 мкМ. Детекция генотипов была произведена путем анализа графиков, отражающих зависимость изменения уровня флуоресценции от температуры ( $-dF/dT$ ). Для интерпретации результатов HRM-анализа использовали программное обеспечение Precision Melt Analysis (Bio-Rad, США). Полученные в результате исследования данные о частотах генотипов были проверены на соответствие с популяционными данными в открытых источниках, а также на предмет соответствия равновесию Харди-Вайнберга с использованием критерия хи-квадрат. Отклонение от равновесия Харди-Вайнберга считали значимым при  $p < 0,05$ . Подсчеты частот генотипов были представлены в виде процентов.

## Результаты исследования и их обсуждение

На основании информации об аллельных частотах ОНП, полученной с помощью разработанной нами программы для ЭВМ, а также сведений из открытых баз данных, были отобраны двадцать наиболее перспективных ОНП генов *TLR1*, *TLR4*, *MBL2*, *PEL11*, *IL1B*, *IL6*, *IL10*, *TNF*, *IFNG*. Олигонуклеотидные последовательности праймеров и зондов для генотипирования указанных ОНП представлены в таблице 1.

На основании данных об олигонуклеотидных последовательностях, полученных при дизайне праймеров, расчетных данных о температуре плавления праймеров, размерах ампликона, HRM-анализ включал в себя режим амплификации: 1 цикл – предварительная денатурация 96°C/1,5 мин; 40 циклов – денатурация 96°C/5 сек, отжиг  $T_a$ °C (температура, специфическая для каждого ОНП, представлена в таблице 2)/12 сек; 1 цикл – финальная элонгация – 72°C/1 мин; скорость нагревания и охлаждения – 3°C/сек; и режим плавления: 1 цикл – предварительная денатурация 96°C/1 мин; 1 цикл – предварительная гибридизация 70°C/1 мин; нагрев от 70 до 95°C с шагом 0,2°C каждые 5 сек.

LATE-ПЦР так же включала в себя два режима: амплификация: 1 цикл – предварительная денатурация 96°C/1,5 мин; 25 циклов – денатурация 96°C/2 сек, отжиг  $T_a$ 1°C /15 сек; 45 циклов – денатурация 96°C/2 сек, отжиг  $T_a$ 2°C /15 сек; 1 цикл – финальная элонгация при 72°C/1 мин; скорость нагревания и охлаждения – 3°C в сек; и режим плавления: 1 цикл – предварительная денатурация 96°C/1 мин; 1 цикл – предварительная гибридизация 40°C/1 мин; нагрев от 40 до 70°C с шагом 1°C каждые 10 сек (табл. 2).

В результате анализа графиков кривых плавления было выявлено четкое объединение их в кластеры. Пики кривых плавления соответствовали отдельным аллельным вариантам гена. В качестве примера, на рисунке 1 представлены результаты HRM-анализа одного из ОНП, а на рисунке 2 – результаты анализа плавления зонда после LATE-ПЦР.

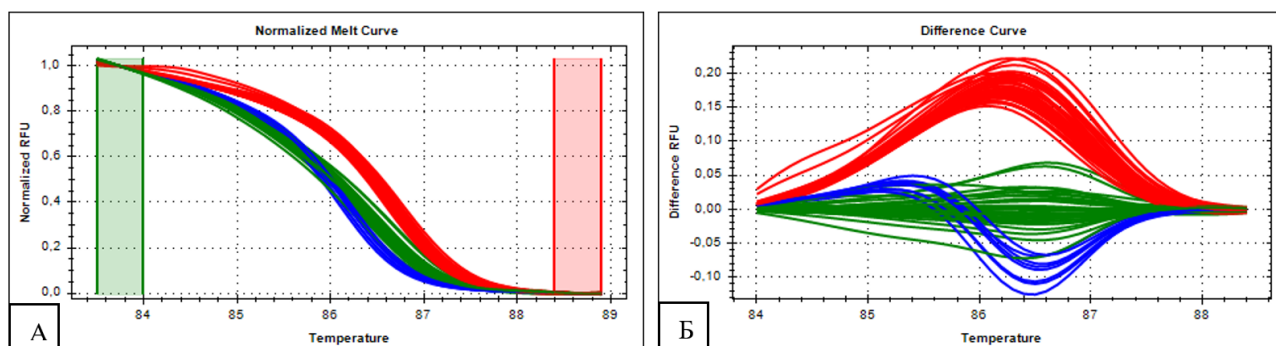


Рис. 1. Графики кривых плавления, полученные в ходе HRM-анализа ОНП *TLR1* rs5743618. А – Кривые плавления, отражающие изменение нормализованной интенсивности флуоресценции (RFU) в зависимости от температуры. Б – График, отражающий изменение разности флуоресцентного сигнала для каждого образца относительно усредненной нормализованной кривой референсного кластера ( $\Delta RFU$ ) в зависимости от температуры. Кривые красного цвета соответствуют генотипу CC, синего – AA, зеленого – AC.



Таблица 1

Характеристика ОНП полиморфизмов генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа

Ген	ОНП rsID	Регион гена	Последовательность олигонуклеотидов
TLR1	rs5743551	Промотор	FWD 5'- GGGGATGAGTCTGTGGGAAAAA -3' REV 5'- AAGTGGGCAGGGCAGTAAGG -3'
	rs5743618	Экзон (миссенс)	FWD 5'- CTGTGACTGTGACCTCCCT -3' REV 5'- GAATCGTGCCCACTATATGAAATAAATG -3'
	rs3923647	Экзон (миссенс)	FWD 5'- TTGATTATTCTGGCACTTCCTTG -3' REV 5'- GAACGGGCTAATTTTGGATGG -3'
	rs5743610	Экзон (синонимичный)	FWD 5'- ATCTTCCATTTTGCCATTATCTTCA -3' REV 5'- GATTGTTGTTTTCTGGGATAGGT -3'
TLR4	rs4986790	Экзон (миссенс)	FWD 5'- TTCCGATTAGCATACTTAGACTACTACCTC -3' REV 5'- TCTTTTACCCTTTCAATAGTCACACTCAC -3'
	rs1927914	Промотор	FWD 5'- TGCTTGGAGGATATTACAGTAGAAC -3' REV 5'- CTCAAAGTATTGTATTGGGATTAAATGAAC -3'
	rs7037117	3'-нетранслируемый регион	FWD 5'- GTTCCTTGATCTTGTGTCTCC -3' REV 5'- AAAAGAGGCTAGAAGAAGATAGAAAA -3'
MBL2	rs11003125	Интрон	FWD-L 5'- GCCAGAAAGTAGAGAGGTATTTAGCAC -3' REV-X 5'- CCTTAGTCACCAACCCAG -3' MB 5'- FAM- CGCGTAAGCCTGTCTAAAACACACGCG -BHQ1-3'
	rs7096206	Интрон	FWD-L 5'-CGAAGAGGACATGGAGAGAAAGAGGAAG-3' REV-X 5'- GTTGCTGCTGGAAGACTA -3' MB 5'-FAM- GCACGCCACCGAAAGCATGTGCG -BHQ1-3'
	rs1800450	Экзон (миссенс)	FWD 5'- TGTGAGGATGCCCCAAAAGAC -3' REV 5'- CAGAGACAGAACAGCCCCAA -3'
PEL1I	rs10496105	3'-нетранслируемый регион	FWD 5'- AGGGTTGAATGACAATAGTG -3' REV 5'- CATCTGCCAACCACAAACATT -3'
IL1B	rs1143627	Промотор	FWD 5'- AGCCTCCTACTTCTGCTTTTG -3' REV 5'- GTATCTGCCAGTTTCTCCCTC -3'
IL6	rs1800795	Промотор	FWD-L 5'- GAAAGTAAAGGAAGAGTGGTTCTGCT -3' REV-X 5'- GATAAATCTTTGTTGGAGGGTGA -3' MB 5'-FAM- CGACCGCTAGTTGTGTCTTGCCATCGGTCG -BHQ1-3'
	rs2069837	Интрон	FWD 5'- TTGTCAAAATTGCTGTTATTAAGTATCTAC -3' REV 5'- TCCTTATCTCCAAAAACCTTCCT -3'
IL10	rs1800896	Промотор	FWD 5'- CACACACAAATCCAAGACAACACTAC -3' REV 5'- CCTTACTTTCCTCTTACCTATCCCTACT -3'
	rs3024498	3'-нетранслируемый регион	FWD 5'- TAATTTATCTTGTCTCTGGGCTTGGGG -3' REV 5'- TGGTTGGGGAATGAGGTTAGGG -3'
	rs1554286	Интрон	FWD 5'- CCCCCAAGCTGAGAACCAAG -3' REV 5'- CTGTGTCTGTGGATGTGAGTG -3'
TNF	rs1800610	Интрон	FWD 5'- CCTTCATCCACTCTCCAC -3' REV 5'- CCATCTTCTCTCTCTCTCTC -3'
IFNG	rs2069718	Интрон	FWD 5'- GCCATAGTGTTCCTCAAGATTAG -3' REV 5'- ATTGAACACTTGCATCTCCTC -3'
	rs1861493	Интрон	FWD 5'- GTGTTCTCCTCCCAACTCAG -3' REV 5'- TTTTGGAGCAAAGAAGGTCATC -3'

Примечание: rsID – идентификационный номер в базе NCBI; FWD – forward, прямой праймер; REV – reverse, обратный праймер; MB – molecular beacon, зонд типа «молекулярный маяк»; L – лимитирующий праймер; X – избыточный праймер; 5'-FAM – флуоресцентный краситель Fluorescein Amidite; BHQ1-3' – «тушитель» флуоресценции с 3' конца Black Hole Quencher 1.



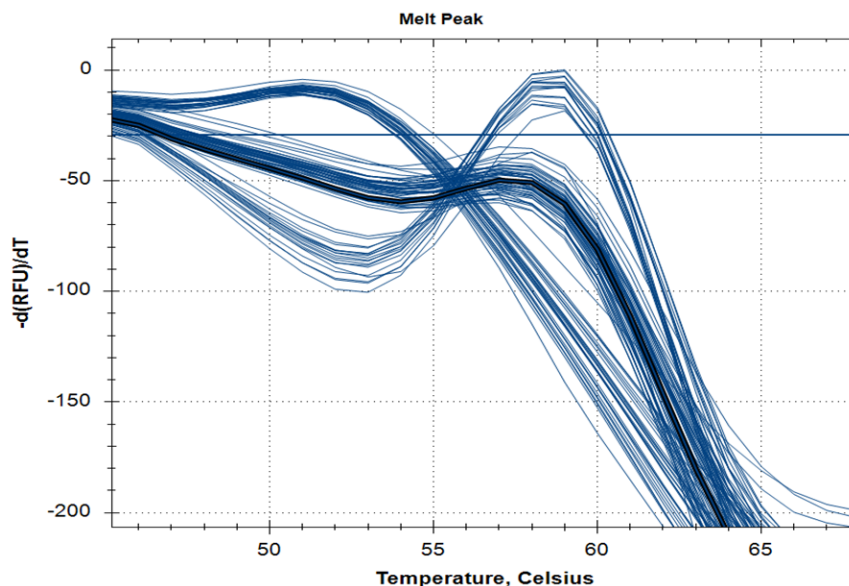


Рис. 2. График кривых плавления, отражающих зависимость изменения уровня флуоресценции от температуры ( $-dF/dT$ ), полученных в ходе анализа плавления зондов после LATE-ПЦР ОНП *IL6* rs1800795. Кривая с пиком плавления 51,5°C соответствует генотипу CC, с пиком 58,5°C – генотипу GG, кривая без выраженных пиков – генотипу CG.

**Таблица 2**  
**Температура отжига праймеров для**  
**генотипирования ОНП генов врожденного**  
**иммунитета и воспалительного ответа**

Ген	ОНП rsID	Ta, °C
<i>TLR1</i>	rs5743551	64
	rs5743618	61
	rs3923647	60
	rs5743610	60
<i>TLR4</i>	rs4986790	63
	rs1927914	60
	rs7037117	59
<i>MBL2</i>	rs11003125	Ta1 – 63; Ta2 – 58
	rs7096206	Ta1 – 63; Ta2 – 58
	rs1800450	60
<i>PELI1</i>	rs10496105	56
<i>IL1B</i>	rs1143627	60
<i>IL6</i>	rs1800795	Ta1 – 63; Ta2 – 60
	rs2069837	60
<i>IL10</i>	rs1800896	62
	rs3024498	64
	rs1554286	60
<i>TNF</i>	rs1800610	58
<i>IFNG</i>	rs2069718	59
	rs1861493	60

В результате статистической обработки полученных данных было обнаружено, что практически все частоты исследованных ОНП соответствовали ожидаемым и находились в равновесии Харди-Вайнберга, кроме *MBL2* rs7096206 у новорожденных детей, что, вероятнее всего, связано с небольшой выборкой обследуемых (табл. 3).

Нужно отметить, что, несмотря на простоту и относительно дешевизну, для генотипирования ОНП методом HRM-анализа необходим амплификатор с поддержкой режима HRM и соответствующим программным обеспечением. При этом по сравнению с HRM, LATE-ПЦР с анализом плавления зондов типа «молекулярные маяки» является более дорогостоящим, так как помимо праймеров требуется синтез дополнительных модифицированных олигонуклеотидных последовательностей (зондов), сцепленных с флуоресцентным красителем с 5' конца (например, Fluorescein Amidite, FAM) и «тушителем» флуоресценции с 3' конца (Black Hole Quencher 1, BHQ1). Кроме того, как говорилось ранее, методика LATE-ПЦР представляет собой разновидность так называемой асимметричной ПЦР и требует более тщательного подбора условий реакции, при этом сама амплификация требует больше времени, так как проходит в два этапа: синтез двухцепочечного продукта, а затем, после израсходования лимитирующего праймера, – полимеризация одноцепочечных фрагментов с избыточного праймера. В связи с этим HRM-анализ является приоритетным с точки зрения финансовых затрат и экономии времени.



Таблица 3

Частоты генотипов ОНП генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа

Ген	ОНП rsID	Референсные частоты генотипов из НарМар (CEU), %	Полученные частоты генотипов среди матерей, %	Полученные частоты генотипов среди детей, %	Равновесие Харди-Вайнберга, р(матери)/р(дети)
<i>TLR1</i>	rs5743551	CC – 5,1; CT – 31,3; TT – 63,3	CC – 4,3; CT – 38,3; TT – 57,4	CC – 8,3; CT – 25; TT – 66,7	0,9/0,25
	rs5743618	AA – 6,1; AC – 33,3; CC – 60,6	AA – 10,4; AC – 41,7; CC – 47,9	AA – 8,3; AC – 33,3; CC – 58,3	0,98/0,74
	rs3923647	AA – 0; AT – 2,0; TT – 98,0	AA – 0; AT – 4,2; TT – 95,8	AA – 0; AT – 4,3; TT – 95,7	0,99/0,99
	rs5743610	GG – 98,0; AG – 2,0; AA – 0	GG – 95,8; AG – 4,2; AA – 0	GG – 95,8; AG – 4,2; AA – 0	0,99/0,99
<i>TLR4</i>	rs4986790	AA – 92,9; AG – 6,1; GG – 1,0	AA – 78,7; AG – 21,3; GG – 0	AA – 74,5; AG – 22,9; GG – 2,1	0,72/0,99
	rs1927914	AA – 44,4; AG – 42,4; GG – 13,1	AA – 50,0; AG – 46,8; GG – 4,2	AA – 45,8; AG – 35,4; GG – 18,8	0,54/0,26
	rs7037117	AA – 58,6; AG – 33,3; GG – 8,1	AA – 58,3; AG – 39,6; GG – 2,1	AA – 50,0; AG – 39,6; GG – 10,4	0,55/0,91
<i>MBL2</i>	rs11003125	CC – 15,5; CG – 46,1; GG – 38,4	CC – 10,4; CG – 56,3; GG – 33,3	CC – 22,9; CG – 37,5; GG – 39,6	0,43/0,29
	rs7096206	CC – 58,6; CG – 38,4; GG – 3,0	CC – 52,1; CG – 35,4; GG – 12,5	CC – 60,4; CG – 22,9; GG – 16,7	0,54/0,01
	rs1800450	CC – 72,7; CT – 25,3; TT – 2,0	CC – 59,6; CT – 40,4; TT – 0	CC – 60,0; CT – 40,0; TT – 0	0,22/0,25
<i>PEL11</i>	rs10496105	GG – 76,8; AG – 22,2; AA – 1,0	GG – 83,0; AG – 14,9; AA – 2,1	GG – 81,2; AG – 18,8; AA – 0	0,63/0,77
<i>IL1B</i>	rs1143627	GG – 12,1; AG – 46,5; AA – 41,4	GG – 16,7; AG – 35,4; AA – 47,9	GG – 12,5; AG – 47,9; AA – 39,6	0,33/0,97
<i>IL6</i>	rs1800795	CC – 30,3; CG – 42,4; GG – 27,3	CC – 29,1; CG – 54,2; GG – 16,7	CC – 33,3; CG – 43,8; GG – 22,9	0,79/0,73
	rs2069837	AA – 85,9; AG – 13,1; GG – 1,0	AA – 83,3; AG – 16,7; GG – 0	AA – 79,2; AG – 20,8; GG – 0	0,82/0,72
<i>IL10</i>	rs1800896	TT – 22,2; CT – 51,5; CC – 26,3	TT – 27,1; CT – 54,2; CC – 18,7	TT – 36,9; CT – 48,9; CC – 14,9	0,82/0,99
	rs3024498	TT – 52,2; CT – 41,0; CC – 6,1	TT – 62,5; CT – 31,4; CC – 6,2	TT – 60,4; CT – 31,3; CC – 8,3	0,84/0,62
	rs1554286	AA – 2,0; AG – 29,3; GG – 68,7	AA – 6,2; AG – 25,0; GG – 68,8	AA – 0; AG – 20,8; GG – 79,2	0,46/0,72
<i>TNF</i>	rs1800610	AA – 0; AG – 10,1; GG – 89,9	AA – 0; AG – 33,3; GG – 66,7	AA – 0; AG – 34,0; GG – 66,0	0,38/0,37
<i>IFNG</i>	rs2069718	AA – 14,1; AG – 55,6; GG – 30,3	AA – 21,3; AG – 53,2; GG – 25,5	AA – 22,9; AG – 47,9; GG – 29,2	0,9/0,97
	rs1861493	GG – 7,1; AG – 51,5; AA – 41,4	GG – 14,6; AG – 52,1; AA – 33,3	GG – 16,7; AG – 45,8; AA – 37,5	0,86/0,96



### Заключение

Нами разработаны ПЦР тест-системы и подобраны условия реакций для генотипирования некоторых ОНП генов врожденного иммунитета и воспалительного ответа *TLR1, TLR4, MBL2, PELI1, IL1B, IL6, IL10, TNF, IFNG* с целью дальнейшего поиска ассоциативных взаимосвязей с течением и исходами беременностей у женщин с хроническими герпес-вирусными инфекциями, а также наличием патологий развития их новорожденных детей. Благодаря своей простоте и достаточной точности HRM-анализ предпочтителен для генотипирования большинства изученных ОНП.

### 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-2024-0003)

### 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-2024-0003)

### ЛИТЕРАТУРА

1. Rice M., Nicol A., Nuovo G.J. The differential expression of toll like receptors and RIG-1 in the placenta of neonates with in utero infections // *Ann. Diagn. Pathol.* 2023. Vol.62. Article number:152080. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2022.152080>
2. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development // *Immunity*. 2018. Vol.49, Iss.3. P.397–412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
3. Jedlińska-Pijanowska D., Kasztelewicz B., Czech-Kowalska J., Jaworski M., Charusta-Sienkiewicz K., Dobrzańska A. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL1, IL12, IL28 and TLR4 and symptoms of congenital cytomegalovirus infection // *PLoS One*. 2020. Vol.15, Iss5. Article number:e0233096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233096>
4. Erali M., Voelkerding K.V., Wittwer C.T. High resolution melting applications for clinical laboratory medicine // *Exp. Mol. Pathol.* 2008. Vol. 85, Iss.1. P.50–88. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.03.012>
5. Wittwer C.T., Hemmert A.C., Kent J.O., Rejali N.A. DNA melting analysis // *Mol. Aspects Med.* 2024. Vol.97. Article number:101268. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101268>
6. Sanchez J.A., Pierce K.E., Rice J.E., Wangh L.J. Linear-after-the-exponential (LATE)-PCR: an advanced method of asymmetric PCR and its uses in quantitative real-time // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol.101, Iss.7. P.1933–1938. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305476101>
7. Sanchez J.A., Abramowitz J.D., Salk J.J., Reis A.H.Jr, Rice J.E., Pierce K.E., Wangh L.J. Two-temperature LATE-PCR endpoint genotyping // *BMC Biotechnol.* 2006. Vol.6. Article number:44. <https://doi.org/10.1186/1472-6750-6-44>
8. Программа автоматизированного извлечения и анализа структурированных данных с веб-ресурсов нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК легких: пат. 2024684061 RU / авторы и заявители А.В. Конев, Д.Е. Наумов, Д.А. Гассан, К.А. Дробяскина, Я.Г. Горчакова, И.Ю. Сугайло, О.О. Котова; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявл. 25.09.2024; опубл. 14.10.2024. EDN: WWGYZY.

### REFERENCES

1. Rice M., Nicol A., Nuovo G.J. The differential expression of toll like receptors and RIG-1 in the placenta of neonates with in utero infections. *Ann. Diagn. Pathol.* 2023; 62:152080. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2022.152080>
2. Yockey L.J., Iwasaki A. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development. *Immunity* 2018; 49(3):397–412. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>
3. Jedlińska-Pijanowska D., Kasztelewicz B., Czech-Kowalska J., Jaworski M., Charusta-Sienkiewicz K., Dobrzańska A. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL1, IL12, IL28 and TLR4 and symptoms of congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One* 2020; 15(5):e0233096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233096>
4. Erali M., Voelkerding K.V., Wittwer C.T. High resolution melting applications for clinical laboratory medicine. *Exp. Mol. Pathol.* 2008; 85(1):50–88. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.03.012>
5. Wittwer C.T., Hemmert A.C., Kent J.O., Rejali N.A. DNA melting analysis. *Mol. Aspects Med.* 2024; 97:101268. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2024.101268>
6. Sanchez J.A., Pierce K.E., Rice J.E., Wangh L.J. Linear-after-the-exponential (LATE)-PCR: an advanced method of asymmetric PCR and its uses in quantitative real-time. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101(7):1933–1938. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305476101>
7. Sanchez J.A., Abramowitz J.D., Salk J.J., Reis A.H.Jr, Rice J.E., Pierce K.E., Wangh L.J. Two-temperature LATE-PCR endpoint genotyping. *BMC Biotechnol.* 2006; 6:44. <https://doi.org/10.1186/1472-6750-6-44>



8. Konev A.V., Naumov D.E., Gassan D.A., Drobiaskina K.A., Gorchakova Ya.G., Sugailo I.Y., Kotova O.O. Patent 2024684061 RU. [A program for automated extraction and analysis of structured data from the web resources of nucleotide sequences of DNA and RNA of the lungs]; published 14.10.2024 (in Russian). EDN: WWGYZY.

---

**Информация об авторах:**

**Олеся Олеговна Некрасова**, 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

**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

**Андрей Викторович Конеv**, аспирант, 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

**Ксения Анатольевна Конеvа**, лаборант-исследователь, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dr.ksy@mail.ru

**Author information:**

**Olesya O. Nekrasova**, 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

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

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

**Kseniya A. Koneva**, Assistant Researcher, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dr.ksy@mail.ru

---

Поступила 27.10.2025  
Принята к печати 01.12.2025

Received October 27, 2025  
Accepted December 01, 2025

---



УДК 618.36-008.64:616-037(612.017.1+611-018.74+612.621.31)]578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-117-123

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СУБКОМПЕНСИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Обострение цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у беременных является значимым фактором риска акушерских осложнений, однако комплексные изменения иммунного и эндокринного статуса, предшествующие развитию плацентарной дисфункции, остаются малоизученными. **Цель.** Разработать прогностическую модель развития хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ПН) у беременных с ЦМВ инфекцией на основе комплексной оценки показателей иммунного ответа (иммуноглобулина (Ig) М, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкинов (IL) -1 $\beta$ , -4), эндотелиальной функции (эндотелина-1, нитрит-аниона (NO<sup>2-</sup>)) и гормонального профиля (прогестерона, кортизола). **Материалы и методы.** В исследование вошли 27 беременных женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре и ее ремиссией в третьем триместре, осложнившимся развитием субкомпенсированной ПН. Группу сравнения составили 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин на тех же сроках гестации. Материал для исследования: периферическая кровь, моча, буккальный эпителий. Методом иммуноферментного анализа определяли типоспецифические Ig М и G к ЦМВ; индекс авидности IgG к ЦМВ; содержание IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ , эндотелина-1, NO<sup>2-</sup>, прогестерона, кортизола, общего IgM. Турбидиметрический анализ использовали для определения ЦИК. **Результаты.** Обострение ЦМВ инфекции у беременных во втором триместре было сопряжено с повышением концентрации IL-1 $\beta$  ( $p < 0,0001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0,0001$ ), IgM ( $p < 0,001$ ), ЦИК ( $p < 0,001$ ), эндотелина-1 ( $p < 0,0001$ ), кортизола ( $p < 0,0001$ ), снижением уровней IL-4 ( $p < 0,0001$ ), NO<sup>2-</sup> ( $p < 0,01$ ), прогестерона ( $p < 0,0001$ ) в периферической крови. Была разработана прогностическая модель развития субкомпенсированной ПН у беременных женщин в третьем триместре при обострении ЦМВ инфекции во втором триместре. **Заключение.** Определение показателей IgM, ЦИК, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, эндотелина-1, NO<sup>2-</sup>, прогестерона и кортизола можно использовать в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по развитию субкомпенсированной ПН.

**Ключевые слова:** хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность, цитомегаловирусная инфекция, IgM, циркулирующие иммунные комплексы, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, эндотелин 1, NO, прогестерон, кортизол.

## PROGNOSTIC MODEL FOR THE DEVELOPMENT OF CHRONIC SUBCOMPENSATED PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

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

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

### 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., Гориков И.Н., Довжикова И.В. Прогностическая модель развития субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности у беременных с цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.117–123. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-117-123

### For citation:

Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Gorikov I.N., Dovzhikova I.V. Prognostic model for the development of chronic subcompensated placental insufficiency in pregnant women with cytomegalovirus infection. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):117–123 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-117-123



**SUMMARY. Introduction.** Exacerbation of cytomegalovirus (CMV) infection during pregnancy is a significant risk factor for obstetric complications; however, the complex immunological and endocrine alterations preceding placental dysfunction remain poorly understood. **Aim.** To develop a prognostic model for the development of chronic subcompensated placental insufficiency (PI) in pregnant women with CMV infection based on a comprehensive assessment of immune response markers (immunoglobulin (Ig) M, circulating immune complexes (CIC), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukins (IL)-1 $\beta$  and -4), endothelial function indicators (endothelin-1, nitrite anion (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)), and hormonal profile (progesterone, cortisol). **Materials and methods.** The study included 27 pregnant women with exacerbation of chronic CMV infection in the second trimester and subsequent remission in the third trimester, complicated by subcompensated PI. The comparison group consisted of 35 CMV-seronegative pregnant women at comparable gestational ages. Study materials included peripheral blood, urine, and buccal epithelium. CMV-specific IgM and IgG, IgG avidity index, levels of IL-1 $\beta$ , IL-4, TNF- $\alpha$ , endothelin-1, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, progesterone, cortisol, and total IgM were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). CIC levels were determined by turbidimetric analysis. **Results.** CMV exacerbation in the second trimester was associated with significantly elevated concentrations of IL-1 $\beta$  ( $p < 0.0001$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0.0001$ ), IgM ( $p < 0.001$ ), CIC ( $p < 0.001$ ), endothelin-1 ( $p < 0.0001$ ), and cortisol ( $p < 0.0001$ ), along with reduced levels of IL-4 ( $p < 0.0001$ ), NO<sub>2</sub><sup>-</sup> ( $p < 0.01$ ), and progesterone ( $p < 0.0001$ ) in peripheral blood. A prognostic model for the development of subcompensated PI in the third trimester was developed based on these parameters in women with second-trimester CMV exacerbation. **Conclusion.** Assessment of IgM, CIC, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, endothelin-1, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, progesterone, and cortisol can be integrated into a comprehensive diagnostic monitoring strategy for pregnant women with CMV infection to identify those at high risk of developing subcompensated placental insufficiency.

*Key words: chronic subcompensated placental insufficiency, cytomegalovirus infection, IgM, circulating immune complexes, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, endothelin-1, nitric oxide, progesterone, cortisol.*

Плацентарная недостаточность (ПН) является одним из наиболее сложных и многофакторных осложнений беременности, лежащим в основе большинства случаев перинатальной заболеваемости и смертности. Это состояние представляет собой результат патологической реакции системы «мать-плацента-плод» на различные повреждающие факторы и проявляется комплексным нарушением транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты [1, 2]. Несмотря на длительное изучение, вопросы этиологии и патогенеза ПН остаются дискуссионными, что стимулирует научный поиск новых предикторов и механизмов развития данной патологии. Особую значимость в развитии ПН приобретает инфекционный фактор, в частности, цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция [3, 4]. В период беременности ЦМВ инфекция представляет серьезную угрозу: вирус способен преодолевать плацентарный барьер, поражая ткани плода и плаценты, вызывая расстройства маточно-плацентарного кровообращения и отклонения в формировании плаценты, способствуя, тем самым, развитию ПН [4, 5].

Многочисленные исследования доказали участие в развитии данной патологии измененной продукции иммунных факторов (циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК, иммуноглобулинов – Ig) [6, 7], провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ , интерлейкина – IL-1 $\beta$ ), которые нарушают рост и дифференцировку трофобласта, его инвазию в стенку артериол и препятствуют ремоделированию маточных сосудов [8], вазоактивных факторов (эндотелина 1, NO) [9], способствующих возникновению дисфункции плацентарных сосудов за счет формирования субклинического воспаления и нарушения процессов васкуло- и ангиогенеза [6, 10]. Особое место в патогенезе ПН занимает расстройство эндокринной

функции плаценты, проявляющееся в нарушении синтеза и секреции гормонов (прогестерон, кортизол, эстрогены, плацентарный лактоген), что приводит к нарушению процессов имплантации, инвазии трофобласта и адаптации материнского организма к беременности [7, 11, 12]. Таким образом, патогенез ПН характеризуется сложным взаимодействием нарушений в иммунной, эндотелиальной и эндокринной системах. Однако существующие методы прогнозирования данного осложнения не в полной мере учитывают комплексный характер этих взаимодействий, что диктует необходимость разработки интегральных прогностических моделей.

Цель исследования: разработать прогностическую модель развития субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности (СКХПН) у беременных с ЦМВ инфекцией на основе комплексной оценки показателей иммунного ответа (IgM, ЦИК, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4), эндотелиальной функции (эндотелин-1, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) и гормонального профиля (прогестерон, кортизол).

#### Материалы и методы исследования

В основную группу исследования вошли 27 беременных женщин с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре и ее последующей ремиссией в третьем триместре, осложнившейся развитием СКХПН. В контрольную группу – 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин на тех же сроках гестации. Все исследуемые женщины были сопоставимы по социально-демографическому и акушерско-гинекологическому статусу, возрасту и индексу массы тела. Средний возраст в основной группе составил 27,3 (25-32) лет, в контрольной – 28,7 (26-33) лет ( $p > 0,05$ ). При формировании групп учитывалось наличие прямых маркеров ЦМВ инфекции (антитела класса М и G,



ДНК) в биологическом материале (периферическая кровь, буккальный эпителий, моча), подтвержденных молекулярно-биологическими и иммуноферментным методами анализа (ИФА), а также эхографические признаки хронической плацентарной недостаточности (ХПН). Степень тяжести клинических проявлений недостаточности фетоплацентарной системы оценивалась по классификации А.Н. Стрижакова [13]. Комплексные эхографические и доплерометрические исследования фетоплацентарной системы в исследуемых группах женщин проводились на сроках 21-24 и 30-34 недели беременности. Диагноз обострение хронической ЦМВ инфекции устанавливался по наличию в исследуемом биологическом материале прямых маркеров репликации ЦМВ (типоспецифические IgM), индекса авидности антител IgG более 65% и ДНК ЦМВ.

Критерии включения в контрольную группу: серонегативные по ЦМВ женщины в возрасте до 35 лет; одноплодная доношенная беременность; отсутствие осложнений родовой деятельности, аномалий развития и воспалительных изменений в плаценте; согласие на проведение исследований. Критерии включения в основную группу: хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения во втором триместре беременности; возраст до 35 лет; одноплодная доношенная беременность; СКХПН; получение согласия на проведение исследований. Критерии исключения: возраст менее 18 и более 35 лет; многоплодная беременность и беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий; первичная ЦМВ инфекция; респираторные инфекции и инфекции, передающиеся половым путем, в стадии обострения; среднетяжелая и тяжелая соматическая, эндокринная, иммуно-ассоциированная и акушерская патология; отсутствие согласия на проведение исследований.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации (2013), одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 155 от 09.09.2025).

Забор крови для исследований проводился в момент госпитализации методом венопункции в вакуумные пробирки 5 мл с антикоагулянтом EDTA-K3 (этилендиаминтетраацетат) (GONGDONG, Китай). Плазму крови получали центрифугированием, разливали в аликвоты и хранили при -70°C для проведения ИФА. ИФА использовали для определения типоспецифических Ig M и G к ЦМВ (наборы Вектор-Бест, г. Новосибирск); индекса авидности IgG к ЦМВ (наборы Вектор-Бест, г. Новосибирск); общего IgM (наборы Вектор-Бест, г. Новосибирск); IL-1 $\beta$  и IL-4, TNF- $\alpha$  (наборы Вектор-Бест, г. Новосибирск), эндотелина-1 (наборы Biomedica Grupp, Австрия); прогестерона, кортизола (наборы АлкорБио, г. Санкт-Петербург); NO<sup>2-</sup> (наборы R&D Systems, Канада). Турбидиметрический анализ использовали для определения ЦИК (наборы ЦИК-ХЕМА, г. Москва). При регистрации результатов использовался фотометр Stat-Fax-2100 (США). Все исследования выполнены в строгом соот-

ветствии с инструкциями производителя.

Обнаружение ДНК ЦМВ в биологическом материале проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реал-тайм с помощью наборов реагентов для выделения и амплификации ДНК ЦМВ (ДНК-технология, Россия) на приборе ДТ-96 (ДНК-технология, Россия). Выделение моонуклеарных клеток из периферической крови осуществлялось методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл) согласно рекомендациям фирмы-производителя (ДНК-Технология, Россия). Полученные моонуклеары до проведения анализа хранили при температуре -20°C в течение 30 суток. Образцы мочи получали из утренней порции методом центрифугирования (время – 10 минут, скорость вращения ротора – 1000 g). Пробы хранили при -70°C до проведения ПЦР. Забор буккального эпителия проводили стерильными зондами (GONGDONG, Китай) в контейнер с транспортной средой (стерильный 0,9% раствор хлорида натрия). Хранили в холодильнике до проведения анализа ПЦР не более 7 дней (температура 2-5°C).

Полученные результаты были обработаны с использованием статистического пакета SPSS версии 23 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Оценку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В таблицах качественные данные представлены в виде абсолютных чисел, а количественные – в виде медианных значений (Me, Q1, Q3). Парное сравнение количественных данных в независимых группах при распределении, отличном от нормального, выполняли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Выявление направленности и силы связи признаков осуществлялось посредством корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Многомерный анализ межгрупповых различий выполнен на основе критерия лямбды ( $\lambda$ )-Уилкса. Для оценки прогностической ценности изученных параметров и модели логистической регрессии в целом использовался ROC анализ с вычислением соответствующей площади под ROC кривой (AUC, area under curve) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ), а также определялись чувствительность и специфичность. Проверка нулевых гипотез осуществлялась при критическом уровне статистической значимости, равном 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлен сравнительный анализ наиболее значимых биохимических показателей гуморального иммунного ответа, цитокинов, вазоактивных факторов и гормонов в периферической крови у беременных женщин основной и контрольной групп. Эти параметры были использованы для разработки прогностической модели развития субкомпенсированной ПН методом пошагового дискриминантного анализа.



Таблица

**Показатели гуморального иммунного ответа, цитокинов, вазоактивных факторов и гормонов в периферической крови у беременных женщин исследуемых групп**

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Размер выборки	27	35
IgM, мг/мл	3,05 (2,34-3,34); $p < 0,001$	0,99 (0,87-1,56)
ЦИК, ед. оп. пл.	0,20 (0,16-0,22); $p < 0,001$	0,10 (0,07-0,12)
TNF- $\alpha$ , пг/мл	94,9 (68,3-127,3); $p < 0,0001$	16,05 (13,2-30,3)
IL-1 $\beta$ , пг/мл	146,1 (131,8-174,6); $p < 0,0001$	18,0 (13,4-36,3)
IL-4, пг/мл	14,3 (12,2-20,6); $p < 0,0001$	26,2 (20,3-51,3)
Эндотелин-1, фмоль/мл	2,16 (0,77-2,79); $p < 0,0001$	0,70 (0,37-0,83)
NO <sup>2-</sup> , мкмоль/л	31,0 (29,0-33,2); $p < 0,01$	40,0 (34,0-48,0)
Прогестерон, нмоль/л	65,7 (54,7-86,2); $p < 0,0001$	115,0 (102,4-154,2)
Кортизол, нмоль/л	791,1 (714,8-872,3); $p < 0,0001$	517,3 (445,6-623,7)

Представленные показатели имели высокие дискриминантные свойства, что подтверждалось минимальным значением  $\lambda$ -Уилкса, которое в пошаговых расчетах составило 0,060 при  $F(8,324) = 403,23$  ( $p < 0,0001$ ). Классификационная способность дискриминантных возможностей модели для диагностики субкомпенсированной ПН составила 100%. Функция  $F$  имела наибольшие различия по анализируемым показателям, о чем свидетельствовали высокие значения канонической корреляции ( $r$ ) равные 0,67 ( $p < 0,0001$ ) и 8,8% общих дискриминантных возможностей.

Ниже представлена формула, распределенная согласно вычисленным коэффициентам:

$$F = -4,857 + 0,043 \times \text{TNF-}\alpha - 0,007 \times \text{IL-1}\beta + 0,051 \times \text{IL-4} - 0,574 \times \text{эндотелин 1} - 0,020 \times \text{NO}^{2-} + 0,162 \times \text{IgM} - 0,317 \times \text{ЦИК} + 0,014 \times \text{прогестерон} - 0,003 \times \text{кортизол}$$

где -4,857 – константа.

Серонегативные женщины без осложнения беременности, женщины с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности и с развившейся в последующем СКХПН значительно различались по показателям, имеющим максимальный модуль для функции  $F$  – TNF- $\alpha$  (1,046). Дальнейший расчет показал, что  $F$  тесно связана с показателями TNF- $\alpha$  ( $r = 0,468$ ), IgM ( $r = 0,143$ ), IL-4 ( $r = -0,260$ ), NO<sup>2-</sup> ( $r = -0,461$ ) и кортизола ( $r = 0,265$ ): чем выше значения по показателям TNF- $\alpha$ , IgM и кортизола и ниже по показателю NO<sup>2-</sup>, тем больше вероятность развития субкомпенсированной ПН.

Для определения прогностической значимости разработанной математической модели был проведен ROC-анализ. В основной группе максимальная AUC была для следующих переменных (расположены по убыванию): IL-1 $\beta$  (1,000,  $p < 0,0001$ ), TNF- $\alpha$  (0,773,  $p < 0,0001$ ), кортизол (0,746,  $p < 0,0001$ ) и эндотелин-1

(0,710,  $p < 0,0001$ ), что указывало на хорошее качество модели. Для IL-1 $\beta$  оптимальной точкой отсечения был показатель чувствительности равный 100% и специфичности – 100%, для TNF- $\alpha$  – 80% и 55%, для кортизола – 76,7% и 61%, для эндотелина-1 – 73,3% и 44,2%, соответственно. Следовательно, рассматриваемые параметры могут быть использованы для прогнозирования СКХПН, поскольку их действие реализуется через взаимосвязанные патогенетические механизмы: системное воспаление, эндотелиальную дисфункцию и нарушение гуморальной регуляции. Это подтверждается литературными данными, в которых показано, что IgM является основным маркером острой или обострения хронической инфекции, инициирующей каскад системных воспалительных процессов, оказывающих локальное повреждающее действие на ткани плаценты. Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  участвует в регуляции апоптоза трофобластических и эндотелиальных клеток [14, 15], процессов ангиогенеза и развития эндотелиальной дисфункции [6, 10], повышении продукции эндотелина-1 [9]. Низкий уровень IL-4 нарушает иммунный ответ, поддерживает хроническое воспаление и приводит к структурным изменениям в плаценте [16]. Повышение синтеза кортизола негативно влияет на плацентарный кровоток, усиливая провоспалительные реакции [7].

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало возможность использования рассматриваемых биохимических показателей для прогнозирования риска развития СКХПН у беременных с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре.

### Заключение

Полученные результаты исследования позволяют заключить, что определение показателей IgM, ЦИК, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, эндотелина-1, NO<sup>2-</sup>, прогестерона, кортизола в периферической крови можно использо-



вать в комплексном диагностическом мониторинге беременных женщин с ЦМВ инфекцией для выделения групп риска по развитию СКХПН.

#### **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. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Плацентарная недостаточность: механизмы развития, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика. Самара: ООО «Издательско-полиграфический комплекс «Право», 2024. 508 с. ISBN: 978-5-6047512-7-8. EDN: CRPWNУ.
2. Динер Н.М., Узлова Т.В., Кирсанов М.С. Хроническая плацентарная недостаточность: вопросы диагностики и акушерской тактики // Вестник уральской медицинской академической науки. 2016. №3. С.5–13. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-5-13>
3. Гориков И.Н., Андриевская И.А. Изменение иммуноморфологических показателей плаценты у женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности, осложненной хронической плацентарной недостаточностью // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.79. С.80–85. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-80-85>
4. Новикова О.Н., Мустафина Л.Р., Ушакова Г.А., Логвинов С.В. Морфофункциональная характеристика плаценты III триместра при обострении хронических инфекций во время беременности // Медицинская наука и образование Урала. 2013. Т.14, №2(74). С.74–77. EDN: TABYND.
5. Васильев В.В., Маркин В.В., Рогозина Н.В. Современные представления о механизмах развития врожденной цитомегаловирусной инфекции // Журнал инфектологии. 2023. Т.15, №2. С.35–46. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-35-46>
6. Венцовская И.Б., Купчик В.И. Новые молекулярные механизмы плацентарной дисфункции // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2021. Т.11, №6. С.730–739. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.6.006>
7. Курлович И.В., Зубовская Е.Т., Бурьяк Д.В., Пересада О.А., Демидова Р.Н., Капора Т.Ч., Белуга М.В. Роль иммунного механизма в развитии дисфункции эндотелия и апоптоза у беременных женщин с тяжелыми осложнениями // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2023. Т.4, №1. С.41–51. <https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-1-41-51>
8. Al-Azemi M., Raghupathy R., Azizieh F. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2017. Vol.44, №1. P.98–103.
9. Дударева Ю.А., Сероштанова Д.Н. Роль эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления в развитии акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с сахарным диабетом // Acta biomedica scientifica. 2021. Vol.6, №3. P.9–16. <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.1>
10. Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С., Стокоз К.Ю., Новолодская О.А. Механизм развития плацентарной недостаточности у женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. Вып.64. С.68–73. [https://doi.org/10.12737/article\\_593610d7e0160148990640](https://doi.org/10.12737/article_593610d7e0160148990640)
11. Абельская И.С., Можейко Л.Ф., Тихоненко И. В. Гормональный и иммунный статусы беременных при плацентарной недостаточности // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2013. №3(27). С.15–28. EDN: QCVUTB.
12. Способ прогнозирования хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности в третьем триместре беременности у женщин с цитомегаловирусной инфекцией в анамнезе: пат. 2730989 RU / авторы и заявители И.Н. Гориков, В.П. Колосов, И.А. Андриевская, А.П. Милованов, Л.Г. Нахамчен; патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; заявл. 13.02.2020; опубл. 26.08.2020.
13. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев Н.В. Значение доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и методов родоразрешения // Акушерство и гинекология. 1989. Т.65, №3. С.24–27.
14. Carpentier P.A., Dingman A.L., Palmer T.D. Placental TNF- $\alpha$  signaling in illness-induced complications of pregnancy // Am. J. Pathol. 2011. Vol.178, №6. P.2802–2810. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.042>
15. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Довжикова И.В., Дорофиев Н.Н., Гориков И.Н. Взаимосвязь окислительного стресса, дисбаланса жирных кислот в реализации апоптоза в плаценте при цитомегаловирусной инфекции в первом триместре // Acta Biomedica Scientifica. 2019. Т.4, №2. С. 16–22. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>
16. Абсатарова Ю.С., Евсеева Ю.С., Андреева Е.Н., Зураева З.Т., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Михеев Р.К. Особенности иммунологического статуса пациенток с аменореей (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии.



2024. T.70, №6. C.118–126. <https://doi.org/10.14341/probl13456>

## REFERENCES

1. Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. [Placental insufficiency: mechanisms of development, prognosis, diagnosis, prevention, obstetric tactics]. Samara: OOO «Izdatel'sko-poligraficheskiy kompleks «Pravo»; 2024 (in Russian). ISBN: 978-5-6047512-7-8.
2. Diner N.M., Uzlova T.V., Kirsanov M.S. [Chronical placental insufficiency: questions of diagnostics and obstetric management]. *Vestnik uralskoi meditsinskoi akademicheskoi nauki = Journal of Ural Medical Academic Science* 2016; 3:5–13 (in Russian). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-5-13>
3. Gorikov I.N., Andrievskaya I.A. [Changes in the immunomorphological indicators of the placenta in women with exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy complicated by chronic placental insufficiency]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 79:80–85 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-80-85>
4. Novikova O.N., Mustafina L.R., Ushakova G.A., Logvinov S.V. [Morphological and functional characteristics of the placenta in the iii trimester in chronic infections exacerbation during pregnancy]. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala = Medical Science and Education of Ural* 2013; 14(2-74):74–77 (in Russian).
5. Vasil'yev V.V., Markin V.V., Rogozina N.V. [Modern concepts of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection development]. *Jurnal Infektologii = Journal Infectology* 2023; 15(2):35–46 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-35-46>
6. Ventskovskaya I., Kupchik V. [New molecular mechanisms of placental dysfunction]. *Reproductive health. Eastern Europe* 2021; 11(6):730–739 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.6.006>
7. Kurlovich I.V., Zubovskaya YE.T., Bur'yak D.V., Peresada O.A., Demidova R.N., Kapora T.CH., Beluga M.V. [The role of the immune mechanism in the development of endothelial dysfunction and apoptosis in pregnant women with severe complications]. *Prikaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii = Caspian Journal of Medicine and Pharmacy* 2023; 4(1):41–51 (in Russian). <https://doi.org/10.29039/2712-8164-2023-1-41-51>
8. Al-Azemi M., Raghupathy R., Azizieh F. Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine profiles in fetal growth restriction. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2017; 44(1):98–103.
9. Dudareva Yu.A., Seroshtanova D.N. [The role of endothelial dysfunction and subclinical inflammation in the development of obstetric and perinatal complications in diabetes mellitus patients]. *Acta biomedica scientifica* 2021; 6(3):9–16 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2021-6.3.1>
10. Lysyak D.S., Bystritskaya T.S., Stokoz K.Yu., Novolodskaya O.A. [Mechanism of placental insufficiency in women with menstrual dysfunction in puberty]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; 64:68–73 (in Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_593610d7e01601.48990640](https://doi.org/10.12737/article_593610d7e01601.48990640)
11. Abel'skaya I.S., Mozheyko L.F., Tikhonenko I. V. [Hormonal and immune status of pregnant women in case of placental insufficiency]. *Reproductive health. Eastern Europe* 2013; 3(27):15–28 (in Russian).
12. Gorikov I.N., Kolosov V.P., Andrievskaya I.A., Milovanov A.P., Nakhamchen L.G. Patent 2730989 RU. [A method for predicting chronic subcompensated placental insufficiency in the third trimester of pregnancy in women with a history of cytomegalovirus infection]; published 26.08.2020 (in Russian).
13. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev N.V. [The importance of dopplerometry of uteroplacental and fetoplacental blood flow in choosing rational pregnancy management tactics and delivery methods]. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 1989; 65(3):24–27 (in Russian).
14. Carpentier P.A., Dingman A.L., Palmer T.D. Placental TNF- $\alpha$  signaling in illness-induced complications of pregnancy. *Am. J. Pathol.* 2011; 178(6):2802–2810. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.042>
15. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Dorofiyenko N.N., Gorikov I.N. [Effect of oxidative stress and fatty acids disbalance on the development of apoptosis in the placenta with cytomegalovirus infection in the first trimester]. *Acta Biomedica Scientifica* 2019; 4(2):16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.2.2>
16. Absatarova Y.S., Evseeva Y.S., Andreeva E.N., Zuraeva Z.T., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R., Mikheev R.K. [Immunological status in patients with amenorrhea (literature review)]. *Problemy Endokrinologii = Problems of Endocrinology* 2024; 70(6):118–126 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/probl13456>

### 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](mailto:ishutina-na@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](mailto:ishutina-na@mail.ru)



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

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

**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: dcfcfd@dcfcfd.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@dncfpd.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 03.10.2025  
Принята к печати 10.11.2025

Received October 03, 2025  
Accepted November 10, 2025



УДК: 576.31:616.36(616-053.1:616.831-005.4)]618.3-06:616.248-036.65:578.825.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-124-130

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ НА ФОНЕ ОСТРОЙ ФАЗЫ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, Д.А.Гассан, Н.А.Ишутина, И.В.Довжикова, О.О.Некрасова

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Несмотря на известную зависимость между вирусиндуцированной структурной перестройкой печени и накоплением эндотоксинов в сыворотке крови, до настоящего времени не исследовалась морфофункциональная характеристика печени у потомства женщин с хроническим заболеванием дыхательных путей на фоне острой фазы вирусной инфекции. **Цель.** Оценить эхоструктурные и функциональные изменения печени при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированным с реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Исследовалась эхоструктурная организация печени, содержание среднемолекулярных пептидов и серомукоида в сыворотке пуповинной крови у 42 доношенных новорожденных от матерей с неосложненной беременностью (контрольная группа) и у 68 новорожденных с церебральной ишемией, развившейся на фоне обострения бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированной с реактивацией хронической ЦМВ инфекции у их матерей во втором триместре гестации (основная группа). 36 новорожденных с церебральной ишемией I степени составили первую подгруппу, 32 ребенка с ишемией II степени – вторую. **Результаты.** У новорожденных первой подгруппы по сравнению с контрольной группой отмечались более низкая оценка состояния здоровья по шкале Апгар на 1 ( $p < 0,001$ ) и 5 минутах ( $p < 0,001$ ), а также массы тела ( $p < 0,01$ ). При этом не выявлялись различия ультразвуковых показателей печени, а также содержания среднемолекулярных пептидов и серомукоида. Во второй подгруппе в сопоставлении с контрольной и первой подгруппой регистрировалось снижение оценки по шкале Апгар на 1 ( $p < 0,001$ ) и 5 минутах ( $p < 0,001$ ), а также массы тела у новорожденных ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно). Во второй подгруппе в сравнении с первой подгруппой чаще диагностировались более высокая эхогенность паренхимы печени ( $p < 0,01$ ), структур порталных трактов ( $p < 0,05$ ), мелкие включения ( $p < 0,01$ ) и деформация желчного пузыря ( $p < 0,05$ ). Возрастала концентрация среднемолекулярных пептидов до  $0,280 \pm 0,003$  ед. опт. пл. ( $p < 0,05$ ) и серомукоида до  $0,094 \pm 0,002$  ед. опт. пл. ( $p < 0,05$ ). **Заключение.** При церебральной ишемии II степени у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени, связанным с реактивацией хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, в сравнении с церебральной ишемией I степени у новорожденных от матери с аналогичной соматической патологией, наблюдаются более значимые изменения ультразвукового строения печени и рост содержания среднемолекулярных пептидов и серомукоида. Вышеуказанные показатели отражали усиление цитодеструктивного влияния гипоксии и эндотоксемии на центральную нервную систему у новорожденных с отягощенным инфекцией антенатальным анамнезом.

**Ключевые слова:** эхоструктура печени, средние молекулярные пептиды, серомукоид, церебральная ишемия, новорожденный, обострение бронхиальной астмы легкой степени, реактивация хронической цитомегаловирусной инфекции, беременность.

### 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:

Нахамчен Л.Г., Гориков И.Н., Гассан Д.А., Ишутина Н.А., Довжикова И.В., Некрасова О.О. Морфофункциональная характеристика печени при церебральной ишемии у доношенных новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы на фоне острой фазы цитомегаловирусной инфекции во время беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.124–130. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-124-130

### For citation:

Nakhamchen L.G., Gorikov I.N., Gassan D.A., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V., Nekrasova O.O. Morphofunctional characteristics of the liver in cerebral ischemia among full-term newborns of mothers with exacerbation of asthma during the acute phase of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):124–130 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-124-130



## MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE LIVER IN CEREBRAL ISCHEMIA AMONG FULL-TERM NEWBORNS OF MOTHERS WITH EXACERBATION OF ASTHMA DURING THE ACUTE PHASE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PREGNANCY

L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, D.A.Gassan, N.A.Ishutina, I.V.Dovzhikova, O.O.Nekrasova

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

**SUMMARY. Introduction.** Despite the well-established association between virus-induced structural liver remodeling and serum endotoxin accumulation, to date no studies have examined the morphofunctional characteristics of the liver in offspring of women with chronic respiratory disease during the acute phase of viral infection. **Aim.** To evaluate echogenic and functional changes in the liver in newborns with cerebral ischemia born to mothers who experienced exacerbation of mild bronchial asthma associated with reactivation of chronic cytomegalovirus (CMV) infection during the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** Hepatic echogenic structure, as well as levels of medium-molecular-weight peptides and seromucoid in umbilical cord serum, were assessed in 42 full-term newborns of mothers with uncomplicated pregnancies (control group) and in 68 newborns with cerebral ischemia that developed against a background of mild bronchial asthma exacerbation associated with reactivation of chronic CMV infection in their mothers during the second trimester of gestation (main group). The main group was subdivided into two subgroups: 36 newborns with grade I cerebral ischemia (subgroup 1) and 32 newborns with grade II cerebral ischemia (subgroup 2). **Results.** Compared with the control group, newborns in subgroup 1 showed significantly lower Apgar scores at 1 minute ( $p < 0.001$ ) and 5 minutes ( $p < 0.001$ ), as well as lower birth weight ( $p < 0.01$ ). However, no differences were found in ultrasound liver parameters or in serum levels of medium-molecular-weight peptides and seromucoid. In subgroup 2, compared with both the control group and subgroup 1, further reductions in Apgar scores at 1 minute ( $p < 0.001$ ) and 5 minutes ( $p < 0.001$ ), as well as birth weight ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively), were observed. Moreover, compared with subgroup 1, subgroup 2 exhibited significantly higher hepatic parenchymal echogenicity ( $p < 0.01$ ), structural alterations in portal tracts ( $p < 0.05$ ), small inclusions ( $p < 0.01$ ), and gallbladder deformation ( $p < 0.05$ ). Concentrations of medium-molecular-weight peptides increased to  $0.280 \pm 0.003$  optical density units ( $p < 0.05$ ), and seromucoid levels rose to  $0.094 \pm 0.002$  optical density units ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** In newborns with grade II cerebral ischemia born to mothers with exacerbation of mild bronchial asthma associated with reactivation of chronic CMV infection during the second trimester of pregnancy, more pronounced alterations in liver ultrasound morphology and elevated levels of medium-molecular-weight peptides and seromucoid were observed compared to newborns with grade I cerebral ischemia under similar maternal somatic conditions. These findings reflect intensified cytotoxic effects of hypoxia and endotoxemia on the central nervous system in newborns with an adverse antenatal infectious history.

*Key words:* liver echogenic structure, medium-molecular-weight peptides, seromucoid, cerebral ischemia, newborn, exacerbation of mild bronchial asthma, reactivation of chronic cytomegalovirus infection, pregnancy.

В структуре заболеваемости детей раннего неонатального возраста с осложненным внутриутробным развитием часто встречается среднетяжелая церебральная патология [1-3]. Формирование перинатального поражения центральной нервной системы при обострении бронхиальной астмы легкой степени часто происходит на фоне внутриутробной гипоксии и эндотоксемии [4, 5]. Несмотря на важную роль хронической бронхолегочной патологии, связанной с вирусной инфекцией у женщин во время гестации, в формировании церебральной ишемии у их новорожденных, до настоящего времени не оценивалось состояние печени при заболевании головного мозга различной степени тяжести у потомства с внутриутробным развитием, осложненным обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести на фоне реактивации хронической цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у их матерей.

Цель работы – оценить эхоструктурные и функциональные изменения печени при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением бронхи-

альной астмы легкой степени, ассоциированным с реактивацией хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности.

### Материалы и методы исследования

Проводилось ультразвуковое и биохимическое исследование печени у 110 доношенных новорожденных на базе родильного дома и перинатального центра ГАУЗ АО «АОКБ» (г. Благовещенск). Среди обследованных новорожденных выделялись две группы. В первую (контрольную группу) вошли 42 ребенка от матерей с неосложненным течением беременности. Вторая группа (основная) была представлена 68 новорожденными с церебральной ишемией, развившейся на фоне обострения бронхиальной астмы легкой степени тяжести на фоне реактивации хронической ЦМВ инфекции у их матерей во втором триместре гестации (36 новорожденных с церебральной ишемией I степени составили первую подгруппу, а 32 ребенка с церебральной ишемией II степени – вторую под-



группу).

В контрольную группу включались: 1) доношенные новорожденные от матерей с одноплодной спонтанной доношенной беременностью; 2) новорожденные с внутриутробным развитием, неосложненным инфекционной экстрагенитальной и акушерской патологией у их матерей в период гестации; 3) дети раннего неонатального возраста, матери которых дали согласие на обследование их потомства. Основная группа была представлена: 1) доношенными новорожденными от матерей с одноплодной спонтанной беременностью, осложненной обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциированной с реактивацией хронической ЦМВ инфекции во втором триместре; 2) новорожденными с церебральной ишемией I и II степени, не имеющие маркеров врожденной ЦМВ инфекции; 3) новорожденными от матерей, у которых было получено письменное согласие на проведение ультразвукового и биохимического исследования. Критериями исключения из исследования являлись: 1) новорожденные от матерей с доношенной и недоношенной многоплодной спонтанной беременностью; 2) новорожденные, матери которых перенесли в период беременности первичную ЦМВ и другие инфекции, передаваемые половым путем; с аномалиями развития центральной нервной системы и сердца, наследственными и хромосомными заболеваниями; 3) отсутствие письменного согласия от матерей на проведение исследования их новорожденных.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 г. и ее последующими изменениями. Работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД, протокол № 151 от 20.06.2024.

Ультразвуковое исследование печени проводилось у новорожденных на 2-3 день жизни на аппарате «Mindray DC-7» (Китай) с секторным датчиком частотой 5 МГц. При этом учитывались следующие показатели: 1) контуры печени и диафрагмы (четкие, ровные); 2) эхоструктура органа (однородная неоднородная); 3) эхогенность (слабая, средняя, выраженная); 4) подчеркнутость портальных трактов (есть, нет); 5) размеры (толщина правой доли и левой доли); 6) состояние внутриспеченочных протоков (расширенные, нет); 7) состояние портальной вены (расширенная, нет); 8) диаметр портальной вены; 9) наличие асцитической жидкости. Обращалось внимание на следующие анатомические структуры желчного пузыря: 1) четкость контуров, сокращение; 2) форма органа: правильная, неправильная, деформация; 3) содержимое желчного пузыря (однородное, неоднородное) [6, 7].

Для определения среднемолекулярных пептидов (СМП) в сыворотке пуповинной крови применяли скрининговый метод, основанный на осаждении белков 10% раствором трихлоруксусной кислоты с последующим центрифугированием и определением

спектров поглощения света (длина волны 280 нм) кислоторастворимой фракции с использованием спектрофотометра СФ-24 (Россия). Содержание серомукоида в пуповинной крови определяли с помощью фотоэлектроколориметра (ФЭК) путем измерения оптической плотности окрашенного комплекса, образующегося в результате реакции с реактивом Фолина-Чокальтеу, при длине волны 590 (красный фильтр) [8].

В крови из локтевой вены у беременных и в крови из вены пуповины у новорожденных выделялась ДНК-ЦМВ с помощью полимеразной цепной реакции на аппарате ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», Россия). Определялись антитела класса М к ЦМВ и антитела класса G к ЦМВ, а также индекс авидности антител класса G к ЦМВ с помощью стандартных реагентов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) на планшетном иммуноферментном анализаторе «Stat-Fax-2100» (США). При проведении исследований соблюдались требования фирм производителей и инструкций к наборам реагентов.

Оценка степени тяжести бронхиальной астмы у женщин в период беременности осуществлялась с использованием Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), действующих в период обследования их новорожденных.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica (версия 10.0, США). При проверке нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении рассматриваемых показателей для сравнения независимых переменных использовали параметрический критерий t-Стьюдента. Количественные переменные были представлены средней и стандартным отклонением ( $M \pm m$ ). В случае альтернативного распределения при сравнении признаков использовали критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

При молекулярно-генетическом исследовании новорожденных контрольной группы в пуповинной крови не выделялись маркеры острой инфекции: ДНК ЦМВ и антитела класса М (IgM) к ЦМВ. Вес младенцев при рождении составлял  $3490,2 \pm 30,14$  граммов, состояние их здоровья по шкале Апгар на 1 минуте оценивалось  $8,7 \pm 0,12$  баллов, а на 5 минуте –  $9,3 \pm 0,12$  баллов. У детей раннего неонатального возраста контуры печени и диафрагмы были четкими. Паренхима печени была средней эхогенности и имела преимущественно однородную структуру. Лишь в 3 случаях отмечалась повышенная эхогенность портальных трактов. Толщина правой доли органа равнялась  $44,2 \pm 1,00$  мм, а левой –  $26,7 \pm 0,58$  мм. Определялись структурно не измененные внутриспеченочные желчные протоки. В 6 случаях наблюдалось сокращение



желчного пузыря, в 35 – правильная форма органа, а в 1 – деформация его тела. У 41 ребенка обнаруживалось однородное, а у 1 – неоднородное содержимое в просвете желчного пузыря. Диаметр портальной вены составлял  $2,63 \pm 0,04$  мм. Эхографически в печени не визуализировались очаговые образования, а в брюшной полости – асцитическая жидкость. В сыворотке пуповинной крови содержание СМП составляло  $0,270 \pm 0,005$  ед. опт. пл., а серомукоида –  $0,085 \pm 0,002$  ед. опт. пл.

В первой подгруппе в отличие от контрольной группы регистрировались более низкие показатели веса новорожденных ( $3360,2 \pm 35,3$  граммов ( $p < 0,01$ ), оценки состояния их здоровья по шкале Апгар на 1 минуте ( $7,8 \pm 0,12$ ,  $p < 0,001$ ) и на 5 минуте ( $8,4 \pm 0,12$ ,  $p < 0,001$ ) на фоне отсутствия в крови маркеров внутриутробной ЦМВ инфекции. Ультразвуковое исследование только в 1 случае позволило диагностировать в печени очаговое повышение эхоструктурной плотности паренхимы, и еще в 1 – мелкие включения. В данной подгруппе не определялись существенные различия частоты выявления повышенной экзогенности соединительной ткани портальных трактов печени (6 новорожденных,  $\chi^2 = 0,92$ ;  $p > 0,05$ ) и деформации пузыря (2 ребенка,  $\chi^2 = 0,02$ ;  $p > 0,05$ ), а также неоднородного содержимого (2 ребенка,  $\chi^2 = 0,02$ ;  $p > 0,05$ ) по сравнению с контролем. Толщина правой доли печени и диаметр портальной вены не отличались от таковых в контрольной группе ( $44,1 \pm 0,79$  мм,  $p > 0,05$ , до  $26,1 \pm 0,66$  мм,  $p > 0,05$  и  $2,6 \pm 0,06$  мм,  $p > 0,05$ , соответственно). В паренхиме органа не выявлялись очаговые структуры и асцит. Показатели СМП и серомукоида в первой подгруппе статистически значимо не отличались ( $0,280 \pm 0,003$  ед. опт. пл.,  $p > 0,05$  и  $0,087 \pm 0,02$  ед. опт. пл.,  $p > 0,05$ ) от таковых в контрольной группе. Это отражало компенсированное состояние морфологических структур и детоксикационной функции гепатобилиарной системы [2, 7].

У новорожденных второй подгруппы не определялись молекулярно-генетические и иммуноферментные признаки внутриутробной ЦМВ инфекции. Во второй подгруппе в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,01$ ) и первой подгруппой ( $p < 0,001$ ) выявлялись более низкие показатели веса ( $3104,6 \pm 76,54$  г), а также оценки состояния здоровья на 1 минуте ( $6,7 \pm 0,22$  балла,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) и на 5 минуте ( $7,2 \pm 0,17$  баллов,  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Вторая подгруппа отличалась от контрольной группы более часто встречаемыми повышенной экзогенностью структур портальных трактов ( $\chi^2 = 11,8$ ;  $p < 0,001$ ), деформацией желчного пузыря ( $\chi^2 = 8,21$ ;  $p < 0,01$ ), утолщением правой доли печени ( $p < 0,001$ ) и диаметра портальной вены ( $p < 0,01$ ). В сыворотке крови не выявлялись достоверные различия содержания СМП ( $p > 0,05$ ) и серомукоида ( $p > 0,05$ ).

Во второй подгруппе по сравнению с первой подгруппой основной группы изменялась ультразвуковая картина печени: повышалась эхоструктурная плот-

ность паренхимы (у 9 человек,  $\chi^2 = 6,77$ ;  $p < 0,01$ ) и соединительнотканых структур портальных трактов (у 14 новорожденных,  $\chi^2 = 4,75$ ;  $p < 0,05$ ), возрастало количество мелких включений (у 10,  $\chi^2 = 8,13$ ;  $p < 0,01$ ), деформации желчного пузыря (у 9,  $\chi^2 = 4,42$ ;  $p < 0,05$ ) на фоне отсутствия различий в частоте выявления неоднородного содержимого (у 3,  $\chi^2 = 0,02$ ;  $p > 0,05$ ) в просвете органа. У новорожденных второй подгруппы в сравнении с первой подгруппой наблюдалось увеличение правой доли печени до  $47,7 \pm 0,59$  мм ( $p < 0,001$ ) и диаметра портальной вены до  $2,85 \pm 0,05$ , ( $p < 0,01$ ). Не обнаруживались различия показателей толщины левой доли печени ( $26,4 \pm 0,54$  мм  $p > 0,05$ ), а также очаговые образования и асцитическая жидкость в брюшной полости. Отмечалось увеличение содержания СМП до  $0,290 \pm 0,003$  ед. опт. пл. ( $p < 0,05$ ) и серомукоида до  $0,094 \pm 0,002$  ед. опт. пл. ( $p < 0,05$ ), являющихся достоверными маркерами эндотоксемии [8-11]. Биохимически среднемолекулярные пептиды представлены продуктами деструкции тканей, среди которых выявляются пептиды, гликопептиды, аминоксахара, полиамины, многоатомные спирты, а также элементы деградации  $\beta$ -цепи фибриногена и  $\beta$ -макроглобулина [10, 11]. В накоплении СМП в биологических жидкостях важную роль играет обусловленная гипоксией стресс-реакция [12], увеличение содержания перекисей жирных кислот [13, 14], фактора некроза опухоли- $\alpha$  [15], а также уровня интерлейкина-1 в сыворотке крови [16].

Более выраженные ультразвуковые и биохимические изменения, по всей видимости, отражают усиление роли гипоксического и эндотоксического факторов, воздействующих на гепатобилиарную систему, а также на нейроны, глиальные клетки, подкорковые ядра и проводящие пути при поражении центральной нервной системы средней степени тяжести у новорожденных от матерей, перенесших обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести на фоне реактивации ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

### Выводы

1. У новорожденных с церебральной ишемией I степени, матери которых перенесли обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированное с реактивацией хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, в отличие от новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности, не выявляются различия ультразвуковых показателей печени и биохимических маркеров эндотоксемии. Это указывает на сохранение активности регенераторных процессов и детоксикационной функции гепатобилиарной системы.

2. Церебральная ишемия II степени у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести на фоне реактивации хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, по сравнению с церебральной ишемией I степени



у новорожденных, матери которых перенесли аналогичную бронхолегочную патологию вирусной этиологии на 21-24 неделях гестации, характеризуется увеличением размеров правой и левой долей печени, экзогенности паренхимы, изменением структур порталных трактов и деформацией желчного пузыря, а также ростом в сыворотке пуповинной крови концентрации среднемолекулярных пептидов и серомукоида. Вышеуказанные структурно-функциональные изменения печени, гипоксия и эндотоксемия могут играть важную роль в патогенезе среднетяжелой церебральной патологии у потомства от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени, ассоциирован-

ным 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. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Шаповалова Е.А., Аржанова О.Н., Дымарская Ю.Р., Лаврова О.В., Семенова Т.В., Столпнер Э.Г. Особенности состояния плацентарного барьера женщин при влиянии экзогенных и эндогенных факторов // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т.64, №5. С.36–42. EDN: VKFXYL.
5. Шаповалова Е.А., Зубжицкая Е.Б., Лаврова О.В., Аржанова О.Н., Дымарская Ю.Р. Особенности течения беременности при бронхиальной астме и влияние иммунологических депозитов на плацентарный барьер // Журнал акушерства и женских болезней. 2015. Т.64, №2. С.69–74. EDN: TTYWGI.
6. 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.
7. Шифф Ю.Р., Коррел 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.
8. Самсонов В.П., Луценко М.Т., Новик Е.В. Диагностика различных степеней эндотоксикоза при абсцессах легких: методические рекомендации. Благовещенск: МЗ РСФСР, ИФПД СО РАМН, 1988. 10 с.
9. Кан Н.Е., Орджоникидзе Н.В. Особенности диагностики внутриутробной инфекции // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. 2004. №1. С.7–10.
10. Новикова О.Н., Ушакова Г.А. Современные подходы к диагностике внутриутробных инфекций // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т.16, №4. С.36–43. <https://doi.org/10.17116/rosakush201616436-43>
11. Soto E., Romero R., Richani K. Evidence for complement activation in the amniotic fluid of women with spontaneous preterm labor and intra-amniotic infection // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2009. Vol.22, №11. P.983–992. <https://doi.org/10.3109/14767050902994747>
12. Маркелова М.М., Рюмина И.И., Салахов И.М., Яковлев М.Ю. Системная эндотоксемия и показатели жирового обмена у новорожденных детей: одномоментное исследование // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2017. Т.61, №3. С.91–96. EDN: YZJVQT.
13. Ишутина Н.А. Липидный состав пуповинной крови новорожденных от матерей с патологическим течением беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып.30. С.56–58. EDN: JVETQF.
14. Ишутина Н.А., Дорофиев Н.Н. Пероксидация липидов при беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.54. С.66–69. EDN: TAUXCF.
15. Терещенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2022. Т.6, №9. С.523–527. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527>
16. Хохлова Е.Н., Барсуков В.С., Донец Е.А., Дудка В.Т. Клинико-патогенетическое значение средних молекул при острых респираторных и кишечных инфекциях у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001. №3. С.19–22. EDN: OCWZIB.

### **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-mor-



- phological 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. Zubzhitskaya L.B., Kosheleva N.G., Shapovalova Ye.A., Arzhanova O.N., Dymarskaya Yu.R., Lavrova O.V., Semenov T.V., Stolpner E.G. [Status of placental barrier of women at the influence of exogenous and endogenous factors]. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2015; 64(5):36–42 (in Russian).
5. Shapovalova Ye.A., Zubzhitskaya Ye.B., Lavrova O.V., Arzhanova O.N., Dymarskaya Yu.R. [Features of a course of pregnancy at bronchial asthma and influence of immunological deposits on a placental barrier]. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2015; 64(2):69–74 (in Russian).
6. 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.
7. Shiff Yu.R., Sorrel M.F., Meddrey U.S. [Introduction to Hepatology. In Ivashkina V.T., Buyeverova A.O., Mayevskoy M.V., editors. Liver Diseases According to Schiff.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-1969-4.
8. Samsonov V.P., Lutsenko M.T., Novik E.V. [Diagnosis of various degrees of endotoxemia in abscesses of the lungs]. Blagoveshchensk: Institut Fiziologii i Patologii Dykhaniya Sibirskogo otdeleniya Akademii meditsinskikh nauk SSSR; 1988 (in Russian).
9. Kan N.E., Ordzhonikidze N.V. [Features of the diagnosis of intrauterine infection]. *Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov* 2004; 1:7–10 (in Russian).
10. Novikova O.N., Ushakova G.A. [Current approaches to the diagnosis of intrauterine infections]. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2016; 16(4): 36–43 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616436-43>
11. Markelova M.M., Ryumina I.I., Salakhov I.M., Yakovlev M.Yu. [Systemic endotoxemia and fat metabolism in newborns: a cross-sectional study]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy* 2017; 61(3):91–96 (in Russian).
12. Soto E., Romero R., Richani K. Evidence for complement activation in the amniotic fluid of women with spontaneous preterm labor and intra-amniotic infection. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2009; 22(11):983–992. <https://doi.org/10.3109/14767050902994747>
13. Ishutina N.A. [Lipid structure of umbilical blood of newborn from mothers with pathological pregnancy]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2008; 30:56–58 (in Russian).
14. Ishutina N.A., Dorofienko N.N. [Lipid peroxidation in pregnancy complicated by cytomegalovirus infection] *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; 54:66–69 (in Russian).
15. Tereshchenko I.V., Kayushev P.E. [Tumor necrosis factor  $\alpha$  and its role in pathologies]. *Russian medical inquiry* 2022; 6(9):523–527 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527>
16. Khokhlova Ye.N., Barsukov V.S., Donets Ye.A., Dudka V.T. [Clinical and pathogenetic significance of medium molecules in acute respiratory and intestinal infections in children]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases* 2001; 3:19–22 (in Russian).

**Информация об авторах:**

**Леонид Гиршевич Нахамчен**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [dcfpd@dcfpd.ru](mailto:dcfpd@dcfpd.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](mailto:dcfpd@dcfpd.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](mailto:dani-shi@mail.ru)

**Author information:**

**Leonid G. Nakhamchen**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: [dcfpd@dcfpd.ru](mailto: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@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)

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

**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

**Олеся Олеговна Некрасова**, 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. Nekrasova**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathology, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy\_voxy\_on@mail.ru

*Поступила 23.09.2025  
Принята к печати 30.10.2025*

*Received September 23, 2025  
Accepted October 30, 2025*



УДК 618.36-008.64-036.12:612.017.1]578.825.12:616-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-131-138

## ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В настоящее время остаются актуальными исследования, направленные на изучение иммунитета у беременных с вирусной инфекцией. **Цель.** Оценка особенностей гуморального иммунного ответа у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью, ассоциированной с обострением цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Проводилось динамическое наблюдение 165 беременных женщин (основная группа) с хронической ЦМВ инфекцией в стадии обострения во втором триместре и в ремиссии заболевания в третьем триместре, включая 138 пациенток с компенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (КХПН) (подгруппа 1) и 27 – с субкомпенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (СХПН) (подгруппа 2). Группу сравнения составили 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин. Материалом для исследования служили: периферическая кровь, моча, буккальный эпителий. Методом иммуноферментного анализа определяли типоспецифические иммуноглобулины (Ig) класса М и G к ЦМВ; индекс avidности IgG к ЦМВ; общие IgA, IgM и IgG; секреторный sIgA; с помощью турбидиметрического анализа – циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). **Результаты.** У беременных с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре выявлялась связь между уровнем гуморального иммунного ответа и тяжестью плацентарной недостаточности. Высокие титры IgG к ЦМВ (1:1600 и 1:3200) ассоциировались с более частым выделением ДНК вируса и значительными нарушениями в гуморальном иммунитете (повышение уровней IgG ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,001$ ) и ЦИК ( $p < 0,001$ ) при снижении IgA ( $p < 0,001$ )). Титр IgG 1:3200 имел высокую сопряженность с развитием КХПН, тогда как титр 1:800 был связан с СХПН. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что характер иммунного ответа при ЦМВ инфекции, определяющий тяжесть течения заболевания и исход беременности, во многом зависит от состояния противовирусной защиты и гуморальных реакций, определяемых уровнем образования IgG к ЦМВ и sIgA, что подтверждалось установленными взаимосвязями.

**Ключевые слова:** беременные женщины, цитомегаловирусная инфекция, гуморальный иммунитет, хроническая плацентарная недостаточность.

## FEATURES OF THE HUMORAL IMMUNE RESPONSE IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY ASSOCIATED WITH CYTOMEGALOVIRUS INFECTION EXACERBATION

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

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

### 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: irinaandrievskaja@rambler.ru

### Для цитирования:

Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Довжикова И.В. Особенности гуморального иммунного ответа у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью, ассоциированной с обострением цитомегаловирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.131–138. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-131-138

### For citation:

Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dovzhikova I.V. Features of the humoral immune response in pregnant women with chronic placental insufficiency associated with cytomegalovirus infection exacerbation. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):131–138 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-131-138



**SUMMARY. Introduction.** Research into immunity in pregnant women with viral infections remains highly relevant. **Aim.** To evaluate the characteristics of the humoral immune response in pregnant women with chronic placental insufficiency associated with exacerbation of cytomegalovirus (CMV) infection during the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** A dynamic observational study was conducted in 165 pregnant women (main group) with chronic CMV infection—exacerbation in the second trimester and remission in the third trimester—including 138 patients with compensated chronic placental insufficiency (CCPI) (subgroup 1) and 27 with subcompensated chronic placental insufficiency (SCPI) (subgroup 2). The comparison group consisted of 35 CMV-seronegative pregnant women. Study materials included peripheral blood, urine, and buccal epithelium. CMV-specific immunoglobulins (Ig) M and G, CMV IgG avidity index, total IgA, IgM, and IgG, secretory sIgA, and circulating immune complexes (CIC) were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and turbidimetric analysis. **Results.** In pregnant women with CMV exacerbation during the second trimester, a correlation was observed between the magnitude of the humoral immune response and the severity of placental insufficiency. High CMV IgG titers (1:1600 and 1:3200) were associated with more frequent viral DNA detection and significant humoral immune disturbances—namely, elevated levels of IgG ( $p < 0.01$ ), IgM ( $p < 0.001$ ), and CIC ( $p < 0.001$ ), alongside reduced IgA ( $p < 0.001$ ). An IgG titer of 1:3200 showed strong association with the development of CCPI, whereas a titer of 1:800 was linked to SCPI. **Conclusion.** The findings indicate that the nature of the immune response in CMV infection—which determines disease severity and pregnancy outcomes—largely depends on the status of antiviral defense and humoral reactions, particularly the levels of CMV-specific IgG and sIgA, as confirmed by the established correlations.

*Key words:* pregnant women, cytomegalovirus infection, humoral immunity, chronic placental insufficiency.

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция представляет собой серьезную проблему акушерства и перинатологии, значимость которой обусловлена высокой частотой выявления иммуноглобулина (Ig) G к ЦМВ у женщин репродуктивного возраста (от 70 до 98%), высокой вероятностью обострения инфекции, что осложняет течение гестационного периода и приводит к неблагоприятным последствиям для матери и плода [1]. ЦМВ инфекция характеризуется персистенцией вируса в мононуклеарах [2], а при обострении заболевания связана с нарушением иммунорегуляторных процессов, а также частым поражением клеток эндотелия кровеносных сосудов [3]. После 20-й недели беременности на фоне завершения второй волны инвазии трофобласта, интенсивного роста ворсинчатого хориона, а также увеличения продукции эстрогенов и вазоактивных факторов, возрастает риск развития эндотелиальной дисфункции [4]. Вирусная инфекция на этом сроке беременности сопровождается усилением антигенной нагрузки на иммунциты и эндотелиальные клетки, что является причиной плацентарных нарушений и дисциркуляторных расстройств маточно-плацентарно-плодового комплекса [5]. В свою очередь, воздействие возбудителя на макрофаги, Т- и В-лимфоциты стимулирует антителообразование [6] и выработку провоспалительных факторов [7], взаимодействующих с эндотелиальной выстилкой кровеносных сосудов [8], что стимулирует развитие иммуно-ассоциированных процессов в стенке сосудов и приводит к росту сосудистого сопротивления [9].

В исследованиях показано влияние провоспалительных цитокинов на изменение процессов дифференцировки, созревания и васкулогенеза ворсин хориона, что нарушает обменные процессы в системе мать-плод и приводит к развитию плацентарных нарушений, в том числе плацентарной недостаточности (ПН) [10]. Однако обзор имеющейся на сегодняшний

день научной литературы не дал исчерпывающих сведений о состоянии системного и местного гуморального иммунного ответа у беременных женщин с плацентарными нарушениями, связанными с реактивацией вирусной инфекции в разные периоды беременности, что определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: оценка особенностей гуморального иммунного ответа у беременных женщин с хронической плацентарной недостаточностью, ассоциированной с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

#### Материалы и методы исследования

Проведено динамическое наблюдение 200 беременных женщин во втором и в третьем триместрах беременности. Всего было обследовано 165 женщин (основная группа), с хронической ЦМВ инфекцией в стадии обострения (второй триместр) и в ремиссии заболевания (третий триместр), из них 138 пациенток — с компенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (КХПН) (подгруппа 1) и 27 — с субкомпенсированной формой хронической плацентарной недостаточности (СХПН) (подгруппа 2). Группу сравнения составили 35 серонегативных по ЦМВ беременных женщин на тех же сроках гестации. При формировании групп беременных женщин (основная группа, группа сравнения) учитывалось наличие прямых маркеров ЦМВ инфекции (антитела класса М и G, ДНК) в биологическом материале (периферическая кровь, буккальный эпителий, моча), подтвержденных молекулярно-биологическими и иммуноферментными методами анализа (ИФА), и эхографические признаки хронической плацентарной недостаточности (ХПН). При установлении степени тяжести клинических проявлений недостаточности фетоплацентарной системы использовали классификацию А.Н. Стрижакова [11]. Комплексные эхографические и доплерометрические исследования



фетоплацентарной системы в обследованных группах женщин проводились на сроках 21-24 и 30-34 недели беременности. Диагноз – хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения, устанавливался по наличию в исследуемом биологическом материале прямых маркеров репликации ЦМВ (типоспецифические IgM), индекса avidности IgG более 65 % и ДНК ЦМВ.

Критериями включения в группу сравнения были: серонегативные по ЦМВ женщины в возрасте до 35 лет; одноплодная доношенная беременность; отсутствие осложнений родовой деятельности, аномалий развития и воспалительных изменений в плаценте; согласие на проведение исследований. Критериями включения в основную группу были: хроническая ЦМВ инфекция в стадии обострения во втором триместре беременности; возраст до 35 лет; одноплодная доношенная беременность; хроническая плацентарная недостаточность компенсированной и субкомпенсированной формы; получение согласия на проведение исследований. Критериями исключения были: возраст менее 18 и более 35 лет; многоплодная беременность и беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий; первичная ЦМВ инфекция; респираторные инфекции и инфекции, передающиеся половым путем, в стадии обострения; среднетяжелая и тяжелая соматическая, эндокринная, иммуно-ассоциированная и акушерская патология; отсутствие согласия на проведение исследований.

Настоящее исследование было проведено в соответствии с международными этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике при ДНЦ ФПД (№ 154 от 09.09.2025).

Все исследуемые женщины были сопоставимы по социально-демографическому и акушерско-гинекологическому статусу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ). Участницы исследования были жителями г. Благовещенска, работающими. Средний возраст в основной группе составил 27,3 (25-32) лет, в группе сравнения – 28,7 (26-33) лет ( $p > 0,05$ ). ИМТ в обеих группах не имел достоверных различий, у 19 (11,5%) исследуемых женщин он соответствовал ожирению, у 24 (14,5 %) пациенток – избыточной массе тела (в группе сравнения – у 3 (8,6%) и 6 (17,1%) соответственно). В подгруппах основной группы статистически значимых различий по возрасту и ИМТ выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Забор крови для исследований проводился в момент госпитализации методом венопункции в вакуумные пробирки 5 мл с антикоагулянтом EDTA-K3 (этилендиаминтетраацетат) (GONGDONG, Китай). Плазму крови получали центрифугированием (время – 20 минут, скорость вращения ротора – 1000 g), разливали в аликвоты и хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  для проведения ИФА. ИФА использовали для определения типоспецифических Ig M и G к ЦМВ (наборы ЦМВ-IgM-стрип,

ЦМВ-IgG-стрип, (Вектор-Бест, г. Новосибирск)); индекса avidности IgG к ЦМВ (наборы ВекторЦМВ-IgG-авидность (Вектор-Бест, г. Новосибирск)); общих IgA, IgM и IgG (наборы IgA общий-ИФА-БЕСТ, IgM общий-ИФА-БЕСТ, IgG общий-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, г. Новосибирск); секреторного sIgA (IgA секреторный-ИФА-БЕСТ, Вектор-Бест, г. Новосибирск). Метод иммунного турбидиметрического анализа использовали для определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (наборы ЦИК-ХЕМА, г. Москва). При регистрации результатов использовался фотометр Stat-Fax-2100 (США). Все исследования выполнены в строгом соответствии с инструкциями производителя.

Обнаружение ДНК ЦМВ в биологическом материале проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реал-тайм (наборы реагентов для выделения и амплификации ДНК ЦМВ «НПО ДНК-технология» (Россия) на приборе ДТ-96 (Россия). Выделение моноклеарных клеток из периферической крови осуществлялось методом седиментации в одноступенчатом градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл), согласно рекомендациям фирмы-производителя (ООО НПО ДНК-Технология, Россия). Полученные моноклеары до проведения анализа хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 30 суток. Образцы мочи получали из утренней порции методом центрифугирования (время – 10 минут, скорость вращения ротора – 1000 g). Пробы хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения ПЦР. Забор буккального эпителия проводили стерильными зондами (GONGDONG, Китай) в контейнер с транспортной средой (стерильный раствор хлорида натрия 0,9%). Хранили в холодильнике до проведения анализа не более 7 дней (температура  $2-5^{\circ}\text{C}$ ) до проведения ПЦР анализа.

Полученные результаты были обработаны с использованием статистического пакета SPSS версии 23 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Оценку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В таблицах качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и частот, а количественные – в виде медианных значений (Me, Q1, Q3) и 95% доверительного интервала (ДИ). 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. Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Выявление направленности и силы связи признаков осуществлялось посредством корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Проверка нулевых гипотез осуществлялась при критическом уровне статистической значимости, равном 0,05.



### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ уровня титров антител к ЦМВ среди беременных женщин во втором триместре беременности (основная группа) показал, что в подгруппе 1 и подгруппе 2 одинаково часто выявлялись типоспецифические IgM к ЦМВ ( $p > 0,05$ ) и IgG с индексом avidности 96 (94-98)% и 95 (93-97)%, соответственно ( $p > 0,05$ ), что свидетельствовало об обострении хронической ЦМВ инфекции. При этом количество и частота распределения титров IgG к ЦМВ значительно различались в исследуемых подгруппах. В подгруппе 1 значения титров IgG к ЦМВ распределялись следующим образом: у 40 (28,9%) участниц во втором триместре беременности титры составили 1:400, у 70 (50,7%) – 1:800, у 20 (14,5%) – 1:1600 и у 8 (5,8%) – 1:3200. В подгруппе 2 у 2 (7,4 %) участниц во втором триместре беременности был выявлен титр 1:400, что в 1,2 раза реже, чем подгруппе 1 (ДИ 95%: 1,07-1,34) ( $p < 0,05$ ); титр 1:800 – у 6 (22,2%), что в 1,22 раза реже, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 1,07-1,4) ( $p < 0,05$ ); титр 1:1600 – у 11 (40,7%), что в 2,82 раза чаще, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 1,47-5,4) ( $p < 0,05$ ); титр 1:3200 – у 8 (29,7%), что в 3,92 раза чаще, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 2,06-7,48) ( $p < 0,001$ ).

Сравнение частоты выявления ДНК ЦМВ в биологическом материале от женщин исследуемых подгрупп позволило выявить следующие закономерности. В подгруппе 1 ДНК ЦМВ в пробах мочи выявлялась у 14 (10,1%) участниц, у 74 (53,6%) – в буккальном эпителии. В подгруппе 2 ДНК ЦМВ в пробах мочи регистрировалась у 15 (55,6%) участниц, что в 5,86 раза чаще, чем в подгруппе 1 (ДИ 95%: 3,08-11,17) ( $p < 0,001$ ). В буккальном эпителии ДНК ЦМВ был выявлен у 11 (40,7%) участниц, что незначимо по сравнению с подгруппой 1 ( $p > 0,05$ ).

Анализ уровня титров антител к ЦМВ, проведенный в подгруппах 1 и 2 в третьем триместре беременности показал отсутствие типоспецифических IgM и наличие высокоавидных IgG к ЦМВ, что указывало на переход заболевания в стадию ремиссии. В подгруппе 1 титры IgG к ЦМВ 1:400 были выявлены у 23 (16,7%), 1:800 – у 92 (66,7%), 1:1600 – у 18 (13%) и 1:3200 – у 5 (3,6%) участниц исследования. При сравнении частоты распределения титров IgG к ЦМВ в подгруппе 1 в динамике было выявлено снижение распространенности титров 1:400 в 1,4 раза (ДИ 95%: 1,11-1,77) и повышение титров 1:800 в 1,34 раза (ДИ 95%: 1,04-1,74) в третьем триместре беременности по сравнению со вторым. Титры 1:1600 и 1:3200 в подгруппе 1 встречались одинаково часто во втором и в третьем триместрах беременности ( $p > 0,05$ ).

В подгруппе 2 в третьем триместре беременности у 6 (22,2%) участниц выявлялись титры 1:800, что было незначимо по сравнению со вторым триместром ( $p > 0,05$ ) и в 1,44 раза (ДИ 95%: 1,21-1,71) реже, чем в подгруппе 1 на том же сроке беременности. Титры 1:1600 определялись у 19 (70,4%) женщин в третьем

триместре, что было в 1,9 раза (ДИ 95%: 1,01-3,56) и в 8,22 раза (ДИ 95%: 3,92-17,23) чаще, чем во втором триместре и в подгруппе 1. Титры 1:3200 отмечались у 4 (14,8%) участниц в третьем триместре, что незначимо по сравнению со вторым триместром ( $p > 0,05$ ) и подгруппой 1 ( $p > 0,05$ ). Можно предположить, что уровень титров антител к ЦМВ в подгруппах 1 и 2 – результат иммунологической реактивности организма беременных женщин в ответ на инфекцию.

В таблицах 1 и 2 представлены показатели системного гуморального иммунного ответа в исследуемых группах. При проведении сравнительного анализа в подгруппе 1 во втором триместре при обострении и в третьем триместре беременности при ремиссии заболевания не было зарегистрировано значимых изменений показателей sIgA относительно группы сравнения. Сопоставление внутригрупповых показателей выявило снижение концентрации sIgA в 1,45 раза в третьем триместре беременности по сравнению со вторым. Содержание общего IgA снизилось в 1,64 раза и в 1,1 раза относительно группы сравнения соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. Внутригрупповой анализ выявил снижение показателей общего IgA в 1,38 раза в третьем триместре беременности по сравнению со вторым. Уровни общего IgG были выше в 1,18 раза и в 1,1 раза, общего IgM – в 2,35 раза и в 1,1 раза, чем в группе сравнения соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. Внутригрупповой анализ показал снижение содержания общих IgG в 1,1 раза и IgM в 2 раза в третьем триместре по сравнению со вторым триместром беременности. Количество ЦИК в крови повышалось в 1,64 раза и в 1,54 раза соответственно во втором и в третьем триместрах беременности. В динамике беременности значимых изменений в показателях ЦИК зарегистрировано не было. Таким образом, в подгруппе 2 относительно группы сравнения и подгруппы 1 во втором триместре беременности наблюдались более выраженные сдвиги в показателях неспецифического системного гуморального иммунного ответа.

Было выявлено снижение показателей sIgA и общего IgA в 1,26 и в 2,2 раза относительно группы серонегативных по ЦМВ беременных женщин (табл. 2). При сравнении с подгруппой 1 концентрации Ig были ниже аналогичных в 1,7 и в 1,46 раза. Внутригрупповой анализ показал отсутствие изменений в содержании sIgA, тогда как значения общего IgA были в 1,26 раза ниже в третьем триместре, чем во втором. Уровни общих IgG и IgM, ЦИК были соответственно в 1,34 раза, в 3,1 раза и в 1,85 раза выше, чем в группе сравнения. При сопоставлении данных показателей с аналогичными в группе с КХПН они были выше в 1,1 раза, в 1,14 раза и в 1,2 раза, соответственно. Было установлено снижение уровней общих IgG в 1,11 раза и IgM – в 2,28 раза, ЦИК – в 1,11 раза в третьем триместре беременности по сравнению со вторым триместром.



Таблица 1

**Показатели гуморального иммунного ответа в периферической крови у беременных женщин  
исследуемых групп во втором триместре беременности**

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
sIgA, мг/л	5,75 (3,3-7,1) $p_1 > 0,05$	3,40 (2,3-5,7) $p_1 < 0,01, p_2 < 0,001$	4,30 (3,70-8,20)
IgA, мг/мл	1,53 (1,28-2,11) $p_1 < 0,001$	1,14 (1,02-1,33) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	2,51 (2,21-2,62)
IgG, мг/мл	16,0 (13,0-19,0) $p_1 < 0,05$	18,05 (15,0-22,4) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	13,5 (13,0-14,5)
IgM, мг/мл	2,33 (1,51-2,95) $p_1 < 0,001$	3,05 (2,34-3,34) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	0,99 (0,87-1,56)
ЦИК, ед. оп. пл.	0,16 (0,14-0,18) $p_1 < 0,001$	0,20 (0,16-0,22) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$	0,10 (0,07-0,12)

*Примечание:* здесь и далее,  $p_1$  – значимость различий при сравнении подгрупп основной группы и группы сравнения;  $p_2$  – значимость различий при сравнении подгруппы 1 и 2.

Таблица 2

**Показатели гуморального иммунного ответа в периферической крови у беременных женщин  
исследуемых групп в третьем триместре беременности**

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	
Размер выборки	138	27	35
sIgA, мг/л	3,95 (3,10-7,30) $p_1 > 0,05$	3,15 (2,50-4,80) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	5,0 (4,10-7,10)
IgA, мг/мл	2,11 (1,46-2,45) $p_1 < 0,05$	1,44 (1,26-2,13) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	2,32 (2,09-2,48)
IgG, мг/мл	14,8 (13,6-16,5) $p_1 < 0,05$	16,3 (14,8-17,5) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	13,8 (12,8-14,4)
IgM, мг/мл	1,17 (1,06-1,63) $p_1 < 0,05$	1,34 (1,14-2,21) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	1,08 (0,98-1,19)
ЦИК, ед. оп. пл.	0,15 (0,13-0,18) $p_1 < 0,001$	0,18 (0,15-0,19) $p_1 < 0,001, p_2 < 0,05$	0,097 (0,08-0,11)

Следует отметить, что развитие беременности возможно только при иммуносупрессивном состоянии, которое, в свою очередь, является триггером реактивации хронической инфекции у женщин [12]. Инфекционные заболевания у беременных женщин часто сопровождаются изменением местного и системного гуморального иммунного ответа. Активация гуморального иммунного ответа связана с элиминацией вирусов и их нейтрализацией посредством включения взаимосвязанных механизмов: простого взаимодействия с антигеном и формирования растворимых и нерастворимых ЦИК; участия ЦИК в связывании комплемента и его активации по классическому типу, приводящему к ли-

зису клетки; контакта ЦИК с мембранами клеток, пораженных вирусом, благодаря наличию Fc-рецепторов, повышению агглютинации и фагоцитарной способности нейтрофилов и макрофагов [13, 14].

Статистическое изучение связей показателей гуморального иммунного ответа во втором триместре беременности при обострении ЦМВ инфекции выявило умеренные прямые корреляции в парах: IgG к ЦМВ – sIgA ( $r = 0,40, p < 0,05$ ) и IgG к ЦМВ – IgA ( $r = 0,69, p < 0,01$ ) в подгруппе 1; в паре sIgA – IgA в подгруппах 1 ( $r = 0,42, p < 0,05$ ) и 2 ( $r = 0,44, p < 0,05$ ). В подгруппе 2 в третьем триместре беременности при ремиссии заболевания были отмечены умеренные прямые корреляции



ляции в паре IgG к ЦМВ – IgA ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ) и обратная умеренная – в паре sIgA – ЦИК ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,01$ ). Данные результаты могут свидетельствовать о том, что тяжесть заболевания и характер течения беременности в исследуемых подгруппах связаны с уровнем IgG к ЦМВ и sIgA. Поиск статистической взаимосвязи между уровнем титров IgG к ЦМВ во втором триместре беременности и тяжестью ХПН в третьем триместре беременности в исследуемых подгруппах показал, что титр IgG к ЦМВ 1:3200 имел высокую сопряженность ( $r = 0,84$ ) с КХПН ( $\chi^2 = 106,96$ ,  $p < 0,001$ ), тогда как титр 1:800 – умеренную сопряженность ( $r = 0,44$ ) с СХПН ( $\chi^2 = 19,66$ ,  $p < 0,001$ ).

Известно, что сложные взаимоотношения между местным и системным гуморальным иммунным ответом могут выступать триггером клеточных разрушений при ЦМВ инфекции. Они определяют противовирусный иммунный ответ и образование иммунных комплексов, влияющих на течение локальных воспалительных процессов в маточно-плацентарных сосудах и продукцию цитокинов [3]. Ранее нами было установлено повышение концентрации последних в периферической крови беременных женщин при обострении ЦМВ инфекции [15, 16]. Провоспалительные цитокины являются хемоаттрактантами для клеток моноцитарного ряда, стимулированных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, что способствует проникновению нейтрофилов в стенку магистральных кровенос-

ных сосудов и изменению их эластических свойств [17]. Они могут прямо или косвенно вызывать повреждение плаценты и маточно-плацентарных сосудов, способствуя развитию плацентарной недостаточности.

### Заключение

Полученные результаты, свидетельствующие о корреляции выраженности нарушений в гуморальном звене иммунитета с формой/степенью плацентарной недостаточности, позволяют считать высокие уровни титров IgG к ЦМВ, изменение показателей IgG, IgM, IgA и ЦИК значимым фактором в патогенезе плацентарных нарушений. Они могут быть использованы в качестве основы для разработки маркеров прогнозирования развития плацентарной недостаточности у женщин с обострением ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шахгильдян В.И., Александрова Е.П., Козырина Н.В., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Шахгильдян Н.В. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных: эпидемиологический анализ, новые подходы к диагностике и лечению // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т.8, №2(28). С.80–95. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-12008>
2. Yang Y., Ren G., Wang Z., Wang B. Human cytomegalovirus IF2 protein regulates macrophage-mediated immune escape by upregulating GRB2 expression in UL122 genetically modified mice // Biosci. Trends. 2020. Vol.13, №6. P.502–509. <https://doi.org/10.5582/bst.2019.01197>
3. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta // Placenta. 2017. Vol.59, Suppl.1. S.8–S16. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.020>
4. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2020. Vol.1866, №2. Article number:165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>
5. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection // Arch. Pathol. Lab. Med. 2019. Vol.143, №5. P.639–642. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0421-RS>
6. Cornish E.F., Filipovic I., Asenius F. Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy // Front. Immunol. 2020. Vol.30, №11. Article number:572567. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572567>
7. Espino A., El Costa H., Tabiasco J., Al-Daccak R., Jabrane-Ferrat N. Innate immune response to viral infections at the maternal-fetal interface in human pregnancy // Front. Med. (Lausanne). 2021. Vol. 22, №8. Article number:674645. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.674645>
8. Clemente L., Boeldt D.S., Grummer M.A., Morita M., Morgan T.K., Wiepz G.J., Bertics P.J., Bird I.M. Adenoviral transduction of EGFR into pregnancy-adapted uterine artery endothelial cells remaps growth factor induction of endothelial dysfunction // Moll. Cell. Endocrinol. 2020. Vol. 499. Article number:110590. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110590>
9. Коротяев А.И., Бабищев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.: СпецЛит, 2010. 760 с. ISBN 9785299004250.
10. Щербakov В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Спектр противовоспалительных цитокинов у беременных с плацентарной недостаточностью и задержкой роста плода // Российский вестник акушера-гине-



колога. 2019. Т.19, №3. С.11–16. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903111>

11. Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев Н.В. Значение доплерометрии маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и методов родоразрешения // Акушерство и гинекология. 1989. Т.65, №3. С.24–27.

12. PrabhuDas M., Piper J.M., Jean-Philippe P., Lachowicz-Scroggins M. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome // J. Womens Health (Larchmt). 2021. Vol.30, №2. P.199–206. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8854>

13. Radulescu L., Antohe F., Jinga V., Ghetie V., Simionescu M. Neonatal Fc-receptor discriminates and monitors the pathway of native and modified immunoglobulin G in placental endothelial cells // Hum. Immunol. 2004. Vol. 65, №6. P.578–585. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2004.02.029>

14. Chen J.C. Immunological consequences of in utero exposure to foreign antigens // Front. Immunol. 2021. №12. Article number:638435. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638435>

15. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol. 199. Article number:A6173. [https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A6173](https://doi.org/10.1164/ajrcm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173)

16. Дорофиев Н.Н., Андриевская И.А., Ишутина Н.А. Провоспалительные цитокины и состояние эндотелия сосудов пуповины при цитомегаловирусной инфекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. Т.132, №1. С.58–61. EDN: UCNEJV.

17. Панова И.А., Кудряшова А.В., Рокотьянская Е.А., Малышкина А.И. Особенности эластических свойств сосудов и иммунного воспалительного ответа при гипертензивных расстройствах у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т.19, №1. С.18–26. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901118>

## REFERENCES

1. Shakhgil'dyan V.I., Aleksandrova Ye.P., Kozyrina N.V., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Shakhgil'dyan N.V. [Cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns: epidemiological analysis, new approaches to diagnosis and treatment]. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye = Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education* 2020; 8(2-28):80–95 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2020-12008>

2. Yang Y., Ren G., Wang Z., Wang B. Human cytomegalovirus IF2 protein regulates macrophage-mediated immune escape by upregulating GRB2 expression in UL122 genetically modified mice. *Biosci. Trends* 2020; 13(6):502–509. <https://doi.org/10.5582/bst.2019.01197>

3. Pereira L., Tabata T., Petitt M., Fang-Hoover J. Congenital cytomegalovirus infection undermines early development and functions of the human placenta. *Placenta* 2017; 59(Suppl.1):S8–S16. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.020>

4. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F., Gatica S., Cabello-Verrugio C., Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020; 1866(2):165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>

5. Lindholm K., O'Keefe M. Placental cytomegalovirus infection. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(5):639–642. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0421-RS>

6. Cornish E.F., Filipovic I., Asenius F. Innate immune responses to acute viral infection during pregnancy. *Front. Immunol.* 2020; 30(11):572567. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.572567>

7. Espino A., El Costa H., Tabiasco J., Al-Daccak R., Jabrane-Ferrat N. Innate immune response to viral infections at the maternal-fetal interface in human pregnancy. *Front. Med. (Lausanne)* 2021; 22(8):674645. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.674645>

8. Clemente L., Boeldt D.S., Grummer M.A., Morita M., Morgan T.K., Wiepz G.J., Bertics P.J., Bird I.M. Adenoviral transduction of EGFR into pregnancy-adapted uterine artery endothelial cells remaps growth factor induction of endothelial dysfunction. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2020; 499:110590. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110590>

9. Korotyayev A.I., Babichev S.A. [Medical Microbiology, Immunology and Virology]. St. Petersburg: SpetsLit; 2010 (in Russian). ISBN 9785299004250.

10. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Trunov A.N. [Spectrum of anti-inflammatory cytokines in pregnant women with placental insufficiency and fetal growth retardation]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2019; 19(3):11–16 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903111>

11. Strizhakov A.N., Bunin A.T., Medvedev N.V. [The importance of dopplerometry of uteroplacental and fetoplacental blood flow in choosing rational pregnancy management tactics and delivery methods]. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 1989; 65(№):24–27 (in Russian).

12. PrabhuDas M., Piper J.M., Jean-Philippe P., Lachowicz-Scroggins M. Immune regulation, maternal infection, vaccination, and pregnancy outcome. *J. Womens Health (Larchmt)* 2021; 30(2):199–206. <https://doi.org/10.1089/jwh.2020.8854>



13. Radulescu L., Antohe F. Jinga V., Ghetie V., Simionescu M. Neonatal Fc-receptor discriminates and monitors the pathway of native and modified immunoglobulin G in placental endothelial cells. *Hum. Immunol.* 2004; 65(6):578–585. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2004.02.029>
14. Chen J.C. Immunological consequences of in utero exposure to foreign antigens. *Front. Immunol.* 2021; 12:638435. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.638435>
15. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199:A6173. [https://doi.org/10.1164/ajrc-cm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A6173](https://doi.org/10.1164/ajrc-cm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173)
16. Dorofienko N.N., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A. [Proinflammatory cytokines and endothelial umbilical vessels in cytomegalovirus infection]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2015; 132(1):58–61 (in Russian).
17. Panova I.A., Kudryashova A.V., Rokotyanskaya E.A., Malyshkina A.I. [The characteristics of vascular elastic properties and the immune inflammatory response in pregnant women with hypertension]. *Rossiyskiy vestnik akusher-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist* 2019; 19(1):18–26 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901118>

---

**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](mailto:irina-andrievskaja@rambler.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](mailto:ishutina-na@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](mailto:dcfpd@dcfpd.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](mailto:dov_kova100@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](mailto:irinaandrievskaja@rambler.ru)

**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](mailto:ishutina-na@mail.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@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.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](mailto:dov_kova100@rambler.ru)

---

Поступила 26.09.2025  
Принята к печати 30.10.2025

---

Received September 26, 2025  
Accepted October 30, 2025



УДК 611-54(577.125.53:612.112)]618.3-06:«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-139-143

## ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФОСФОЛИПИДОВ В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ РОЖЕНИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

О.Л.Кутепова, И.А.Андриевская, И.В.Довжикова

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Оценить содержание фосфолипидов в лейкоцитах периферической крови рожениц, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности. **Материалы и методы.** Определяли количество продукта цитохимической реакции на фосфолипиды в лейкоцитах периферической крови с помощью набора реагентов «ДИАХИМ-ЦИТОСТЕЙН-СЧ» (Россия) у 102 рожениц. В первую группу вошли пациентки с легким течением COVID-19 ( $n = 34$ ), во вторую – со среднетяжелым течением COVID-19 ( $n = 32$ ). Группу контроля составили 36 женщин, не инфицированных SARS-CoV-2. **Результаты.** Были установлены достоверные различия содержания фосфолипидов в лейкоцитах беременных женщин, перенесших COVID-19 и контрольной группами. В контрольной группе средний цитохимический коэффициент (СЦК) составил  $2,67 \pm 0,05$  усл. ед. У пациенток с COVID-19 инфекцией наблюдалось достоверное снижение СЦК: при лёгком течении заболевания до  $2,42 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ), при среднетяжёлом течении COVID-19 – до  $1,98 \pm 0,04$  усл. ед. ( $p < 0,001$ ). **Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что COVID-19 инфекция оказывает влияние на содержание фосфолипидов в лейкоцитах рожениц, снижая их количество. Дальнейшее изучение данного вопроса может детально объяснить воздействие COVID-19 инфекции на течение беременности и перинатальные исходы.

*Ключевые слова:* COVID-19, SARS-CoV-2, беременность, периферическая кровь, фосфолипиды.

## ASSESSMENT OF PHOSPHOLIPID CONTENT IN BLOOD LEUKOCYTES OF PARTURIENT WOMEN WHO HAD COVID-19 DURING THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY

O.L.Kutepova, I.A.Andrievskaya, I.V.Dovzhikova

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

**SUMMARY. Aim.** To assess the content of phospholipids in leukocytes of peripheral blood in parturient women who had COVID-19 during the third trimester of pregnancy. **Materials and methods.** The amount of the cytochemical reaction product for phospholipids in leukocytes of peripheral blood was determined using the reagent kit "DIAHIM-CYTOSTEIN-SCh" (Russia) in 102 parturient women. The first group included patients with mild course of COVID-19 ( $n = 34$ ), the second group — patients with moderate course of COVID-19 ( $n = 32$ ). The control group consisted of 36 women not infected with SARS-CoV-2. **Results.** The phospholipid content in leukocytes of pregnant women who had COVID-19 differed significantly compared to the control group. In the control group, the mean cytochemical coefficient (MCC) was  $2.67 \pm 0.05$  arbitrary units. In patients with COVID-19, a significant decrease in MCC was observed: in persons with a mild course of the disease to  $2.42 \pm 0.05$  ( $p < 0.001$ ), and in persons with a moderate course to  $1.98 \pm 0.04$  arbitrary units ( $p < 0.001$ ). **Conclusion.** The data obtained suggest that COVID-19 infection affects the phospholipid content in the leukocytes of parturient women, reducing their amount. Further investigation of this issue may provide a detailed explanation

### Контактная информация

Ольга Леонидовна Кутепова, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: helga1509\_84@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Ol'ga L. Kutepova, PhD (Biol.), 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: helga1509\_84@mail.ru

### Для цитирования:

Кутепова О.Л., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Оценка содержания фосфолипидов в лейкоцитах крови рожениц, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.139–143. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-139-143

### For citation:

Kutepova O.L., Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V. Assessment of phospholipid content in blood leukocytes of parturient women who had COVID-19 during the third trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):139–143 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-139-143



of the impact of COVID-19 infection on pregnancy course and perinatal outcomes.

*Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, peripheral blood, phospholipids.*

Респираторные вирусные инфекции являются наиболее часто регистрируемыми инфекциями во время беременности [1]. Различные физиологические изменения, происходящие в иммунной и сердечно-легочной системе, увеличивают вероятность более тяжелого течения заболевания, вызванного вирусом, таким как COVID-19 [2]. Беременные женщины, инфицированные SARS-CoV-2, более восприимчивы к тяжелой пневмонии и другим симптомам из-за иммуносупрессии [3]. Инфекция COVID-19 связана с более высокой частотой неблагоприятных акушерских исходов, таких как преэклампсия, преждевременный разрыв плодных оболочек, респираторный дистресс плода, преждевременные роды и мертворождение [3].

В литературе есть данные, показывающие значительные изменения в метаболизме фосфолипидов под действием COVID-19 у беременных [4, 5]. Они описывают нарушения фосфолипидного обмена в мембранах эритроцитов [6]. Однако следует отметить, что количество исследований, посвященных изучению фосфолипидов в лейкоцитах периферической крови рожениц при воздействии SARS-CoV-2, немногочисленно и поэтому требует детального изучения. Мы предполагаем, что SARS-CoV-2 может нарушать фосфолипидный состав лейкоцитов и влиять на функционирование клеток, а, следовательно, на иммунный ответ, воспалительные процессы и исходы беременности.

Цель исследования: оценить содержание фосфолипидов в лейкоцитах периферической крови рожениц, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности

#### Материалы и методы исследования

Проведено исследование по типу случай-контроль 66 женщин, перенесших COVID-19 в третьем триместре беременности. В каждом отдельном случае диагноз COVID-19 был подтвержден исследованием мазков из рото/носоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на обнаружение РНК SARS-CoV-2. В группу 1 вошли роженицы с легким течением COVID-19 ( $n = 34$ ), в группу 2 – роженицы со среднетяжелым течением COVID-19 ( $n = 32$ ). Группу контроля составили 36 рожениц, не инфицированных SARS-CoV-2. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании; наличие инфекций, передающихся половым путем; обострение воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии; возраст пациенток менее 18 и более 35 лет; пациентки с многоплодной и индуцированной беременностью. Все женщины в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту, сроку родов и индексу массы тела (ИМТ) ( $p > 0,05$ ). В группе 1 возраст пациенток составил  $26,59 \pm 0,86$  лет, срок родов –  $38,20 \pm 0,72$  недель и ИМТ –  $26,15 \pm 0,70$ , в группе 2 –  $28,96 \pm 1,33$  лет,  $38,1 \pm 0,37$

недель и  $27,17 \pm 0,76$ , в группе контроля –  $27,88 \pm 1,5$  лет,  $39,09 \pm 1,08$  недель и  $28,34 \pm 1,03$ , соответственно.

Клинической базой для исследования было родильное отделение ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» (г. Благовещенск). Работа проводилась в период с 2022 по 2023 годы с учетом этических принципов Хельсинкской декларации. Работа одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 153 от 04.09.25).

Объектом исследования явилась периферическая кровь, взятая методом венопункции утром натощак в вакуумные пробирки ЭДТА-К3 (Zhejiang Gongdong Medical Technology Co., Ltd, Китай). Мазки крови изготавливались на центрифуге DiffSpin Slide Spinner, модель M700-10 (США). Определение фосфолипидов в лейкоцитах осуществлялось с помощью набора реагентов «ДИАХИМ-ЦИТОСТЕЙН-СЧ» (Россия). Принцип метода: выявление фосфолипидов основано на применении липофильных красителей (в данном случае судана черного В), растворяющихся и избирательно концентрирующихся во внутриклеточных липидах. Фосфолипиды дают положительную реакцию в виде черного или темного окрашивания, не растворимого в воде. Ядра докрашены красителем азур-эозином по Романовскому-Гимзе. Методика выполнялась в строгом соответствии с рекомендациями фирмы производителя.

Мазки микрофотографировали с иммерсионной системой с использованием «Micros» (Австрия). Характер цитохимических реакций оценивали, как – слабый, умеренный, интенсивный. С этой целью применяется полуколичественный метод оценки результатов в условных единицах или вычислением среднего цитохимического коэффициента (СЦК). Принцип его заключается в оценке интенсивности окраски и числа положительных гранул при анализе на 100 клеток:

0 – отсутствие окраски цитоплазмы расценивается как отрицательная реакция;

– слабодиффузное окрашивание или единичные гранулы в цитоплазме;

++ – диффузная окраска цитоплазмы, наличие умеренного числа гранул;

+++ – интенсивное окрашивание цитоплазмы, многочисленные гранулы, заполняющие всю клетку.

После оценки интенсивности окраски цитохимической реакции проводили расчет результатов в условных единицах или СЦК по методике Karplowa [7]:

$$\text{СЦК} = (3 \times C + 2 \times B + A) / 100,$$

где А – количество клеток со слабоположительной реакцией, В – количество клеток с умеренно положительной реакцией, С – количество клеток с резко выраженной реакцией.

Статистическая обработка данных проводилась с



применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 23.0 (США). Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. Данные представлены как среднее значение ( $M$ )  $\pm$  ошибка среднего ( $m$ ). Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения независимых групп использовали  $t$ -критерий Стьюдента. Величину уровня значимости ( $p$ ) принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

### Результаты исследования и их обсуждение

Фосфолипиды представляют собой один из основных структурных компонентов мембран клеток, выполняющих одновременно метаболическую и строительную функцию. В настоящем исследовании для оценки уровня фосфолипидов в клетках крови при-

менялась методика с использованием липофильных красителей, обладающих способностью избирательно накапливаться в липидных компонентах цитоплазмы. В мазках контрольной группы в более чем 80% лейкоцитов мы наблюдали интенсивное окрашивание цитоплазмы, многочисленные гранулы, заполняющие всю клетку. В группе 1 преобладали клетки с диффузным окрашиванием цитоплазмы и наличием умеренного числа гранул (до 54%). Лейкоцитов с интенсивным окрашиванием было до 35%. В группе 2 интенсивная окраска присутствовала в 28% клеток, умеренное число гранул наблюдалось в 38%, а слабодиффузное окрашивание или единичные гранулы в цитоплазме – в 33% клеток (рис. 1). Полученные результаты указывают на значимые изменения содержания фосфолипидов в лейкоцитах периферической крови рожениц, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию в III триместре беременности.

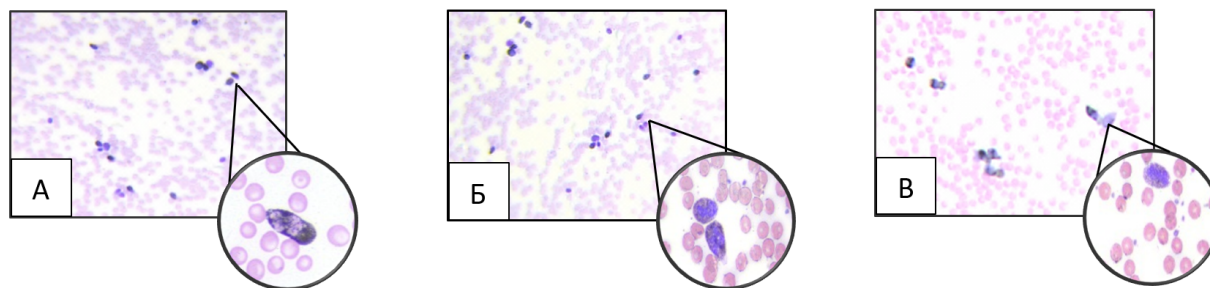


Рис. 1. Гистохимическая реакция на фосфолипиды в лейкоцитах крови рожениц, перенесших COVID-19 в третьем триместре гестации. А – контрольная группа; Б – легкое течение COVID-19 (группа 1); В – среднетяжелое течение COVID-19 (группа 2). Окраска раствором судана черного В. Увеличение  $\times 20$ ,  $\times 100$  (в круге).

В результате проведенного анализа выяснилось, что величина СЦК в контрольной группе составила  $2,67 \pm 0,05$  усл. ед., что соответствует референсным значениям, определенным разработчиками методики. У пациенток с COVID-19 наблюдалось достоверное снижение значений СЦК: при лёгком течении заболевания (1 группа) –  $2,42 \pm 0,05$  усл. ед., при среднетяжёлом течении COVID-19 (2 группа) –  $1,98 \pm 0,04$  усл. ед. (рис. 2).

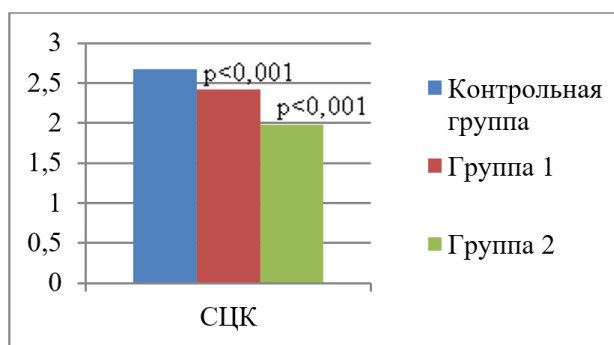


Рис. 2. Показатели среднего цитохимического коэффициента (СЦК) фосфолипидов в лейкоцитах крови рожениц, перенесшие COVID-19 в третьем триместре гестации по сравнению с контрольной группой.

Проанализировав полученные результаты, мы можем предположить то, что сниженные показатели общего количества фосфолипидов в лейкоцитах способны оказывать комплексное негативное воздействие на клеточные функции. Такие, как дестабилизация мембран органелл, нарушение организации электрон-транспортной цепи, снижение эффективности окислительного фосфорилирования, которые в свою очередь приводят к уменьшению синтеза АТФ, накоплению активных форм кислорода и нарушению гомеостаза кальция в матриксе митохондрий [8, 9]. Кроме этого, снижение уровня фосфолипидов может приводить к нарушению регуляции внутриклеточных процессов таких как, передача сигналов, нарушение работы ферментативных систем, изменение текучести мембран и активность мембран-связанных рецепторов, что в конечном итоге сказывается на клеточном гомеостазе [10–12].

Как уже упоминалось ранее, уменьшение содержания фосфолипидов в лейкоцитах крови рожениц может неблагоприятно сказываться на функционировании иммунной системы, способствуя угнетению ключевых звеньев врождённого и адаптивного иммунного ответа. В частности, отмечается снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, нарушение



процессов дифференцировки Т-лимфоцитов с преобладанием Т-хелперов 2 типа (Th2) на фоне снижения числа субпопуляции Т-хелперов 1 типа (Th1), которые отвечают за активацию клеточного иммунитета [13]. Угнетение синтеза провоспалительных цитокинов проявляется снижением продукции интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , уменьшением уровня фактора некроза опухоли альфа, отвечающего за воспаление и индукцию апоптоза зараженных клеток и снижением экспрессии интерферона гамма, контролирующего активацию макрофагов [14]. Одновременно с этим, может нарушаться продукция противовоспалительных медиаторов, что сопровождается снижением уровня IL-10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$ , которые ограничивают иммунный ответ.

#### Заключение

Представленные результаты позволяют предположить, что COVID-19 оказывает непосредственное влияние на фосфолипиды в лейкоцитах рожениц, снижая их количество. Данные изменения могут приво-

дить к нарушению метаболизма, мембранного транспорта и функционирования клеток иммунной системы. Несмотря на установленное достоверное снижение СЦК, зависящее от степени тяжести инфекции, остается много неясных вопросов по изучению влияния SARS-CoV-2 на фосфолипиды в лейкоцитах. Дальнейшее исследование данной проблемы поможет детально объяснить воздействие COVID-19 на физиологическое течение беременности и перинатальные исходы.

#### 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. Frankevich N., Tokareva A., Chagovets V., Starodubtseva N., Dolgushina N., Shmakov R., Sukhikh G., Frankevich V. COVID-19 infection during pregnancy: disruptions in lipid metabolism and implications for newborn health // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol.24, Iss.18. Article number:13787. <https://doi.org/10.3390/ijms241813787>
2. Sobkowski M., Pięta B., Sowińska A., Grabowska M., Koch-Brzozowska K., Wilczak M., Bień A. SARS-CoV-2 in pregnancy – a retrospective analysis of selected maternal and fetal laboratory parameters // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2022. Vol.19, Iss.22. Article number:15307. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215307>
3. Vakili S., Savardashtaki A., Jamalnia S., Tabrizi R., Nematollahi M.H., Jafarinia M., Akbari H. Laboratory findings of COVID-19 infection are conflicting in different age groups and pregnant women: a literature review // Arch. Med. Res. 2020. Vol.51, №7. P.603–607. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.007>
4. O'Donnell V.B., Murphy R.C. New families of bioactive oxidized phospholipids generated by immune cells: identification and signaling actions // Blood. 2012. Vol.120, Iss.10. P.1985–1992. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-402826>
5. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity // Am. J. Reprod. Immunol. 2010. Vol.63, Iss.6. P.425–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>
6. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Синякин И.А. Особенности фосфолипидных изменений мембран эритроцитов у рожениц с COVID-19-ассоциированной внебольничной пневмонией // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 87. С.83–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-83-89>
7. Kaplow L.S. A histochemical procedure for localizing and evaluating leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow // Blood. 1955. Vol.10, Iss.10. P.1023–1029.
8. Gijón M.A., Leslie C.C. Regulation of arachidonic acid release and cytosolic phospholipase A2 activation // J. Leukoc. Biol. 1999. Vol.65, Iss.3. P.330–336. <https://doi.org/10.1002/jlb.65.3.330>
9. Andrievskaya I.A., Ustinov E.M., Lyazgian K.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. Disruption of the functional activity of neutrophil granulocytes as a risk factor for the development of lung damage in pregnant women with COVID-19 // Curr. Iss. Mol. Biology. 2024. Vol.46, Iss.2. P.1121–1135. <https://doi.org/10.3390/cimb46020071>
10. Thomas C.P., O'Donnell V.B. Oxidized phospholipid signaling in immune cells // Curr. Opin. Pharmacol. 2012. Vol.12, Iss.4. P.471–477. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.02.013>
11. Leslie C.C. Cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>: physiological function and role in disease // J. Lipid. Res. 2015. Vol.56, Iss.8. P.1386–1402. <https://doi.org/10.1194/jlr.R057588>
12. Hildebrand J., Marique D., Vanhouche J. Lipid composition of plasma membranes from human leukemic lymphocytes // J. Lipid. Res. 1975. Vol.16, Iss.3. P.195–199.
13. Gomez-Lopez N., StLouis D., Lehr M.A., Sanchez-Rodriguez E.N., Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor // Cell. Mol. Immunol. 2014. Vol.11, Iss.6. P.571–581. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.46>
14. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Дорофиенко Н.Н. Изменения липидного состава и уровня сывороточных фосфолипидов у рожениц с пневмонией, вызванной SARS-COV-2 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 90. С.83–89. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-83-89>



## REFERENCES

1. Frankevich N., Tokareva A., Chagovets V., Starodubtseva N., Dolgushina N., Shmakov R., Sukhikh G., Frankevich V. COVID-19 infection during pregnancy: disruptions in lipid metabolism and implications for newborn health. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(18):13787. <https://doi.org/10.3390/ijms241813787>
2. Sobkowski M., Pięta B., Sowińska A., Grabowska M., Koch-Brzozowska K., Wilczak M., Bień A. SARS-CoV-2 in pregnancy – a retrospective analysis of selected maternal and fetal laboratory parameters. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022; 19(22):15307. <https://doi.org/10.3390/ijerph192215307>
3. Vakili S., Savardashtaki A., Jamalnia S., Tabrizi R., Nematollahi M.H., Jafarinia M., Akbari H. Laboratory findings of COVID-19 infection are conflicting in different age groups and pregnant women: a literature review. *Arch. Med. Res.* 2020; 51(7):603–607. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.007>
4. O'Donnell V.B., Murphy R.C. New families of bioactive oxidized phospholipids generated by immune cells: identification and signaling actions. *Blood* 2012; 120(10):1985–1992. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-402826>
5. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(6):425–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>
6. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Sinyakin I.A. [Peculiarities of phospholipid changes in erythrocyte membranes in parturient women with COVID-19-associated community-acquired pneumonia]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin physiology and pathology of respiration* 2023; 87:83–89 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-83-89>
7. Kaplow L.S. A histochemical procedure for localizing and evaluating leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow. *Blood* 1955; 10(10):1023–1029.
8. Gijón M.A., Leslie C.C. Regulation of arachidonic acid release and cytosolic phospholipase A2 activation. *J. Leukoc. Biol.* 1999; 65(3):330–336. <https://doi.org/10.1002/jlb.65.3.330>
9. Andrievskaya I.A., Ustinov E.M., Lyazgian K.S., Ishutina N.A., Dovzhikova I.V. Disruption of the functional activity of neutrophil granulocytes as a risk factor for the development of lung damage in pregnant women with COVID-19. *Curr. Iss. Mol. Biology* 2024; 46(2):1121–1135. <https://doi.org/10.3390/cimb46020071>
10. Thomas C.P., O'Donnell V.B. Oxidized phospholipid signaling in immune cells. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12(4):471–477. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.02.013>
11. Leslie C.C. Cytosolic phospholipase A<sub>2</sub>: physiological function and role in disease. *J. Lipid Res.* 2015; 56(8):1386–1402. <https://doi.org/10.1194/jlr.R057588>
12. Hildebrand J., Marique D., Vanhouche J. Lipid composition of plasma membranes from human leukemic lymphocytes. *J. Lipid Res.* 1975; 16(3):195–199.
13. Gomez-Lopez N., StLouis D., Lehr M.A., Sanchez-Rodriguez E.N., Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor. *Cell. Mol. Immunol.* 2014; 11(6):571–581. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.46>
14. Ishutina N.A., Andrievskaya I.A., Dorofienko N.N. [Changes in lipid composition and serum phospholipids level in women in labor with pneumonia caused by SARS-COV-2]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin physiology and pathology of respiration* 2023; 90:83–89 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-83-89>

### Информация об авторах:

**Ольга Леонидовна Кутепова**, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: helga1509\_84@mail.ru

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

**Инна Викторовна Довжикова**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

### Author information:

**Ol'ga L. Kutepova**, PhD (Biol.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: helga1509\_84@mail.ru

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

**Inna V. Dovzhikova**, PhD, DSc. (Biol.), Leading Staff Scientist of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

Поступила 16.09.2025  
Принята к печати 30.10.2025

Received September 16, 2025  
Accepted October 30, 2025



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

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-144-149

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

И.Н.Гориков, Д.А.Гассан, Н.А.Ишутина, О.О.Некрасова, Т.Е.Тальченкова

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Хроническая цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция в стадии обострения у женщин часто приводит к изменению функции печени у их потомства. Это может инициировать активацию ферментов, оказывающих влияние на рефлекторную сферу, процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Однако взаимосвязь биохимических показателей печени при заболеваниях головного мозга детей от беременных, перенесших реактивацию хронической инфекции мало исследована. **Цель.** Оценить функциональное состояние печени при церебральной ишемии I и II степени тяжести у новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности. **Материалы и методы.** Исследовалось содержание аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы в сыворотке пуповинной крови у 42 новорожденных с неотягощенным антенатальным анамнезом (контрольная группа) и у 68 детей с церебральной ишемией, развившейся на фоне обострения хронической ЦМВ инфекции у их матерей во втором триместре гестации (основная группа). В зависимости от степени тяжести заболевания выделялись две подгруппы: первая – с церебральной ишемией I степени ( $n = 36$ ); вторая – II степени ( $n = 32$ ). **Результаты.** В первой подгруппе в сравнении с контрольной группой диагностировались более низкие показатели оценки состояния здоровья по шкале Апгар на 1 ( $p < 0,001$ ) и 5 минутах ( $p < 0,001$ ), а также веса новорожденных ( $p < 0,01$ ). Различия уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы отсутствовали на фоне роста содержания лактатдегидрогеназы. У новорожденных второй подгруппы в сравнении с таковыми в контрольной группе и первой подгруппе регистрировалось снижение оценки по шкале Апгар на 1 ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ) и 5 минутах ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$ ), а также веса ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно). Определялись более высокие показатели аспартатаминотрансферазы ( $p < 0,05$ ), щелочной фосфатазы ( $p < 0,05$ ), гамма-глутамилтрансферазы ( $p < 0,01$ ) и лактатдегидрогеназы ( $p < 0,05$ ) в сопоставлении с первой подгруппой. **Заключение.** Церебральная ишемия II степени у новорожденных от матерей с обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности в сопоставлении с ишемией I степени у новорожденных с аналогичными условиями антенатального онтогенеза, характеризуется более выраженными цитолизом, холестазами и активацией гликолиза.

**Ключевые слова:** беременность, обострение хронической цитомегаловирусной инфекции, новорожденный, печень, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, лактатдегидрогеназа, церебральная ишемия.

## LIVER FUNCTIONAL STATUS IN NEWBORNS WITH CEREBRAL ISCHEMIA BORN TO MOTHERS WITH EXACERBATION OF CHRONIC CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

### 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:

Гориков И.Н., Гассан Д.А., Ишутина Н.А., Некрасова О.О., Тальченкова Т.Е. Функциональное состояние печени при церебральной ишемии у новорожденных от матерей с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.144–149. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-144-149

### For citation:

Gorikov I.N., Gassan D.A., Ishutina N.A., Nekrasova O.O., Talchenkova T.E. Liver functional status in newborns with cerebral ischemia born to mothers with exacerbation of chronic cytomegalovirus infection during the second trimester of pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):144–149 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-144-149



I.N.Gorikov, D.A.Gassan, N.A.Ishutina O.O.Nekrasova, T.E.Talchenkova

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

**SUMMARY. Introduction.** The exacerbation of chronic cytomegalovirus (CMV) infection in women during gestation often leads to altered liver function in their offspring. This may initiate activation of enzymes – markers of cytolysis, cholestasis and glycolysis – which affect the reflex sphere, excitation and inhibition processes in the brain. Considering the important role of liver enzymes in the regulatory mechanisms of the central nervous system, the relationship between biochemical parameters of the liver in cerebral ischemia of varying severity in offspring of mothers who suffered an exacerbation of chronic CMV infection during gestation has not been studied to date. **Aim.** To assess the functional state of the liver in cerebral ischemia of varying severity in newborns from mothers with exacerbation of chronic CMV infection in the second trimester of pregnancy. **Materials and methods.** The study involved assessing the activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, and lactate dehydrogenase in umbilical cord serum from 42 newborns with an uncomplicated antenatal history (control group) and 68 newborns with cerebral ischemia that developed against the background of exacerbation of chronic CMV infection in their mothers in the second trimester of gestation (main group). Depending on the severity of perinatal brain injury, two subgroups were identified: the first – 36 newborns with grade I cerebral ischemia; the second – 32 newborns with grade II cerebral ischemia. Depending on the severity of perinatal brain damage, two subgroups were identified: the first – 36 newborns with cerebral ischemia of the first degree; the second – 32 newborns with cerebral ischemia of the second degree. **Results.** In the first subgroup of the main group, compared with the control group, lower Apgar scores at 1 minute ( $p < 0.001$ ) and 5 minutes ( $p < 0.001$ ), as well as lower birth weight ( $p < 0.01$ ), were recorded. At the same time, no differences in the activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyl transferase were detected in the blood serum from the umbilical vein against the background of an increase in lactate dehydrogenase levels. Newborns in the second subgroup, compared with both the control group and the first subgroup, showed a decrease in Apgar scores at 1 minute ( $p < 0.001$ ) and 5 minutes ( $p < 0.001$ ), as well as birth weight ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ , respectively). Biochemically, newborns in the second subgroup, compared with the first subgroup, showed higher levels of aspartate aminotransferase ( $p < 0.05$ ), alkaline phosphatase ( $p < 0.05$ ), gamma-glutamyl transferase ( $p < 0.01$ ), and lactate dehydrogenase ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** Grade II cerebral ischemia in newborns of mothers with exacerbation of chronic CMV infection during the second trimester of pregnancy, compared with grade I cerebral ischemia in newborns under similar antenatal ontogenetic conditions, is characterized by more pronounced cytolysis, cholestasis, and glycolysis activation. This reflects the negative impact of intrauterine hypoxia associated with more severe cerebral pathology in newborns from mothers with exacerbation of chronic CMV infection during the second trimester of gestation.

*Key words:* pregnancy, exacerbation of chronic cytomegalovirus infection, newborn, liver, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase, cerebral ischemia.

При обострении хронической цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции у беременных часто диагностируется дисфункция неонатальной гепатобилиарной системы [1], обусловленная негативным влиянием внутриутробной гипоксии на активность ее ферментных систем [2]. Наиболее выраженные изменения функционального состояния гепатоцитов отмечаются при формировании перинатальной патологии центральной нервной системы [3, 4]. Несмотря на установленную закономерность, до настоящего времени не осуществлялась оценка активности энзимов цитолиза и холестаза в зависимости от степени тяжести церебральной ишемии у потомства с антенатальным развитием, осложненным реактивацией хронической ЦМВ инфекции в период гестации.

Цель работы – оценить функциональное состояние печени при церебральной ишемии I и II степени тяжести у новорожденных от матерей с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности.

## Материалы и методы исследования

Исследовалось функциональное состояние печени у 110 доношенных новорожденных на базе перинатального центра ГАУЗ АО «АОКБ» (г. Благовещенск). Все пациенты были разделены на две группы. Первая (контрольная) группа – 42 новорожденных, матери которых не имели осложнений в период беременности и вторая (основная) группа – 68 новорожденных с церебральной ишемией, развившейся на фоне обострения хронической ЦМВ инфекции с клинической манифестацией в виде острого назофарингита у их матерей во втором триместре гестации. Среди пациентов с отягощенным антенатальным анамнезом выделялись 36 новорожденных с церебральной ишемией I степени (первая подгруппа) и 32 ребенка с церебральной ишемией II степени (вторая подгруппа).

Критерии включения в контрольную группу: доношенные новорожденные от матерей с одноплодной спонтанной беременностью; новорожденные с антенатальным анамнезом, неотягощенным инфекционной



экстрагенитальной и акушерской патологией у их матерей в период гестации. Критерии включения в основную группу: доношенные новорожденные от матерей с одноплодной спонтанной беременностью, осложненной лабораторно подтвержденным обострением хронической ЦМВ инфекции во втором триместре; новорожденные 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, сердца, печени и почек, а также с генетической патологией.

Работа проводилась в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и ее последующими изменениями. У всех матерей было получено письменное согласие на проведение биохимического исследования гепатобилиарной системы у их новорожденных. Работа была одобрена локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД, протокол № 151 от 20.06.2024.

При исследовании содержания аланинаминотрансферазы (АлАТ) (Ед/мл), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (Ед/мл), щелочной фосфатазы (ЩФ) (Ед/мл), гамма-глутамилтрансферазы ( $\gamma$ -ГГТ) (Ед/мл) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (Ед/мл) в сыворотке пуповинной крови использовались стандартные наборы реагентов (BioSystems, Испания). Исследование проводилось в соответствии с протоколами фирмы изготовителя реагентов на биохимическом автоматическом анализаторе «Labio-200» (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd., Китай).

У женщин во втором триместре беременности, а также в крови из пуповинной вены у их потомства при рождении проводилось выделение ДНК ЦМВ с помощью реагентов ЦМВ-ГЕН методом полимеразной цепной реакции (ООО «НПО ДНК-технология», г. Москва) на детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», г. Москва). Оценивали уровень антител классов М и G к ЦМВ, а также avidность антител класса G к ЦМВ (реагенты фирмы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) с соблюдением требований фирм производителей и с учетом инструкций к наборам реагентов на планшетном фотометре «Stat-Fax-2100» (США).

При статистической обработке данных использовали пакет программ Statistica (версия 10.0, США). Проверка нормальности распределения признака осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения всех рассматриваемых параметров сравнение независимых переменных проводилось с помощью параметрических критериев t-Стьюдента. Количественные переменные представлены в виде средней и стандартного отклоне-

ния ( $M \pm m$ ). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

У новорожденных контрольной группы в крови из вены пуповины ДНК ЦМВ и антитела класса М к ЦМВ инфекции не выделялись. Вес младенцев при рождении составлял  $3490,2 \pm 30,14$  граммов, состояние их здоровья по шкале Апгар на 1 минуте оценивалось на  $8,7 \pm 0,12$  баллов, а на 5 минуте –  $9,3 \pm 0,12$  баллов. При исследовании сыворотки крови из вены пупочного канатика концентрация АлАТ составляла  $12,5 \pm 0,38$  Ед/л, АсАТ –  $21,8 \pm 1,03$  Ед/л, ЩФ –  $155,4 \pm 3,16$  Ед/л,  $\gamma$ -ГГТ –  $129,6 \pm 2,99$  Ед/л, ЛДГ –  $224,4 \pm 2,51$  Ед/л.

У новорожденных первой подгруппы основной группы в отличие от контрольной группы регистрировались более низкие показатели веса ( $3360,2 \pm 35,30$  граммов ( $p < 0,01$ ), 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 данной подгруппы также не выявлялись маркеры ЦМВ инфекции. В первой подгруппе у новорожденных в сыворотке пуповинной крови не отмечалось существенных изменений содержания АлАТ ( $13,3 \pm 0,54$  Ед/л,  $p > 0,05$ ), АсАТ ( $22,1 \pm 1,24$  Ед/л,  $p > 0,05$ ), ЩФ ( $164,7 \pm 4,34$  Ед/л,  $p > 0,05$ ),  $\gamma$ -ГГТ ( $135,8 \pm 3,15$  Ед/л,  $p > 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. В то же время обнаруживался более высокий уровень ЛДГ ( $236,9 \pm 3,61$  Ед/л,  $p < 0,01$ ). Отсутствие изменений концентрации энзимов – маркеров цитолиза и холестаза на фоне активации гликолиза отражало особенности компенсаторно-приспособительных биохимических процессов в печени в условиях антенатальной гипоксии [1–4].

У новорожденных второй подгруппы (аналогично предыдущим) не определялись молекулярно-генетические и иммуноферментные маркеры ЦМВ инфекции. Во второй подгруппе отмечалось снижение веса до  $3104,6 \pm 76,54$  граммов в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,01$ ) и первой подгруппой ( $p < 0,001$ ). У новорожденных второй группы 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,  $p < 0,001$ ), а также по сравнению с первой подгруппой ( $p < 0,01$  и  $p < 0,01$ , соответственно). Относительно новорожденных с церебральной ишемией I степени наблюдалось увеличение концентрации АсАТ до  $26,9 \pm 1,34$  Ед/л ( $p < 0,05$ ), ЩФ – до  $181,7 \pm 4,87$  Ед/л ( $p < 0,05$ ),  $\gamma$ -ГГТ – до  $150,0 \pm 4,30$  Ед/л ( $p < 0,01$ ) и ЛДГ – до  $251,5 \pm 4,32$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) на фоне отсутствия значимых изменений АлАТ ( $14,7 \pm 0,55$  Ед/л,  $p > 0,05$ ). Относительно новорожденных, матери которых не имели осложнений в период беременности, отмечались более высокие показатели АлАТ ( $p < 0,01$ ), АсАТ ( $p < 0,05$ ), ЩФ ( $p < 0,001$ ),  $\gamma$ -ГГТ ( $p < 0,01$ ) и ЛДГ ( $p < 0,001$ ), указывающих на развитие деструктивных изменений в гепатоцитах и сгущение желчи [4–6]. Усиление



активности ферментов, катализирующих процессы цитолиза, холестаза и гликолиза наблюдалось на фоне более тяжелого перинатального поражения головного мозга у новорожденных, матери которых перенесли обострение ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

Аминотрансферазы рассматриваются как чувствительные маркеры повреждения клеток печени, катализирующие перенос  $\alpha$ -аминогрупп аланина и аспарагиновой кислоты к  $\alpha$ -кетогруппе кетоглутаровой кислоты [5, 7]. ЩФ локализуется в клетках гистогематических барьеров на границе между внешней и внутренней средой организма, обеспечивая формирование защитного барьера на пути инфекта [8]. Активность этого энзима возрастает при развитии холестаза в печени [5].  $\gamma$ -ГГТ – является энзимом, катализирующим перенос  $\gamma$ -глутамина на другую аминокислоту или молекулу белка на фоне эндотоксемии и холестаза, а также указывает на повышение секреторных и адсорбционных процессов в мембране эпителиоцитов [7, 9]. Повышение активности ЩФ и  $\gamma$ -ГГТ отражает усиление процесса холестаза, обусловленного структурными изменениями желчных протоков (воспаление или аномалии развития) или внепеченочной обструкцией желчных путей (изменение сократительной активности стенки или перегиб желчного пузыря, сгущение желчи). Это часто ассоциируется с бессимптомным течением синдрома холестаза, приводящего к росту концентрации неконъюгированного билирубина [10].

Возможно, что развитие церебральной ишемии II степени у новорожденных с внутриутробным развитием, осложненным обострением хронической ЦМВ инфекции у их матерей во втором триместре гестации, приводящей к низкой оценке состояния их здоровья по шкале Апгар, может инициировать нарушение вязкости и экскреции желчи. Это создает условия для её токсического действия на цитолемму и мембранные структуры митохондрий клеток печени. Следует отметить, что в патогенезе данного явления важное значение имеет локальная и системная воспалительная реакция [11], возникающая при обострении вирусного

процесса. Она приводит к нарушению метаболических процессов [12], стимуляции синтеза и выделения воспалительных медиаторов купферовскими клетками, гепатоцитами и эндотелиоцитами синусоидов, изменяющими свойства желчи [1, 2, 5, 9, 10].

### Выводы

1. При развитии церебральной ишемии I степени у новорожденных с антенатальным анамнезом, отягощенным реактивацией хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, по сравнению с новорожденными контрольной группы, не регистрируются значимые различия уровней АлАТ, АсАТ, ЩФ и  $\gamma$ -ГГТ на фоне более высокого содержания ЛДГ. Вышеуказанные биохимические показатели отражают компенсаторно-приспособительную реакцию гепатобилиарной системы на гипоксию и легкое поражение головного мозга у детей раннего неонатального возраста.

2. У доношенных новорожденных с церебральной ишемией II степени, матери которых перенесли обострение хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, в отличие от новорожденных с церебральной ишемией I степени и внутриутробным развитием, осложненным реактивацией хронической ЦМВ инфекции у их матерей на аналогичных сроках беременности, в сыворотке пуповинной крови определяются более высокие показатели АсАТ, ЩФ,  $\gamma$ -ГГТ и ЛДГ. Это указывает на возрастание альтеративных изменений в гепатоцитах, обусловленных влиянием более выраженной вирусиндуцированной гипоксии и перинатального поражения головного мозга у новорожденных.

### 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. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 736 с. ISBN: 978-5-9704-4692-8.
3. 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.
4. Кирилочев О.К. Критерии степени тяжести печеночной недостаточности у новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2008. Т.87, №3. С.57–61. EDN: JQPSIN.
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. Учайкин В.Ф., Чердниченко Т.В., Смирнов А.В. Инфекционная гепатология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 608 с. ISBN: 978-5-9704-2878-8.
7. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзин-



ского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1080 с. ISBN: 978-5-9704-6632-2.

8. Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Щелочная фосфатаза: участие в детоксикации бактериального эндотоксина // Успехи современной биологии. 2015. Т.135, №3. С.279–296. EDN: UDZOLL.

9. Бычков Е.Н., Бородулин В.Б., Барыльник Ю.Б., Филиппова Н.В. Длительность употребления наркотических препаратов как фактор изменения показателей белкового обмена и клеточного цитолиза // Наркология. 2014. Т.13, №6(150). С.56–63. EDN: SIUVTX.

10. Ревнова М.О., Гайдук И.М., Мишкина Т.В., Баирова С.В., Сахно Л.В., Колтунцева И.В., Иванов Д.О. Синдром холестаза у детей раннего возраста // Вопросы практической педиатрии. 2021. Т.16, №5. С.116–124. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-5-116-124>

11. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol.199, №S1. P.6173. [https://doi.org/10.1164/ajrc-cm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A6173](https://doi.org/10.1164/ajrc-cm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173)

12. Ишутина Н.А. Липидный состав пуповинной крови новорожденных от матерей с патологическим течением беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2008. Вып.30. С.56–58. EDN: JVETQF.

## REFERENCES

1. Volodin N.N., editor. [Neonatology: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-0567-3.

2. Shabalov N.P. [Neonatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-4692-8.

3. 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.

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

5. Shiff Yu.R., Sorrel M.F., Meddrey U.S. [Introduction to Hepatology. In Ivashkina V.T., Buyeverova A.O., Mayevskoy M.V., editors. Liver Diseases According to Schiff.]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-1969-4.

6. Uchaykin V.F., Cherednichenko T.V., Smirnov A.V. [Infectious Hepatology: A Guide for Physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-2878-8.

7. Savelyevoy G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinskogo V.E., editors. [Obstetrics: National Guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-6632-2.

8. Efimtseva E.A., Chelpanova T.I. [Alkaline phosphatase: participation in detoxication of bacterial endotoxin] *Uspekhi sovremennoy biologii = Uspekhi Sovremennoy Biologii* 2015; 135(3):279–296 (in Russian).

9. Bychkov Ye.N., Borodulin V.B., Baryl'nik Yu.B., Filippova N.V. [Duration of use of narcotic drugs as a factor of change in indicators of protein metabolism and cellular cytolysis]. *Narkologiya = Narcology* 2014; 13(6-150):56–63 (in Russian).

10. Revnova M.O., Gayduk I.M., Mishkina T.V., Bairova S.V., Sakhno L.V., Koltuntseva I.V., Ivanov D.O. [Cholestasis in infants]. *Voprosy klinicheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatric* 2021; 16(5):116–124 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2021-5-116-124>

11. Andrievskaya I.A., Dovzhikova I.V., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Dorofienko N.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is a potential marker of inflammation in the trophoblast associated with cytomegalovirus infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199(S1):6173. [https://doi.org/10.1164/ajrc-cm-conference.2019.199.1\\_MeetingAbstracts.A6173](https://doi.org/10.1164/ajrc-cm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A6173)

12. Ishutina N.A. [Lipid structure of umbilical blood of newborn from mothers with pathological pregnancy]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2008; 30:56–58 (in Russian).

---

### Информация об авторах:

**Игорь Николаевич Гориков**, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcfpd@dcfpd.ru

**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

### Author information:

**Igor' N. Gorikov**, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dcfpd.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



---

**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 Некрасова**, 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. Nekrasova**, 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

**Татьяна Евгеньевна Тальченкова**, врач клинической лабораторной диагностики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dcnfcpd@dcnfcpd.ru

**Tatyana Ye. Talchenkova**, Clinical Laboratory Diagnostics Physician, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dcnfcpd@dcnfcpd.ru

---

*Поступила 05.06.2025  
Принята к печати 30.10.2025*

*Received June 05, 2025  
Accepted October 30, 2025*

---



УДК 616.24-008.41-036.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-150-162

## ХРОНИЧЕСКИЙ КАШЕЛЬ

Н.Л.Перельман

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

**РЕЗЮМЕ.** В обзоре систематизированы данные научной литературы последних лет, посвященные проблеме хронического кашля. Приведены современные сведения о номенклатуре, эпидемиологии, патологической физиологии хронического кашля. Обсужден ряд фенотипов данного синдрома, особенности его проявлений при различных видах соматической патологии. Акцентировано внимание на рефрактерном варианте хронического кашля, имеющем нейрогенное происхождение, связанное с гиперчувствительностью к кашлевому рефлексу. Описаны особенности хронического кашля у детей и гендерные различия. Освещены изменения качества жизни и социальные аспекты хронического кашля. Приведен инструментарий для оценки качества жизни, связанного с кашлем.

**Ключевые слова:** хронический кашель, кашлевая гиперчувствительность, взрослые, дети, ятрогенный кашель, качество жизни.

## CHRONIC COUGH

N.L.Perelman

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

**SUMMARY.** The review systematizes the data of the scientific literature of recent years devoted to the problem of chronic cough. It provides modern information on the nomenclature, epidemiology, pathophysiology of chronic cough. A number of phenotypes of this syndrome, the features of its manifestations in various types of somatic pathology are discussed. Attention is focused on the refractory variant of chronic cough, which has a neurogenic origin associated with hypersensitivity to the cough reflex. The features of chronic cough in children and gender differences are described. Changes in the quality of life and social aspects of chronic cough are highlighted. A toolkit for assessing the quality of life associated with cough is provided.

**Key words:** chronic cough, cough hypersensitivity, adults, children, iatrogenic cough, quality of life.

Кашель – один из наиболее распространенных симптомов, встречающихся в клинической практике и имеющих двунаправленные эффекты для здоровья. Он является как важным защитным механизмом, который предохраняет дыхательные пути от вредного воздействия содержащихся в воздухе частиц и раздражающих химических веществ, предотвращая их аспирацию, так и одним из самых неприятных симптомов, по поводу которых пациенты обращаются за медицинской помощью [1-3]. Кашель негативно влияет на повседневную деятельность и качество жизни, особенно у пожилых людей [4]. Он может быть вызван респираторными (бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная

болезнь легких (ХОБЛ), интерстициальные заболевания легких) и нереспираторными заболеваниями (например, гастроэзофагеальный рефлюкс), а также выступать одним из признаков обструктивного апноэ сна, инородного тела в дыхательных путях, гиперреактивности гортани и постковидного синдрома. Последние достижения позволяют предположить, что хронический кашель может представлять собой и отдельное состояние с характерной патофизиологией и терапевтическими мишенями [5].

Классификация хронического кашля постоянно обновляется, но не имеет четкого определения. По продолжительности общепринято делить кашель у

### Контактная информация

Наталья Львовна Перельман, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: lvovna63@bk.ru

### Correspondence should be addressed to

Natalia L. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Leading 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: lvovna63@bk.ru

### Для цитирования:

Перельман Н.Л. Хронический кашель // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.150–162. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-150-162

### For citation:

Perelman N.L. Chronic cough. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):150–162 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-150-162



взрослых на острый ( $\leq 3$  недели), подострый (от 3 до 8 недель) и хронический ( $> 8$  недель). Текущие клинические руководства определяют хронический кашель, используя произвольную продолжительность отсечки  $\geq 8$  недель у взрослых или  $\geq 4$  недель у детей [1, 2, 6]. В то же время другими авторами хронический кашель определяется как кашель без простуды в большинстве дней в течение как минимум трех месяцев в году [7]. В значительном количестве эпидемиологических исследований, отраженных в существующей литературе, использовали отсечку в 3 месяца.

При отсутствии явно определенного этиологического фактора хронического кашля его обозначают как необъяснимый хронический кашель [8]. Кашель, сохраняющийся у пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, астмой, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), ринитом), несмотря на полученную терапию, назван рефрактерным хроническим кашлем [9]. Основной причиной последнего считается синдром кашлевой гиперчувствительности, который характеризуется гипертуссией (чрезмерным кашлем), аллотуссией (кашлем в ответ на обычно некашлевые тривиальные раздражители, такие как «холодный воздух», «пение/разговор» или «усталость/стресс») и парестезией гортани (ощущением раздражения в области горла, позыва к кашлю). Предполагается, что как необъяснимый, так и рефрактерный кашель составляют 2-5% хронического кашля в общей популяции.

Эпидемиологическое бремя хронического кашля весьма значительно и затрагивает приблизительно 10% всего взрослого населения в мире [3]. Его распространенность колеблется от 2,5% до 18% в системе оказания первичной медицинской помощи [10] и увеличивается с возрастом. Кроме того, существует уникальная эпидемиология, при которой две трети пациентов составляют женщины, а пик распространенности приходится на пятидесяти-шестидесятилетних. Считается, что подобная демографическая картина связана с гендерными различиями в центральной обработке ощущения кашля, а также влиянии эстрогенов и прогестерона на дисфункцию гортани, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и синдром обструктивного апноэ сна, что может приводить к повышенной кашлевой чувствительности у женщин [11].

### Патофизиология хронического кашля

Кашель – это вынужденный форсированный экспираторный маневр против закрытой голосовой щели. Характерный двигательный паттерн кашля состоит из начального вдоха, короткого выдоха при закрытой голосовой щели и, наконец, форсированного выдоха при открытой голосовой щели. Кашель может быть вызван чисто рефлекторно, как следствие раздражения кашлевых рецепторов – чувствительных окончаний волокон блуждающего нерва в эпителиальных клетках трахеи и бронхов и в базальном слое эпителия, что приводит

к индукции кашля через ствол мозга без какого-либо сознательного контроля. Кроме того, кашель может возникать при участии волевой регуляции, например, быть вызван по желанию, и его также можно сознательно подавить [12].

Существует два типа кашлевого рефлекса: механосенсорный и хемосенсорный. Первый реализуется с участием миелинизированных нервных Аδ-волокон, чувствительных к механическому стимулу и кислотам. Основная роль такого кашля заключается в предотвращении аспирации инородных тел или рефлюкса. Механосенсорный кашлевой рефлекс не является химически реактивным [12]. Эволюционно его появление стало необходимым, поскольку около 10 миллионов лет назад у предков человека началась адаптация фонации к обонянию, и гортань перемещалась ближе к отверстию пищевода. Хемосенсорный тип кашлевого рефлекса реализуется с участием немиелинизированных С-волокон, чувствительных к химическим веществам, таким как капсаицин и эндогенные медиаторы. Механизм его развития аналогичен боли, вызванной повреждением тканей, и контролируется ваниллоидным катионным каналом с транзитным рецепторным потенциалом (TRP) – TRPV1. Дыхательные пути обычно не проявляют ноцицептивный ответ на стимул, и единственная последовательная реакция, которую воспаление вызывает в дыхательных путях человека, – это кашель [13].

Различные подтипы сенсорных нейронов блуждающего нерва заканчиваются в ядре одиночного тракта в продолговатом мозге и паратригеминальном ядре. Волевой и когнитивный контроль кашля и восприятие позыва к кашлю включают нейронную обработку в подкорковых и корковых участках мозга [12].

Предполагается, что кашлевой рефлекс может подвергаться трансформации благодаря как нейрогенным, так и воспалительным изменениям вагусных нервных путей, формируя кашлевую гиперчувствительность. Нейроиммунная модуляция кашлевого рефлекса осуществляется посредством продукции нескольких нейромедиаторов (нейрокинина и брадикинина, простагландина и пептида, связанного с геном кальцитонина), а также активации иммунных клеток (тучных клеток, эозинофилов и нейтрофилов). TRP-каналы и пуриnergические P2X-рецепторы играют ключевую роль в этом нейроиммунном взаимодействии [6].

Семейство ионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом, включая TRPV1, TRPV4, TRPA1 и TRPM8, экспрессируется на клеточных мембранах нейронов и эпителии дыхательных путей. Противокашлевые эффекты ментола предполагают стимуляцию рецепторов TRPM8, которые подавляют кашлевой рефлекс. Активация рецепторов TRPV1, TRPV4 и TRPA1 приводит к повышенной возбудимости вагусных сенсорных нервных волокон с запуском кашлевого рефлекса [14, 15]. Экспрессия TRPV1 увеличивается в дыхательных путях пациентов с хроническим кашлем



[15], что может быть основой повышенной кашлевой чувствительности. Для TRPA1 – анкиринового ионного канала с транзиторным рецепторным потенциалом, основными стимуляторами являются акролеин, коричный альдегид, холодный воздух ( $<17^{\circ}\text{C}$ ), выхлопные газы автомобилей и сигаретный дым. Для обоих типов кашлевого рефлекса двигательные реакции идентичны и осуществляются посредством скоординированных, точно рассчитанных по времени и последовательных дыхательных событий, организованных сложной нейромышечной сетью диафрагмы, грудных и брюшных дыхательных мышц, голосовой щели и частей мозга [13].

Исследование Boulet L.P. et al. [16] было первым, в котором изучалась патология дыхательных путей у пациентов, страдающих хроническим кашлем. По сравнению с контрольной группой, образцы от пациентов с кашлем имели большее количество воспалительных клеток (особенно мононуклеарных) и характеризовались десквамацией эпителия, подслизистым фиброзом, отеком митохондрий, расширением эндоплазматического ретикулума и повышенной метаболической активностью в ядре. Более поздние исследования также показали, что гиперплазия тучных клеток является отличительной чертой у пациентов с хроническим кашлем, не страдающих астмой [17].

#### Астматический кашель

Хронический кашель может быть одним из проявлений БА или эозинофильного бронхита. Полезным биомаркером астматического кашля может быть эозинофильное воспаление, наличие которого следует тестировать у всех взрослых и детей с хроническим кашлем. Наиболее точным показателем является эозинофилия мокроты, выявление которой сложно в рутинной практике, поскольку требует много времени и экспертной интерпретации. В качестве суррогатного маркера эозинофильного воспаления дыхательных путей при кашлевом фенотипе БА может использоваться фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). Метаанализ наблюдательных исследований показал, что FeNO имеет относительно высокую специфичность (0,85) в прогнозировании астмы среди взрослых пациентов с хроническим кашлем [18], однако до сих пор нет единого мнения о его пороговом уровне для диагностики.

Исследование FeNO при различных скоростях потока выдыхаемого воздуха позволило Zhang L. et al. [19] прийти к заключению, что воспаление преимущественно поражает центральные дыхательные пути при классической астме и периферические дыхательные пути при неастматическом эозинофильном бронхите, с более равномерным распределением по дыхательным путям при кашлевой форме астмы. Эти различия в воспалении дыхательных путей могут указывать на различные механизмы кашля. Важное значение в постановке или опровержении диагноза астматиче-

ского кашля имеет ответ на противоастматическую терапию.

#### Хронический кашель при других заболеваниях

Для выявления этиологии хронического кашля решающее значение имеет клинический анамнез с акцентом на длительность кашля, начало, тяжесть, локализацию и сопутствующие признаки, подробный профессиональный анамнез и анамнез курения, а также потенциальные триггеры и осложнения. Также следует обратить внимание на такие тревожные сигналы, как кровохарканье, потеря веса и лихорадка.

Большинство хронических респираторных заболеваний связаны с кашлем. Например, кашель при интерстициальных заболеваниях легких распространен с частотой до 80%, причем пациенты часто плохо реагируют на общую противокашлевую терапию [20]. В то же время в международном многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) пирфенидон снизил объективную и субъективную оценки кашля на основе 24-часового мониторинга и улучшил качество жизни, связанное с кашлем [21]. Применение новой формы кромогликата натрия улучшило 24-часовой объективный кашель на 31% у пациентов с ИЛФ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, тогда как при хроническом идиопатическом кашле эффекта не было [22]. Кажется вероятным, что механизм кашля при ИЛФ может быть специфичным для каждого конкретного случая в зависимости от инициирующих его факторов.

Данные литературы показывают связь хронического кашля с ожирением [23]. Результаты канадского продольного исследования показали, что люди с ожирением могут иметь более высокий риск развития хронического кашля по сравнению с людьми без ожирения [24]. В Копенгагенском общепопуляционном исследовании было сообщено о трехкратном повышении риска хронического кашля у людей с ожирением [25]. Частичное объяснение такого повышенного риска было приписано ГЭРБ, которая опосредовала до четверти случаев хронического кашля при ожирении, что связано с потенциальной зависимостью риска ГЭРБ от высокого индекса массы тела. Поэтому обновленные клинические рекомендации по лечению синдрома рефлюкс-кашля из-за ГЭРБ рекомендуют диетические изменения для содействия снижению веса у людей с ожирением [6].

По сравнению с общей популяцией у пациентов с обструктивным апноэ сна наблюдается более высокая распространенность кашля (33-39%) [6]. Более того, синдром обструктивного апноэ сна может проявляться только кашлем. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа в репрезентативном исследовании, проведенном в Корее, хронический кашель оказался достоверным предиктором риска обструктивного апноэ сна (отношение шансов 2,413; 95%



доверительный интервал 1,383–4,213) [26]. Механизмы, связывающие эти состояния, включают повышенную выработку воспалительных медиаторов, нейтрофилез мокроты и механическое воздействие обструкции дыхательных путей во время сна, что может повысить чувствительность к кашлевому рефлексу.

Распространенность хронического кашля после COVID-19 более 8 недель не определена, систематический обзор оценивает ее в 18%, хотя и со значительной вариабельностью [27]. У некоторых больных, перенесших COVID-19, кашель обусловлен гипервентиляционным синдромом. Описаны клинические наблюдения, иллюстрирующие широкий круг патологических состояний в постковидном периоде, сопровождающихся кашлем [28]. Развитие хронического рефрактерного кашля у пациентов с постковидным синдромом усугубляет медико-социальное бремя данной патологии [29].

Недавнее исследование Abozid H. et al. [7] определило профессиональные и бытовые пылевые поллютанты как одни из важных факторов риска, способствующих хроническому кашлю во всем мире. В крупном датском исследовании, проведенном среди 14 669 человек из общей популяции, воздействие пыли было представлено седьмым по значимости фактором риска [30].

Привычный/тиковый кашель – еще одна этиология, встречающаяся, в частности, у детей и проявляющаяся основными клиническими признаками тиков, включая подавленность, отвлекаемость, внушаемость, изменчивость и наличие предвестникового ощущения, независимо от того, является ли кашель единичным или одним из многих тиков. Ранее называемый психосоматическим кашлем, теперь следует называть соматическим кашлевым расстройством, и этот диагноз следует ставить только после тщательной диагностики, которая исключает иные причины хронического кашля [31].

### Ятрогенный кашель

Хронический кашель наблюдается примерно у 15% пациентов, принимающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [2]. ИАПФ повышают чувствительность кашлевого рефлекса у большинства субъектов [32]. При этом может отсутствовать непосредственная связь во времени между приемом или отменой препарата и кашлем. Развитие кашля может быть связано с накоплением брадикинина или субстанции P, которые расщепляются ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ) в верхних и нижних дыхательных путях. Метаанализы показали, что кашель, вызванный ИАПФ, связан с инсерционно-делеционным полиморфизмом гена АПФ [33] и однонуклеотидными полиморфизмами в *RBFOX3*, *GABRG2*, *SH2B1* и *MBOAT1*, функциональная роль которых пока не определена [34]. Единственным эффективным методом лечения кашля, вызванного ИАПФ, является прекращение приема препарата, при этом улучшение обычно наблюдается в течение 1–4 недель. Ни одному

пациенту с кашлем, или у которого он развивается в ходе лечения, не следует назначать ИАПФ. Бисфосфонаты и антагонисты кальциевых каналов могут ухудшить течение уже существующей ГЭРБ, вызывая усиление хронического кашля. Описан случай повышения чувствительности кашлевого рефлекса под действием протаноидных глазных капель (латанопрост), которые способны индуцировать кашель, спускаясь по слезному протоку и раздражая глотку [35]. В литературе имеются несистематизированные сведения о развитии кашля при применении ряда других лекарственных средств, например, ситаглиптина, фентанила, фенитоина, метотрексата [36]. Распознавание хронического кашля, вызванного лекарственными средствами, имеет клиническое значение, поскольку его идентификация поможет разрешить кашель без дополнительных диагностических или терапевтических усилий.

### Хронический рефрактерный кашель

Термин хронический рефрактерный кашель используется для обозначения того, что кашель не поддается традиционному лечению связанных с ним состояний в соответствии с опубликованными практическими рекомендациями. Успешные испытания препаратов с нейромодуляторным действием, таких как опиаты, габапентин и антагонисты рецепторов P2X3, предполагают, что в основе этого состояния, вероятно, лежит аберрантная нейрофизиология. Song W.J. et al. [37] показали, что нейрогенный кашель поражает приблизительно 11% американцев. Он отрицательно влияет на качество жизни, вызывая дисфонию, недержание мочи, социальную тревожность и депрессию [2]. Теоретически нейрогенный кашель возникает из-за повреждения нервной системы с последующей гиперчувствительностью сенсорных нервов верхних дыхательных путей. Эпизоды рефлекторного кашля, характерные для его нейрогенного происхождения, обычно вызываются безобидными стимулами: смехом, разговором, изменением положения тела, внешними манипуляциями с шеей, вдыханием холодного воздуха [2].

### Хронический кашель и табакокурение

Результаты многоцентрового когортного исследования «Бремя обструктивных заболеваний легких» (BOLD) [7] показали, что распространенность хронического кашля неоднородна в различных местах разных регионов мира, но курение сигарет и воздействие пыли на рабочем месте являются основными факторами риска. Как одна из главных причин хронического кашля, табакокурение неразрывно связано с ХОБЛ. Анамнез курения и текущее потребление сигарет могут служить предикторами объективно измеренной частоты кашля у пациентов с ХОБЛ [38]. Поэтому естественным выводом было бы приписать туссигенный эффект табачному дыму и его компонентам. Вдыхание сигаретного дыма может провоцировать кашель путем



активации никотином афферентных волокон блуждающего нерва. Альдегиды в сигаретном дыме и индуцируемые им активные формы кислорода активируют экспрессируемые в немиелинизированных афферентных волокнах катионные каналы TRPA1, иннервирующие дыхательные пути. Однако исследования среди здоровых курильщиков и некурящих предоставили дополнительные сведения, некоторые из которых противоречат общему предположению.

В то же время исследования здоровых курильщиков продемонстрировали подавленную чувствительность кашлевого рефлекса к вдыхаемому капсаицину [39]. Создание электронных сигарет обеспечило механизм невоспламеняющейся доставки никотина в легкие. Эквивалент одной табачной сигареты вызвал значительное подавление чувствительности кашлевого рефлекса [40]. Эти данные согласуются с предыдущими клиническими наблюдениями за временным усилением кашля в течение первого месяца после прекращения курения [41]. В связи с этим ряд авторов предлагают электронные сигареты в качестве временной поддерживающей терапии тем пациентам, кто не может бросить курить из-за чрезмерного кашля [42].

#### Хронический кашель у детей

Хронический кашель у детей отличается от кашля у взрослых с точки зрения этиологии и лечения и все чаще определяется как кашель, который длится более 4 недель. Его распространенность у детей не так четко определена, как у взрослых, достигая, по некоторым данным, 21,9% [12] с большими расхождениями в оценках, связанными, вероятно, с различиями в методах сбора данных, условиях в странах с высоким или низким уровнем дохода и возрасте обследованных детей. Субъективное восприятие и сообщения родителей о симптомах еще больше искажают отчеты о распространенности. До сих пор ни в одном исследовании не проводилось систематического сравнения распространенности хронического кашля у детей во всем мире. Недавний метаанализ 18 исследований, в которых приняли участие 97 462 ребенка, позволил выделить ряд значимых факторов риска развития хронического кашля у детей: бронхиальную астму, воздействие NO<sub>2</sub>, табачного дыма, проведение ремонтных работ в доме, контакт с домашними животными, плесень и возраст <1 года [43].

В детстве дыхательные пути и нервная система претерпевают ряд анатомических и физиологических процессов созревания, которые влияют на кашлевой рефлекс. Кроме того, становление механизмов иммунологических реакций делает инфекцию и врожденные аномалии преобладающими причинами кашля у детей [44]. К ним относятся трахеомалация, затяжной бактериальный бронхит и бронхоэктазы, в дополнение к распространенным этиологиям, таким как астма [45]. Применив анализ латентных классов для идентификации фенотипов по девяти симптомам и характеристикам, Mallet M.C. et al. [46] выделили четыре фенотипа

кашля: неспецифический кашель (26%); неаллергический инфекционный и ночной кашель с храпом и отитом (4%); хронический аллергический сухой ночной кашель с храпом (9%) и аллергический неинфекционный кашель с риноконъюнктивитом (61%).

Независимо от обстановки и возраста, дети с хроническим кашлем должны быть тщательно обследованы с использованием детских протоколов [47]. Первичная оценка хронического кашля у детей включает в себя подробный анамнез и подробное физическое обследование для выявления возможных конкретных причин, вызванных основным заболеванием. Внезапное начало кашля у здорового (в остальном) ребенка дошкольного возраста может указывать на аспирацию инородного тела и требует бронхоскопии. Рентгенография грудной клетки, а также спирометрия у детей, способных адекватно выполнить маневр форсированного выдоха, имеют важное значение. Если подозревается конкретная причина хронического кашля, необходимы дальнейшие исследования. При отсутствии явных причин и нормальных показателей рентгенографии грудной клетки и спирометрии рекомендуют дополнительное наблюдение продолжительностью до четырех недель. В случае сохранения симптома различают сухой и влажный кашель. Причиной сухого хронического кашля могут быть воздействие раздражителей, находящихся в воздухе (например, табачного дыма, продуктов горения, выхлопных газов и т.д.), воздействие аллергенов или последствия перенесенных инфекций. В случае влажного кашля следует попытаться провести посев мокроты. Кашель является важным клиническим симптомом для оценки эффективности лечения затяжного бактериального бронхита и бронхоэктатической болезни, как с клинической точки зрения, так и в качестве показателя исхода в клинических исследованиях [48].

#### Гендерные различия

По мнению Bai H. et al. [11] гендерные различия являются важной характеристикой хронического кашля. Большинство исследований показывают, что он чаще встречается у женщин, как и рефрактерный/идиопатический хронический кашель. Эстроген и прогестерон могут не только воздействовать на TRPV1, эозинофилы и тучные клетки, но также оказывать влияние на дисфункцию гортани, ГЭРБ, синдром обструктивного апноэ сна и гипопноэ, что может привести к повышенной чувствительности к кашлю у женщин. Этими же авторами показано, что качество жизни было в большей степени ухудшено у пациентов женского пола, что также является возможной причиной гендерных различий в хроническом кашле.

Kavalcikova-Bogdanova N. et al. [49] провели исследование среди здоровых женщин и женщин, принимавших оральные контрацептивы, чтобы проанализировать связь между половыми гормонами и чувствительностью к кашлю в разные фазы менструального цикла. Исследование показало, что кашлевая



чувствительность к капсаицину зависит от уровня женских половых гормонов. По сравнению с фолликулярной фазой, кашлевая чувствительность к капсаицину была выше в лютеиновую фазу. Авторы выявили корреляцию кашлевой чувствительности не только с уровнем эстрогенов, но и с соотношением прогестерон/эстрогены, повышенным в лютеиновую фазу за счет как увеличения прогестерона, так и снижения эстрогенов. Менопауза характеризуется падением эстрогенов, что может объяснять повышенную кашлевую чувствительность у женщин в постменопаузе.

#### Качество жизни и социальные аспекты кашля

Физические симптомы кашля очевидны, однако связанные с ним психосоциальные проблемы часто упускаются из вида. Психосоциальное воздействие, как правило, недооценивается врачами, и о нём редко спрашивают у пациентов. Социальная изоляция из-за страха кашля в общественных местах, трудности на работе, такие как смущение на встречах, напряженность в отношениях становятся обычным явлением [50]. Психопатология присутствует у всех пациентов с хроническим кашлем с различной этиологией и имеет тенденцию к снижению после успешного лечения. Существуют ограниченные критерии диагностики психогенного (соматического) кашля, а его признаки, описанные в литературе, не являются уникальными [31]. Соматическое кашлевое расстройство обычно используется для описания кашля без очевидной этиологии. Однако недавние исследования показали, что за психогенный кашель отвечают нейробиологические явления [51]. Данные Канадского лонгитюдного исследования старения продемонстрировали, что более высокий психологический стресс и симптомы депрессии могут независимо друг от друга увеличивать риск развития хронического кашля на 20%, что способствует ухудшению симптомов психического здоровья [52]. Наличие депрессии и/или тревожности не может быть использовано для диагностики психогенного кашля, поскольку у пациентов с постоянно беспокоящим хроническим кашлем могут развиваться эти психологические симптомы, когда кашель сохраняется, несмотря на лечение.

Понимание влияния кашля на связанное со здоровьем качество жизни привело к разработке трёх валидированных, специфичных для кашля, анкет по качеству жизни, которые обеспечивают объективное, проверенное и количественное измерение состояния здоровья. 19-пунктовый Лестерский вопросник (LCQ) оценивает последствия кашля в физических, психологических и социальных областях [53]. Вопросник по влиянию хронического кашля (CCIQ) – краткий специфичный для кашля вопросник по качеству жизни, разработанный в Италии, включает 21 пункт и 4 области здоровья (повседневная деятельность, социальные отношения, настроение, сон) [54]. Самозаполняемый спе-

цифичный для кашля вопросник по качеству жизни, связанному со здоровьем (CQLQ), включает 28 пунктов и 6 областей здоровья (физические жалобы, экстремальные физические жалобы, психосоциальные проблемы, эмоциональное благополучие, страхи личной безопасности и функциональные способности) [55]. Данные вопросники можно использовать в отношении затронутых областей здоровья и для определения целевой терапии. Они предоставляют клиническую информацию, которая не оценивается другими инструментами тяжести кашля, такими как мониторы частоты кашля и чувствительность кашлевого рефлекса.

В стадии разработки находятся новые инструменты, такие как вопросник тяжести кашля Макмастера и вопросник кашлевой гиперчувствительности [56, 57].

#### Заключение

По мере старения населения во всем мире увеличивается распространенность хронического кашля. Это частично связано с растущей осведомленностью о проблеме, изменением диагностических стандартов, загрязнением воздуха и возросшими усилиями по обучению медицинских работников. Изменения в обществе, такие как рост распространенности ожирения, также предрасполагают к большей частоте причинных факторов, связанных с хроническим кашлем. Наше понимание патофизиологической основы хронического кашля значительно продвинулось за последнее десятилетие с осознанием того, что в основе синдрома лежит нейрональная гиперчувствительность.

Хотя хронический кашель обычно не опасен для жизни, его физическое и психологическое воздействие на человека очевидно и приводит к существенному использованию ресурсов здравоохранения, особенно для пожилых людей или лиц с сопутствующими заболеваниями. Поэтому даже простые субъективные оценки, такие как документирование тяжести кашля и его влияния на качество жизни, имеют ценность для понимания бремени хронического кашля и оценки эффективности лечения с течением времени.

Результаты обзора подчеркивают важность распознавания различных факторов риска в разных регионах для эффективного удовлетворения потребностей каждой группы населения и дальнейшей разработки конкретных стратегий профилактики и лечения.

#### Конфликт интересов

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

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

#### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### Funding Sources

This study was not sponsored



## ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев А.А., Будневский А.В., Бродская О.Н. Кашель // Респираторная медицина: руководство: в 5 т. / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ПульмоМедиа, 2024. Т.1. С.549–571. <https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-549-571>
2. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicpinigaitis P., Domingo Ribas C., Hilton Boon M., Kantar A., Lai K., McGarvey L., Rigau D., Satia I., Smith J., Song W.J., Tonia T., van den Berg J.W.K., van Manen M.J.G., Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children // *Eur. Respir. J.* 2020. Vol.55, №1. Article number:1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>. Erratum in: *Eur. Respir. J.* 2020 Vol.56, №5. Article number:1951136. <https://doi.org/10.1183/13993003.51136-2019>
3. Marchant J.M., Chang A.B., Kennedy E., King D., Perret J.L., Schultz A., Toombs M.R., Versteegh L., Dharmage S.C., Dingle R., Fitzlerlakey N., George J., Holland A., Rigby D., Mann J., Mazzone S., O'Brien M., O'Grady K.A., Petsky H.L., Pham J., Smith S.M., Wurzel D.F., Vertigan A.E., Wark P. Cough in children and adults: diagnosis, assessment and management (CICADA). Summary of an updated position statement on chronic cough in Australia // *Med. J. Aust.* 2024. Vol.220, №1. P.35–45. <https://doi.org/10.5694/mja2.52157>
4. Song W.J., Morice A.H., Kim M.H., Lee S.E., Jo E.J., Lee S.M., Han J.W., Kim T.H., Kim S.H., Jang H.C., Kim K.W., Cho S.H., Min K.U., Chang Y.S. Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity // *PLoS One*. 2013. Vol.8, №10. Article number:e78081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078081>
5. Morice A., Dicpinigaitis P., McGarvey L., Birring S.S. Chronic cough: new insights and future prospects // *Eur. Respir. Rev.* 2021. Vol.30, №162. Article number:210127. <https://doi.org/10.1183/16000617.0127-2021>
6. Rouadi P.W., Idriss S.A., Bousquet J., Morais-Almeida M., Azar C.R., Al-Ahmad M.S., Yáñez A., Ali Y Al-Nesf M., Nsouli T.M., Bahna S.L., Abou-Jaoude E., Zaitoun F.H., Hadi U.M., Scadding G.K., Smith P.K., Gómez R.M., González-Díaz S.N., Klimek L., Juvelekian G.S., Riachy M.A., Canonica G.W., Peden D., Wong G.W.K., Sublett J., Bernstein J.A., Wang L., Tanno L.K., Chikhladze M., Levin M., Chang Y.S., Martin B.L., Caraballo L., Custovic A., Ortega-Martell J.A., Ly Lesslar O.J., Giavina-Bianchi P., Papadopoulos N., Hossny E., Ebisawa M., Fiocchi A., Ansotegui I.J. WAO - ARIA consensus on chronic cough: Executive summary // *World Allergy Organ. J.* 2025. Vol.18, №3. Article number:101034. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101034>
7. Abozid H., Patel J., Burney P., Hartl S., Breyer-Kohansal R., Mortimer K., Nafees A.A., Al Ghobain M., Welte T., Harrabi I., Denguezli M., Loh L.C., Rashid A., Gislason T., Barbara C., Cardoso J., Rodrigues F., Seemungal T., Obaseki D., Juvekar S., Paraguas S.N., Tan W.C., Franssen F.M.E., Mejza F., Mannino D., Janson C., Cherkaski H.H., Anand M.P., Hafizi H., Buist S., Koul P.A., El Sony A., Breyer M.K., Burghuber O.C., Wouters E.F.M., Amaral A.F.S. Prevalence of chronic cough, its risk factors and population attributable risk in the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: a multinational cross-sectional study // *EClinicalMedicine*. 2024. Vol.68. Article number:102423. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102423>
8. Gibson P., Wang G., McGarvey L., Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S. Treatment of unexplained chronic cough chest guideline and expert panel report // *Chest*. 2016. Vol.149, №1. P.27–44. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1496>
9. Gibson P.G., Vertigan A.E. Management of chronic refractory cough // *Br. Med. J.* 2015. Vol.351. Article number:h5590. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5590>
10. Bergmann M., Haasenritter J., Beidatsch D., Schwarm S., Hörner K., Bösner S., Grevenrath P., Schmidt L., Viniol A., Donner-Banzhoff N., Becker A. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis // *BMC Fam. Pract.* 2021. Vol.22, №1. Article number:151. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01501-0>
11. Bai H., Sha B., Xu X., Yu L. Gender difference in chronic cough: Are women more likely to cough? // *Front. Physiol.* 2021. Vol.12. Article number:654797. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.654797>
12. Chung K.F., McGarvey L., Song W.J., Chang A.B., Lai K., Canning B.J., Birring S.S., Smith J.A., Mazzone S.B. Cough hypersensitivity and chronic cough // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2022. Vol.8, №1. Article number:45. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00370-w>
13. Brooks S.M. Perspective on the human cough reflex // *Cough*. 2011. Vol.7. Article number:10. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-7-10>
14. Gu Q., Lee L.Y. TRP channels in airway sensory nerves // *Neurosci. Lett.* 2021. Vol.748. Article number:135719. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135719>
15. Mitchell J.E., Campbell A.P., New N.E., Sadofsky L.R., Kastelik J.A., Mulrennan S.A., Compton S.J., Morice A.H. Expression and characterization of the intracellular vanilloid receptor (TRPV1) in bronchi from patients with chronic cough // *Exp. Lung Res.* 2005. Vol.31, №3. P.295–306. <https://doi.org/10.1080/01902140590918803>
16. Boulet L.P., Milot J., Boutet M., St Georges F., Laviolette M. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol.149, №2 (Pt.1). P.482–489. <https://doi.org/10.1164/ajrcrm.149.2.8306050>



17. Niimi A., Torrego A., Nicholson A.G., Cosio B.G., Oates T.B., Chung K.F. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. Vol.116, №3. P.565–570. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.07.010>
18. Song W.J., Kim H.J., Shim J.S., Won H.K., Kang S.Y., Sohn K.H., Kim B.K., Jo E.J., Kim M.H., Kim S.H., Park H.W., Kim S.S., Chang Y.S., Morice A.H., Lee B.J., Cho S.H. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol.140, №3. P.701–709. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.037>
19. Zhang L., Aierken A., Dong R., Zhang M., Chen Q., Qiu Z. Comparison of airway inflammation characteristics detected by lower exhaled nitric oxide in cough variant asthma, non-asthmatic eosinophilic bronchitis, and classic asthma // *J. Asthma.* 2025. Vol.62, №5. P.807–816. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2444319>
20. Carvalho da Silva M.A., Mouro de Santos Rolo R.M., Pereira Catarata M.J., de Sousa Antunes Dias Padrão E.F. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis: what is new // *Breathe (Sheff).* 2025. Vol.21, №2. Article number:240176. <https://doi.org/10.1183/20734735.0176-2024>
21. van Manen M.J.G., Birring S.S., Vancheri C., Vindigni V., Renzoni E., Russell A.-M., Wapenaar M., Cottin V., Wijsenbeek M.S. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50, №4. Article number:701157. <https://doi.org/10.1183/13993003.01157-2017>
22. Birring S.S., Wijsenbeek M.S., Agrawal S., van den Berg J.W.K., Stone H., Maher T.M., Tutuncu A., Morice A.H. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial // *Lancet Respir. Med.* 2017. Vol.5, №10. P.806–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30310-7)
23. Arinze J.T., de Roos E.W., Karimi L., Verhamme K.M.C., Stricker B.H., Brusselle G.G. Prevalence and incidence of, and risk factors for chronic cough in the adult population: the Rotterdam Study // *ERJ Open Res.* 2020. Vol.6, №2. Article number:00300-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00300-2019>
24. Satia I., Mayhew A.J., Soheli N., Kurmi O., Killian K.J., O'Byrne P.M., Raina P. Prevalence, incidence and characteristics of chronic cough among adults from the Canadian Longitudinal Study on Aging // *ERJ Open Res.* 2021. Vol.7, №2. Article number:00160-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00160-2021>
25. Landt E.M., Çolak Y., Nordestgaard B.G., Lange P., Dahl M. // *Thorax.* 2022. Vol.77, №3. P.223–230. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216351>
26. Seok J., Yoon H.Y. Association between the risk of obstructive sleep apnea and lung function: Korea National Health and Nutrition Examination Survey // *Tuberc. Respir. Dis (Seoul).* 2024. Vol.87, №3. P.357–367. <https://doi.org/10.4046/trd.2023.0184>
27. Satia I., Hassan W., McGarvey L., Birring S.S. The clinical approach to chronic cough // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2025. Vol.13, №3. P.454–466. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.11.004>
28. Фесенко О.В. Кашель в постковидный период: клинические наблюдения // *Пульмонология.* 2021. Т.31, №3. С.375–382. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-3-375-382>
29. Song W.J., Hui C.K.M., Hull J.H., Birring S.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Chung K.F. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses // *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol.9, №5. P.533–544. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00125-9)
30. Çolak Y., Nordestgaard B.G., Laursen L.C., Afzal S., Lange P., Dahl M. Risk factors for chronic cough among 14,669 individuals from the general population // *Chest.* 2017. Vol.152, №3. P.563–573. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.038>
31. Haydour Q., Alahdab F., Farah M., Barrionuevo P., Vertigan A.E., Newcombe P.A., Pringsheim T., Chang A.B., Rubin B.K., McGarvey L., Weir K.A., Altman K.W., Feinstein A., Murad M.H., Irwin R.S. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review // *Chest.* 2014. Vol.146, №2. P.355–372. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0795>
32. Morice A.H., Lowry R., Brown M.J., Higenbottam T. Angiotensin converting enzyme and the cough reflex // *Lancet.* 1987. Vol.2, №8568. P.1116–1118. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91547-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91547-9)
33. Li Y.F., Zhu X.M., Liu F., Xiao C.S., Bian Y.F., Li H., Cai J., Li R.S., Yang X.C. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism and ACE inhibitor-related cough: a meta-analysis // *PLoS One.* 2012. Vol.7, №6. Article number:e37396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037396>
34. Mahmoudpour S.H., Veluchamy A., Siddiqui M.K., Asselbergs F.W., Souverein P.C., de Keyser C.E., Hofman A., Lang C.C., Doney A.S., Stricker B.H., de Boer A., Maitland-van der Zee A.H., Palmer C.N. Meta-analysis of genome-wide association studies on the intolerance of angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Pharmacogenet. Genomics.* 2017. Vol.27, №3. P.112–119. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000264>
35. Fahim A., Morice A.H. Heightened cough sensitivity secondary to latanoprost // *Chest.* 2009. Vol.136, №5. P.1406–1407. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0070>
36. Shim J.S., Song W.J., Morice A.H. Drug-induced cough // *Physiol. Res.* 2020. Vol.69 (Suppl.1). P.S81–S92.



<https://doi.org/10.33549/physiolres.934406>

37. Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S., Kim J.Y., Kang M.G., Kim S., Jo E.J., Kim M.H., Plevkova J., Park H.W., Cho S.H., Morice A.H. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol.45, №5. P.1479–1481. <https://doi.org/10.1183/09031936.00218714>
38. Sumner H., Woodcock A., Kolsum U., Dockry R., Lazaar A.L., Singh D., Vestbo J., Smith J.A. Predictors of obstructive cough frequency in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol.187, №9. P.943–949. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-20000C>
39. Millqvist E., Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers // *Respir. Med.* 2001. Vol.95, №1. P. 19–21. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0965>
40. Dicipinigaitis P.V., Lee Chang A., Dicipinigaitis A.J., Negassa A. Effect of e-cigarette use on cough reflex sensitivity // *Chest.* 2016. Vol.149, №1. P.161–165. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0817>
41. Cummings K.M., Giovino G., Jaen C.R., Emrich L.J. Reports of smoking withdrawal symptoms over a 21 day period of abstinence // *Addict. Behav.* 1985. Vol.10, №4. P.373–381. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(85\)90034-6](https://doi.org/10.1016/0306-4603(85)90034-6)
42. Hajek P., Phillips-Waller A., Przulj D., Pesola F., Myers Smith K., Bisal N., Li J., Parrott S., Sasieni P., Dawkins L., Ross L., Goniewicz M., Wu Q., McRobbie H.J. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol.380, №7. P.629–637. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808779>
43. Zheng K., Tang L., Wang X., Chen L., Zhao Y., Chen X. The risk factors for chronic cough in children: a meta-analysis covering five continents // *Respir. Med.* 2024. Vol.232. Article number:107752. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107752>
44. Kantar A. Update on pediatric cough // *Lung.* 2016. Vol.194, №1. P.9–14. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9815-6>
45. Chang A.B., Robertson C.F., van Asperen P.P., Glasgow N.J., Masters I.B., Teoh L., Mellis C.M., Landau L.I., Marchant J.M., Morris P.S. A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study // *Pediatrics.* 2013. Vol.131, №5. P.e1576–e1583. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3318>
46. Mallet M.C., Pedersen E.S.L., Makhoul R., Blanchon S., Hoyer K., Jochmann A., Latzin P., Moeller A., Regamey N., Goutaki M., Spycher B.D., Kuehni C.E. Phenotypes of cough in children: a latent class analysis // *Clin. Exp. Allergy.* 2023. Vol.53, №12. P.1279–1290. <https://doi.org/10.1111/cea.14416>
47. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., Rubin B.K., Weir K., Grant C.C., Irwin R.S.; CHEST Expert Cough Panel. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: CHEST guideline and Expert Panel Report // *Chest.* 2017. Vol.151, №4. P.875–883. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.025>
48. Wiltingh H., Marchant J.M., Goyal V. Cough in protracted bacterial bronchitis and bronchiectasis // *J. Clin. Med.* 2024. Vol.13, №11. Article number:3305. <https://doi.org/10.3390/jcm13113305>
49. Kavalcikova-Bogdanova N., Kovacikova L., Buday T., Biringer K., Sivakova J., Calkovsky V., Antosova M., Plevkova J. Sensitivity of airway cough-related afferents is influenced by female sex hormones // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2018. Vol.257. P.12–17. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.01.006>
50. Brignall K., Jayaraman B., Birring S.S. Quality of life and psychosocial aspects of cough // *Lung.* 2008. Vol.186 (Suppl.1). P.S55–S58. <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9034-x>
51. Ando A., Smallwood D., McMahon M., Irving L., Mazzone S.B., Farrell M.J. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control // *Thorax.* 2016. Vol.71, №4. P.323–329. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207425>
52. Arinze J.T., Hofman A., de Roos E.W., de Ridder M.A.J., Verhamme K.M.C., Stricker B., Brusselle G.G., Luik A.I. The interrelationship of chronic cough and depression: a prospective population-based study // *ERJ Open Res.* 2022. Vol.8, №2. Article number:00069-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00069-2022>
53. Birring S.S., Prudon B., Carr A.J., Singh S.J., Morgan M.D., Pavord I.D. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ) // *Thorax.* 2003. Vol.58, №4. P.339–343. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.4.339>
54. Baiardini I., Braidò F., Fassio O., Tarantini F., Pasquali M., Tarchino F., Berlendis A., Canonica G.W. A new tool to assess and monitor the burden of chronic cough on quality of life: chronic cough impact questionnaire // *Allergy.* 2005. Vol.60, №4. P.482–488. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00743.x>
55. French C.T., Irwin R.S., Fletcher K.E., Adams T.M. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire // *Chest.* 2002. Vol.121, №4. P.1123–1131. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1123>
56. Hirons B., Cho P.S.P., Krägeloh C., Siegert R.J., Turner R., Rhatigan K., Kesavan H., Mackay E., Won H.K., Kim J.Y., Song W.J., Birring S.S. The development of the cough hypersensitivity questionnaire for chronic cough // *ERJ Open Res.* 2024. Vol.10, №6. Article number:00468-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00468-2024>
57. Kum E., Guyatt G.H., Munoz C., Beaudin S., Li S.A., Abdulqawi R., Badri H., Boulet L.P., Chen R., Dicipinigaitis P., Dupont L., Field S.K., French C.L., Gibson P.G., Irwin R.S., Marsden P., McGarvey L., Smith J.A., Song W.J., O'Byrne P.M., Satia I. Assessing cough symptom severity in refractory or unexplained chronic cough: findings from patient focus



groups and an international expert panel // ERJ Open Res. 2022. Vol.8, №1. Article number:00667-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00667-2021>

## REFERENCES

1. Zaytsev A.A., Budnevskyy A.V., Brodskaya O.N. [Cough. In: Chuchalin A.G., editor. Respiratory Medicine: a guide in 5 vol. Vol.1]. Moscow: PulmoMedia; 2024:549–571 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0-2024-1-549-571>
2. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., Birring S.S., Dicipinigaitis P., Domingo Ribas C., Hilton Boon M., Kantar A., Lai K., McGarvey L., Rigau D., Satia I., Smith J., Song W.J., Tonia T., van den Berg J.W.K., van Manen M.J.G., Zacharasiewicz A. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(1):1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>. Erratum in: *Eur. Respir. J.* 2020; 56(5):1951136. <https://doi.org/10.1183/13993003.51136-2019>
3. Marchant J.M., Chang A.B., Kennedy E., King D., Perret J.L., Schultz A., Toombs M.R., Versteegh L., Dharmage S.C., Dingle R., Fitzlerlakey N., George J., Holland A., Rigby D., Mann J., Mazzone S., O'Brien M., O'Grady K.A., Petsky H.L., Pham J., Smith S.M., Wurzel D.F., Vertigan A.E., Wark P. Cough in children and adults: diagnosis, assessment and management (CICADA). Summary of an updated position statement on chronic cough in Australia. *Med. J. Aust.* 2024; 220(1):35–45. <https://doi.org/10.5694/mja2.52157>
4. Song W.J., Morice A.H., Kim M.H., Lee S.E., Jo E.J., Lee S.M., Han J.W., Kim T.H., Kim S.H., Jang H.C., Kim K.W., Cho S.H., Min K.U., Chang Y.S. Cough in the elderly population: relationships with multiple comorbidity. *PLoS One* 2013; 8(10):e78081. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078081>
5. Morice A., Dicipinigaitis P., McGarvey L., Birring S.S. Chronic cough: new insights and future prospects. *Eur. Respir. Rev.* 2021; 30(162):210127. <https://doi.org/10.1183/16000617.0127-2021>
6. Rouadi P.W., Idriss S.A., Bousquet J., Morais-Almeida M., Azar C.R., Al-Ahmad M.S., Yáñez A., Ali Y Al-Nesf M., Nsouli T.M., Bahna S.L., Abou-Jaoude E., Zaitoun F.H., Hadi U.M., Scadding G.K., Smith P.K., Gómez R.M., González-Díaz S.N., Klimek L., Juvelekian G.S., Riachy M.A., Canonica G.W., Peden D., Wong G.W.K., Sublett J., Bernstein J.A., Wang L., Tanno L.K., Chikhladze M., Levin M., Chang Y.S., Martin B.L., Caraballo L., Custovic A., Ortega-Martell J.A., Ly Lesslar O.J., Giavina-Bianchi P., Papadopoulos N., Hossny E., Ebisawa M., Fiocchi A., Ansotegui I.J. WAO - ARIA consensus on chronic cough: Executive summary. *World Allergy Organ. J.* 2025; 18(3):101034. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101034>
7. Abozid H., Patel J., Burney P., Hartl S., Breyer-Kohansal R., Mortimer K., Nafees A.A., Al Ghobain M., Welte T., Harrabi I., Denguezli M., Loh L.C., Rashid A., Gislason T., Barbara C., Cardoso J., Rodrigues F., Seemungal T., Obaseki D., Juvekar S., Paraguas S.N., Tan W.C., Franssen F.M.E., Mejza F., Mannino D., Janson C., Cherkaski H.H., Anand M.P., Hafizi H., Buist S., Koul P.A., El Sony A., Breyer M.K., Burghuber O.C., Wouters E.F.M., Amaral A.F.S. Prevalence of chronic cough, its risk factors and population attributable risk in the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study: a multinational cross-sectional study. *EClinicalMedicine* 2024; 68:102423. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102423/>
8. Gibson P., Wang G., McGarvey L., Vertigan A.E., Altman K.W., Birring S.S. Treatment of unexplained chronic cough chest guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149(1):27–44. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1496>
9. Gibson P.G., Vertigan A.E. Management of chronic refractory cough. *Br. Med. J.* 2015; 351:h5590. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5590>
10. Bergmann M., Haasenritter J., Beidatsch D., Schwarm S., Hörner K., Bösner S., Grevenrath P., Schmidt L., Viniol A., Donner-Banzhoff N., Becker A. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam. Pract.* 2021; 22(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01501-0>
11. Bai H., Sha B., Xu X., Yu L. Gender difference in chronic cough: Are women more likely to cough? *Front. Physiol.* 2021; 12:654797. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.654797>
12. Chung K.F., McGarvey L., Song W.J., Chang A.B., Lai K., Canning B.J., Birring S.S., Smith J.A., Mazzone S.B. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2022; 8(1):45. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00370-w>
13. Brooks S.M. Perspective on the human cough reflex. *Cough* 2011; 7:10. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-7-10>
14. Gu Q., Lee L.Y. TRP channels in airway sensory nerves. *Neurosci. Lett.* 2021; 748:135719. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135719>
15. Mitchell J.E., Campbell A.P., New N.E., Sadofsky L.R., Kastelik J.A., Mulrennan S.A., Compton S.J., Morice A.H. Expression and characterization of the intracellular vanilloid receptor (TRPV1) in bronchi from patients with chronic cough. *Exp. Lung Res.* 2005; 31(3):295–306. <https://doi.org/10.1080/01902140590918803>
16. Boulet L.P., Milot J., Boutet M., St Georges F., Laviolette M. Airway inflammation in nonasthmatic subjects with chronic cough. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149(2-Pt.1):482–489. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.2.8306050>
17. Niimi A., Torregg A., Nicholson A.G., Cosio B.G., Oates T.B., Chung K.F. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(3):565–570. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.07.010>



18. Song W.J., Kim H.J., Shim J.S., Won H.K., Kang S.Y., Sohn K.H., Kim B.K., Jo E.J., Kim M.H., Kim S.H., Park H.W., Kim S.S., Chang Y.S., Morice A.H., Lee B.J., Cho S.H. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140(3):701–709. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.037>
19. Zhang L., Aierken A., Dong R., Zhang M., Chen Q., Qiu Z. Comparison of airway inflammation characteristics detected by lower exhaled nitric oxide in cough variant asthma, non-asthmatic eosinophilic bronchitis, and classic asthma. *J. Asthma* 2025; 62(5):807–816. <https://doi.org/10.1080/02770903.2024.2444319>
20. Carvalho da Silva M.A., Mouro de Santos Rolo R.M., Pereira Catarata M.J., de Sousa Antunes Dias Padrão E.F. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis: what is new. *Breathe (Sheff)* 2025; 21(2):240176. <https://doi.org/10.1183/20734735.0176-2024>
21. van Manen M.J.G., Birring S.S., Vancheri C., Vindigni V., Renzoni E., Russell A.-M., Wapenaar M., Cottin V., Wijsenbeek M.S. Effect of pirfenidone on cough in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 50(4):701157. <https://doi.org/10.1183/13993003.01157-2017>
22. Birring S.S., Wijsenbeek M.S., Agrawal S., van den Berg J.W.K., Stone H., Maher T.M., Tutuncu A., Morice A.H. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5(10):806–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30310-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30310-7)
23. Arinze J.T., de Roos E.W., Karimi L., Verhamme K.M.C., Stricker B.H., Brusselle G.G. Prevalence and incidence of, and risk factors for chronic cough in the adult population: The Rotterdam Study. *ERJ Open Res.* 2020; 6(2):00300-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00300-2019>
24. Satia I., Mayhew A.J., Soheli N., Kurmi O., Killian K.J., O'Byrne P.M., Raina P. Prevalence, incidence and characteristics of chronic cough among adults from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *ERJ Open Res.* 2021; 7(2):00160-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00160-2021>
25. Landt E.M., Çolak Y., Nordestgaard B.G., Lange P., Dahl M. Risk and impact of chronic cough in obese individuals from the general population. *Thorax* 2022; 77(3):223–230. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216351>
26. Seok J., Yoon H.Y. Association between the risk of obstructive sleep apnea and lung function: Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)* 2024; 87(3):357–367. <https://doi.org/10.4046/trd.2023.0184>
27. Satia I., Hassan W., McGarvey L., Birring S.S. The clinical approach to chronic cough. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2025; 13(3):454–466. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.11.004>
28. Fesenko O.V. [Cough in the post COVID period: clinical examples]. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology* 2021; 31(3):375–382 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-3-375-382>
29. Song W.J., Hui C.K.M., Hull J.H., Birring S.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Chung K.F. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(5):533–544. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00125-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00125-9)
30. Çolak Y., Nordestgaard B.G., Laursen L.C., Afzal S., Lange P., Dahl M. Risk factors for chronic cough among 14,669 individuals from the general population. *Chest* 2017; 152(3):563–573. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.038>
31. Haydour Q., Alahdab F., Farah M., Barrionuevo P., Vertigan A.E., Newcombe P.A., Pringsheim T., Chang A.B., Rubin B.K., McGarvey L., Weir K.A., Altman K.W., Feinstein A., Murad M.H., Irwin R.S. Management and diagnosis of psychogenic cough, habit cough, and tic cough: a systematic review. *Chest* 2014; 146(2):355–372. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0795>
32. Morice A.H., Lowry R., Brown M.J., Higenbottam T. Angiotensin converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987; 2(8568):1116–1118. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91547-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91547-9)
33. Li Y.F., Zhu X.M., Liu F., Xiao C.S., Bian Y.F., Li H., Cai J., Li R.S., Yang X.C. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism and ACE inhibitor-related cough: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(6):e37396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037396>
34. Mahmoudpour S.H., Veluchamy A., Siddiqui M.K., Asselbergs F.W., Souverein P.C., de Keyser C.E., Hofman A., Lang C.C., Doney A.S., Stricker B.H., de Boer A., Maitland-van der Zee A.H., Palmer C.N. Meta-analysis of genome-wide association studies on the intolerance of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacogenet. Genomics* 2017; 27(3):112–119. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000264>
35. Fahim A., Morice A.H. Heightened cough sensitivity secondary to latanoprost. *Chest* 2009; 136(5):1406–1407. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0070>
36. Shim J.S., Song W.J., Morice A.H. Drug-induced cough. *Physiol. Res.* 2020; 69(Suppl. 1):S81–S92. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934406>
37. Song W.J., Chang Y.S., Faruqi S., Kim J.Y., Kang M.G., Kim S., Jo E.J., Kim M.H., Plevkova J., Park H.W., Cho S.H., Morice A.H. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45(5):1479–1481. <https://doi.org/10.1183/09031936.00218714>



38. Sumner H., Woodcock A., Kolsum U., Dockry R., Lazaar A.L., Singh D., Vestbo J., Smith J.A. Predictors of objective cough frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187(9):943–949. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-2000OC>
39. Millqvist E., Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers. *Respir. Med.* 2001; 95(1):19–21. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0965>
40. Dicpinigaitis P.V., Lee Chang A., Dicpinigaitis A.J., Negassa A. Effect of e-cigarette use on cough reflex sensitivity. *Chest* 2016; 149(1):161–165. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0817>
41. Cummings K.M., Giovino G., Jaen C.R., Emrich L.J. Reports of smoking withdrawal symptoms over a 21 day period of abstinence. *Addict. Behav.* 1985; 10(4):373–381. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(85\)90034-6](https://doi.org/10.1016/0306-4603(85)90034-6)
42. Hajek P., Phillips-Waller A., Przulj D., Pesola F., Myers Smith K., Bisal N., Li J., Parrott S., Sasieni P., Dawkins L., Ross L., Goniewicz M., Wu Q., McRobbie H.J. A randomized trial of E-Cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(7):629–637. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808779>
43. Zheng K., Tang L., Wang X., Chen L., Zhao Y., Chen X. The risk factors for chronic cough in children: A meta-analysis covering five continents. *Respir. Med.* 2024; 232:107752. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107752>
44. Kantar A. Update on pediatric cough. *Lung* 2016; 194(1):9–14. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9815-6>
45. Chang A.B., Robertson C.F., van Asperen P.P., Glasgow N.J., Masters I.B., Teoh L., Mellis C.M., Landau L.I., Marchant J.M., Morris P.S. A cough algorithm for chronic cough in children: a multicenter, randomized controlled study. *Pediatrics* 2013; 131(5):e1576–1583. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3318>
46. Mallet M.C., Pedersen E.S.L., Makhoul R., Blanchon S., Hoyer K., Jochmann A., Latzin P., Moeller A., Regamey N., Goutaki M., Spycher B.D., Kuehni C.E. Phenotypes of cough in children: A latent class analysis. *Clin. Exp. Allergy* 2023; 53(12):1279–1290. <https://doi.org/10.1111/cea.14416>
47. Chang A.B., Oppenheimer J.J., Weinberger M.M., Rubin B.K., Weir K., Grant C.C., Irwin R.S. CHEST Expert Cough Panel. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: CHEST guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2017; 151(4):875–883. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.12.025>
48. Wiltingh H., Marchant J.M., Goyal V. Cough in protracted bacterial bronchitis and bronchiectasis. *J. Clin. Med.* 2024; 13(11):3305. <https://doi.org/10.3390/jcm13113305>
49. Kavalcikova-Bogdanova N., Kovacikova L., Buday T., Biringer K., Sivakova J., Calkovsky V., Antosova M., Plevkova J. Sensitivity of airway cough-related afferents is influenced by female sex hormones. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2018; 257:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.01.006>
50. Brignall K., Jayaraman B., Birring S.S. Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung* 2008; 186(Suppl. 1):S55–S58. <https://doi.org/10.1007/s00408-007-9034-x>
51. Ando A., Smallwood D., McMahon M., Irving L., Mazzone S.B., Farrell M.J. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax* 2016; 71(4):323–329. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207425>
52. Arinze J.T., Hofman A., de Roos E.W., de Ridder M.A.J., Verhamme K.M.C., Stricker B., Brusselle G.G., Luik A.I. The interrelationship of chronic cough and depression: a prospective population-based study. *ERJ Open Res.* 2022; 8(2):00069-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00069-2022>
53. Birring S.S., Prudon B., Carr A.J., Singh S.J., Morgan M.D., Pavord I.D. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax* 2003; 58(4):339–343. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.4.339>
54. Baiardini I., Braidò F., Fassio O., Tarantini F., Pasquali M., Tarchino F., Berlendis A., Canonica G.W. A new tool to assess and monitor the burden of chronic cough on quality of life: chronic cough impact questionnaire. *Allergy* 2005; 60(4):482–488. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00743.x>
55. French C.T., Irwin R.S., Fletcher K.E., Adams T.M. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest* 2002; 121(4):1123–1131. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1123>
56. Hirons B., Cho P.S.P., Krägeloh C., Siegert R.J., Turner R., Rhatigan K., Kesavan H., Mackay E., Won H.K., Kim J.Y., Song W.J., Birring S.S. The development of the cough hypersensitivity questionnaire for chronic cough. *ERJ Open Res.* 2024; 10(6):00468-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00468-2024>
57. Kum E., Guyatt G.H., Munoz C., Beaudin S., Li S.A., Abdulqawi R., Badri H., Boulet L.P., Chen R., Dicpinigaitis P., Dupont L., Field S.K., French C.L., Gibson P.G., Irwin R.S., Marsden P., McGarvey L., Smith J.A., Song W.J., O'Byrne P.M., Satia I. Assessing cough symptom severity in refractory or unexplained chronic cough: findings from patient focus groups and an international expert panel. *ERJ Open Res.* 2022; 8(1):00667-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00667-2021>



---

**Информация об авторах:**

**Наталья Львовна Перельман**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lvovna63@bk.ru

**Author information:**

**Natalia L. Perelman**, MD, PhD, DSc (Med.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lvovna63@bk.ru

---

*Поступила 28.07.2025  
Принята к печати 09.09.2025*

*Received July 28, 2025  
Accepted September 09, 2025*

---



УДК 616.233/.24:616.517]616-036.17

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-163-174

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОМОРБИДНОСТИ ПСОРИАЗА И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В.Супрун<sup>1</sup>, М.И.Макеева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевой кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Хабаровского края, 680003, г. Хабаровск, ул. Ангарская, 5

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Псориаз является одним из самых распространенных дерматозов среди взрослых и детей. Описывается его течение, ассоциированное с заболеваниями легких у взрослых пациентов. **Цель.** Проанализировать накопленную информацию о распространенности, возможных патофизиологических механизмах воспаления при псориазе и хронических бронхолегочных заболеваниях, обусловленных взаимными процессами, генетической предрасположенностью для оценки последующих прогностических вариантов ранней профилактики. **Материалы и методы.** Проведен поиск литературных источников глубиной более 50 лет в базах данных PubMed, PlamX, Research Gate, the BMJ, Elsevier с выбором типов статей «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Review», «Systematic Review». **Результаты.** Анализ опубликованных работ показал не высокий процент коморбидности между псориазом и патологией бронхолегочной системы. Представлены некоторые общие патогенетические механизмы воспаления, действие специализированной терапии. Определены общие факторы риска, приводящие к развитию псориаза и других заболеваний, прежде всего бронхолегочной системы. Сходства включают иммунные процессы, профили цитокинов и типы иммунных клеток. Проанализированы несколько генетических вариантов, связывающих псориаз и нарушение функции легких, закладывая основу для будущих исследований. **Заключение.** Недостаточное количество исследований сочетания двух нозологий, особенно в детском возрасте, предрасполагает к дальнейшему изучению проблемы и выявлению общих биомаркеров на более ранних этапах онтогенеза для диагностики, прогноза и обоснования современной коррекции.

**Ключевые слова:** псориаз, хронические дерматозы, хронические заболевания бронхолегочной системы, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, коморбидные состояния.

## SOME ASPECTS OF COMORBIDITY BETWEEN PSORIASIS AND BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

S.V.Suprun<sup>1</sup>, M.I.Makeeva<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Regional State Budgetary Healthcare Institution "Regional Dermatovenerologic Dispensary" of the Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Krai, 5 Angarskaya Str., Khabarovsk, 680003, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Psoriasis is one of the most common dermatoses among both adults and children. Its

### Контактная информация

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

### Correspondence should be addressed to

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

### Для цитирования:

Супрун С.В., Макеева М.И. Некоторые аспекты коморбидности псориаза и бронхолегочной патологии (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.98. С.163–174. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-163-174

### For citation:

Suprun S.V., Makeeva M.I. Some aspects of comorbidity between psoriasis and bronchopulmonary pathology (literature review). *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (98):163–174 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-98-163-174



course associated with pulmonary diseases in adult patients has been described. **Aim.** To analyze the accumulated data on the prevalence and possible pathophysiological mechanisms of inflammation in psoriasis and chronic bronchopulmonary diseases driven by shared processes and genetic predisposition, in order to assess the potential for future prognostic approaches and early prevention strategies. **Materials and methods.** A literature search spanning more than 50 years was conducted in the PubMed, PlamX, ResearchGate, The BMJ, and Elsevier databases, selecting articles categorized as "Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Review", and "Systematic Review". **Results.** Analysis of published studies revealed a relatively low percentage of comorbidity between psoriasis and bronchopulmonary pathology. Several common pathogenetic mechanisms of inflammation and the effects of specialized therapies are presented. Shared risk factors contributing to the development of psoriasis and other diseases—particularly those affecting the bronchopulmonary system—have been identified. These similarities include immune processes, cytokine profiles, and types of immune cells involved. Several genetic variants linking psoriasis with impaired lung function have been analyzed, laying the groundwork for future research. **Conclusion.** The insufficient study of the co-occurrence of these two nosological entities – especially in childhood necessitates further investigation and identification of – biomarkers at earlier stages of ontogenesis to enable timely diagnosis, prognosis, and evidence-based therapeutic interventions.

*Key words: psoriasis, chronic dermatoses, chronic diseases of the bronchopulmonary system, asthma, chronic obstructive bronchitis, comorbid conditions.*

Псориаз – хроническое заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в его развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1]. По результатам глобального исследования псориаза C.Skayem и соавторами выявлено, что его распространенность в мире составляет 4,4%, в Европе – 4,6%, самая высокая в Азии – 5,7%, среди людей со светлой кожей – 4,5%, с темной – 4% [2]. Доля больных псориазом коррелирует с возрастом, линейно увеличиваясь от 0,2% в первый год жизни до 1,2% в 18 лет [3]. В структуре заболеваемости хроническими дерматозами детей удельный вес псориаза также велик и колеблется от 8 до 15% [3]. Анализ опубликованных за последние 50 лет эпидемиологических данных демонстрирует увеличение показателя заболеваемости псориазом у детей более чем в 2 раза [4]. Внимание привлекает не только частота возникновения псориаза в детском возрасте, но и тяжелое его течение, нередко приводящее к инвалидизации, расширяя спектр коморбидной патологии, в том числе нервно-психических отклонений [5], влияющее на качество жизни детей, которое ухудшается с увеличением интенсивности проявлений дерматоза [6], что определяет актуальность данной проблемы.

Псориаз, признанный системным воспалительным заболеванием [7], может быть взаимосвязан и с развитием сопутствующих заболеваний. Проведено достаточное количество исследований доказывающих, что пациенты с псориазом имеют повышенный риск развития гиперлипидемии [8], гипертонии [9], диабета [10] и увеличенный индекс массы тела (ИМТ) [11]. Кроме того, псориаз связан с более высокой частотой желудочно-кишечных расстройств [12] и хронической болезни почек [13]. В последнее десятилетие появляется все больше статей, описывающих течение псориаза, ассоциированного с хронической обструк-

тивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой, легочной гипертензией, интерстициальными заболеваниями легких, раком легких, тромбозом легочной артерии и респираторными заболеваниями у взрослых пациентов [14].

Анализ литературных данных по оценке факторов риска, некоторых общих патогенетических механизмов воспаления, вероятнее всего характерных для псориаза и заболеваний легких, показал, что многие вопросы остаются открытыми. Клинические проявления псориаза в сочетании с наиболее частой бронхолегочной патологией, особенно у детей, не многочисленны, следовательно, более глубокое изучение и анализ вопросов, освещенных в отечественных и зарубежных научных источниках, в дальнейшем будет способствовать расширению диагностических, прогностических и профилактических методов на более ранних стадиях.

Цель работы: проанализировать и обобщить накопленную за последнее время информацию о распространенности, факторах риска, возможных патофизиологических механизмах воспаления при псориазе и хронических бронхолегочных заболеваниях, обусловленных взаимными процессами и генетической предрасположенностью.

Поиск литературных источников был проведен в базах данных PubMed, PlamX, Research Gate, the BMJ, Elsevier по ключевым словам: «псориаз, псориатический артрит, спондилоартрит, хронические дерматозы» и «хронические заболевания бронхолегочной системы: бронхиальная астма, пневмония, хронический обструктивный бронхит, рак легкого, саркоидоз», «коморбидные, сопутствующие состояния», в том числе у детей, с выбором типов статей «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Review», «Systematic Review». Глубина поиска – более 50 лет (1963-2025 гг.). Отбор статей проводился с учетом их информативности и научной ценности относительно темы настоящей работы, международного научного рейтинга журналов. После скрининга 245 публикаций были отобраны и проанализированы 70 наиболее значимых источников, доступных в пол-



нотекстовом формате.

### **Распространенность заболеваний легких при псориазе**

Встречающиеся в литературе данные по поводу общих факторов риска формирования псориаза и хронических неспецифических заболеваний легких [14], в том числе генетической предрасположенности [15] и иммунного системного воспаления [16], неоднозначны. Под термином хронические неспецифические заболевания легких подразумевают собирательное понятие, объединяющие различные по этиологии и патогенезу заболевания бронхолегочной системы, возникающие чаще в раннем детском возрасте, продолжающиеся в подростковом периоде и являющиеся патоморфологической основой для дальнейшего формирования хронической обструктивной болезни лёгких [17].

В 2021 году опубликована работа И.Ф. Файрушина и соавторов по результатам кросс-секционного (перекрестного) исследования, которое включало 84 пациента молодого и среднего возраста от 18 до 60 лет с установленным диагнозом псориазический артрит и сопутствующими коморбидными заболеваниями, в том числе органов дыхания. Выявлено 3,6% случаев хронического бронхита, бронхиальной астмы [18]. А.А. Кубановым и Е.В. Богдановой [19] выявлен ряд особенностей у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами псориаза и сопутствующих заболеваний, в том числе с патологией бронхолегочной системы, при сравнении показателей регистра пациентов с псориазом Российского общества дерматовенерологов и косметологов (является частью «Базы данных пациентов с хроническими заболеваниями кожи и подкожной клетчатки» и ведется с 2018 г.) с опубликованными данными зарубежных источников в виде мета-анализа: практически одинаковый процент больных с установленным диагнозом бронхиальной астмы – 1,5%, ХОБЛ – 1,5% и хроническим бронхитом – 1,4%.

Представленные М. Mleczko с соавторами [20] результаты изучения распространенности сочетания псориаза с патологией бронхолегочной системы на основании собственных наблюдений, а также анализа 23 публикаций в период с марта 2010 года по июнь 2021 года показали повышенный риск развития бронхиальной астмы, ХОБЛ, синдрома обструктивного апноэ сна, легочной гипертензии и саркоидоза. В Канадском респираторном журнале G. Ishikawa и коллеги сообщают о том, что среди исследуемой когорты больных с интерстициальными заболеваниями легких в 4,7% случаев имел место сопутствующий диагноз псориаза или псориазического артрита [16]. В то время как в североамериканской популяции в целом, согласно полученным результатам T.D. Rachakonda и соавторов, распространенность псориаза среди взрослых составила 3,2% [14].

Данные по сочетанию псориаза и бронхолегочной патологии в детском возрасте немногочисленны. При описании различных форм псориазических проявле-

ний у детей отмечены как сопутствующая патология хронические заболевания лор-органов в 18% случаев, а также частые острые инфекции верхних дыхательных путей [21]. В подростковом периоде наблюдались аллергический ринит и астма [22]. Обследование большого числа детей с псориазом (n = 3710) в Кувейте выявило факт распространённости астмы (15,7%) и ринита (15,0%) [23].

### **Факторы риска сочетанного развития псориаза и заболеваний легких**

На основе официальных Российских клинических рекомендаций [1, 24] и мета-анализа зарубежных авторов [20] по псориазу и заболеваниям легких нами проанализированы и структурированы факторы риска, которые могут приводить к сочетанному развитию данных нозологий. Развитию способствуют схожие характеристики и механизмы, связанные с хроническим воспалением. У данных заболеваний выявлены общие факторы риска:

- курение,
- ожирение и низкий уровень физической нагрузки,
- аэрополлютанты,
- инфекции,
- контакт с аллергенами,
- дефицит витаминов и микроэлементов,
- метаболический синдром,
- заболевания соединительной ткани,
- депрессия,
- нежелательные действия лекарственных препаратов.

Псориаз и бронхолегочная патология характеризуются схожими иммунными реакциями [25]:

- преобладание воспаления Th1 и Th17-типов,
- активация Th22 и Th9-типов.

Кроме этого возможны и другие механизмы, влияющие на коморбидность [20, 26, 27]:

- генетические полиморфизмы,
- эпигенетические механизмы,
- тяжесть псориаза,
- терапия псориаза (метотрексат, лефлунамид, сульфасалазин и прочие),
- недостаточная диагностика заболеваний легких.

### **Патогенез хронического воспаления при заболеваниях легких и псориазе**

Системное воспаление при псориазе запускает иммунные изменения, которые могут привести к развитию других заболеваний [14]. Основными цитокинами патогенеза псориаза являются фактор некроза опухоли (TNF)  $\alpha$ , интерлейкин (IL) 23 и IL-17A [28]. TNF- $\alpha$  участвует во всех стадиях иммунного каскада заболевания [29], но его основное действие заключается в поддержании активации миелоидных дендритных клеток [30]. Избыточная продукция IL-23 этими клетками значительно усиливает цепь воспалительных реакций [31], поскольку IL-23 стимулирует продукцию и высвобождение IL-17A [32, 33]. IL-17A действует самостоя-



тельно [34, 35] или синергически с другими цитокинами (например, TNF- $\alpha$ , IL-17F, IL-22) [36, 37], вызывая их экспрессию и высвобождение из кератиноцитов.

Продуцируемые в очагах псориаза TNF- $\alpha$ , IL-23 и IL-17A [32] могут вызывать метаболические изменения и воспаление во всем организме. То есть избыток цитокинов, которые управляют иммунопатогенезом псориаза, участвует в патогенезе различных заболеваний, связанных с псориазом (атеросклероз, ожирение, стеатоз печени, псориатический артрит и воспалительное заболевание кишечника). Поэтому псориаз следует рассматривать, особенно в его самых тяжелых формах, как системное заболевание [36, 38]. Например, повышенные уровни воспалительных маркеров, таких как TNF- $\alpha$ , IL-6 и С-реактивный белок, действительно были обнаружены в легочной ткани пациентов с псориазом [39].

Заболевания легких имеют много общих черт с псориазом. Сходства включают иммунные процессы, баланс цитокинов и типы иммунных клеток. Иммунный профиль псориаза опосредован Т-хелперами (Th) 1 и Th17, а также активацией Th22 и Th9 [40]. Эти же клетки (Th1 и Th17) выявлены в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с тяжелой формой астмы [41], в легких пациентов со стабильным хроническим обструктивным бронхитом [42, 43], в гранулемах у пациентов с саркоидозом [44]. Клетки Th17 также вовлечены в развитие альвеолита при интерстициальных заболеваниях легких [45]. Эпителиальные клетки дыхательных путей могут быть важным источником воспалительных медиаторов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF- $\alpha$  и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [46, 47], участвующих в патогенезе обеих нозологий. IL-8 является важным медиатором воспаления дыхательных путей. Он является хемоаттрактантом для нейтрофильных клеток [48, 49]. Уровни IL-8 повышены в мокроте пациентов с ХОБЛ [50, 51].

С иммунологической точки зрения реализация воспаления при рассматриваемых заболеваниях протекает от запуска Th соответствующих типов через сигнальную сеть цитокинов до эффекторного звена, представленного нейтрофилами и иными гранулоцитами. Каждый элемент этого каскада имеет важное значение, а в совокупности они представляют иммунопатогенетический механизм коморбидности анализируемых патологий.

#### Генетические факторы в развитии псориаза и заболеваний легких

Доказана потенциальная генетическая связь между псориазом и бронхиальной астмой, ХОБЛ или саркоидозом. Полногеномный поиск ассоциаций (GWAS – Genome-Wide Association Studies) выявил общие варианты, определяющие восприимчивость к псориазу и астме [15, 52, 53]. К. Tanimura и соавторы определили, что только две минорные аллели исследованных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) rs17716942 и rs8016947 были связаны с пониженным риском псо-

риза и хорошими показателями функции внешнего дыхания – жизненной емкостью легких и объемом форсированного выдоха в первую секунду. Гены, в которых встречаются эти полиморфизмы (включая *IFIH1*, *GCA* и *NFKB1A*), играют роль в регуляции врожденных иммунных реакций. Данное исследование выявило несколько SNP, общих для клинических проявлений псориаза и нарушения функции легких, закладывая основу для будущих исследований причинно-следственных связей, лежащих в основе этих ассоциаций при иммуноопосредованных заболеваниях кожи и легких [52].

Проведенные разными авторами исследования экспрессии генов выявили однонаправленный характер изменения количества матричных РНК IL-17 при псориазе и астме [53], а также  $\beta$ -дефензина при псориазе [54] и ХОБЛ [55]. Было показано, что саркоидоз, наряду с некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями, включая псориаз, связан с полиморфизмом гена рецептора IL23 [56, 57].

Таким образом, вышеуказанные результаты анализа подтверждают наличие генетической связи между псориазом и заболеваниями бронхолегочной системы.

#### Влияние лечения псориаза на заболевания легких

Включенные в клинические рекомендации схемы терапии псориаза содержат, в том числе, препараты системного действия [1], имеющие определенные побочные эффекты, которые могут вызывать или усугублять заболевания легких, особенно интерстициального характера.

Метотрексат (антиметаболит), циклоспорин (иммунодепрессант), а также ацитретин (дерматотропное средство) являются системными базисными препаратами, обычно используемыми в терапии первой линии псориаза. Несмотря на сообщение о том, что метотрексат [58] вызывает фиброз легких, такое осложнение считается крайне редким, поэтому все три препарата можно отнести в целом к безопасным для дыхательной системы. Однако у пациентов с диагнозом псориатический артрит, получавших лечение такими медикаментами, как лефлунамид (иммунодепрессант) [59] и сульфасалазин (сульфаниламид) [60], также сообщалось о развитии интерстициального заболевания легких.

Моноклональные антитела (МАТ) к соответствующим цитокинам и их рецепторам, применяемые при таргетной терапии, воздействуют на определенные части иммунной системы. Поскольку МАТ являются иммунодепрессантами, то их применение повышает риск присоединения инфекций дыхательных путей [61, 62]. Доказано, что терапия МАТ, эффективная для лечения псориаза и псориатического артрита, может влиять на бронхолегочную систему [63].

Бронхиальная астма, по-видимому, является подтвержденным, но редким побочным эффектом блокады TNF- $\alpha$  [64]. Более того, вещества с анти-TNF- $\alpha$ -эффектом вызывают обострения астмы, бронхоспазм или



хрипы, хотя большинство из этих симптомов связаны с развитием аллергической реакции (анафилаксии) на препарат, а не его прямым иммунотропным действием. Это следствие того, что после введения медикамента, блокирующего TNF- $\alpha$ , реакция Th1 подавляется, что приводит к клинической реализации Th2-пути в виде астмы [65]. Проявления бронхиальной астмы не наблюдалось при использовании других биологических препаратов. В прошлом терапия анти-TNF- $\alpha$  рассматривалась как фактор, вызывающая легочный фиброз. Недавние исследования показали, что она не увеличивает риск возникновения интерстициальных заболеваний легких [66].

Для лечения псориаза применяются МАТ, направленные на снижение активности IL-17: секукинумаб и иксекизумаб, которые напрямую блокируют цитокин, а также бродалумаб, блокирующий рецепторы к нему [66]. Данные об отрицательном влиянии препаратов анти-IL-17 на функцию легких отсутствуют. Напротив, терапия, нейтрализующую IL-17, можно использовать для лечения ряда заболеваний легких, таких как бронхиальная астма, ХОБЛ и, возможно, фиброз [67]. Предполагается, что вышеуказанные препараты могут оказаться эффективными при лечении эндотипов бронхиальной астмы с преобладанием Th17 иммунного ответа [68]. Аналогичным образом, это справедливо для ХОБЛ и интерстициальных заболеваний легких, так как повышенные уровни IL-17 коррелируют с прогрессированием данных патологий [69, 70].

#### Заключение

Представленные данные показывают невысокий процент коморбидности патологии бронхолегочной системы с псориазом – от 1,5% до 4,7% в исследуемой когорте взрослых больных, проживающих в определенных регионах. Частота такого сочетания зависит от

течения заболевания, метода и длительности лечения, представлена различной нозологией, преимущественно бронхиальной астмой, ХОБЛ, хроническими бронхитами, интерстициальными нарушениями легких. Проанализированные работы свидетельствуют об общих механизмах воспаления, а также об экспрессии определенных генов иммунной системы, влиянии эпигенетических, медико-социальных факторов, действии специализированной терапии. В группах наблюдаемых пациентов находилось преимущественно взрослое население, значительно меньше информации найдено по детскому периоду, однако частота встречаемости сочетания псориаза и заболеваний дыхательной системы у них более высокая – до 15,7%. Дальнейшее углубленное изучение некоторых патогенетических аспектов сочетания псориаза и бронхолегочных заболеваний, особенно у детей, с выявлением факторов риска (в том числе генетических) и биомаркеров воспалительных процессов, будет способствовать поиску новых персонализированных диагностических, прогностических и профилактических методов улучшения состояния здоровья пациентов на различных стадиях онтогенеза, купируя клинические проявления заболеваний на ранних этапах, повышая качество жизни и минимизируя осложнения терапии.

#### 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. Клинические рекомендации. Псориаз. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2023. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2)
2. Skayem C., Taieb C., Halioua B., Baissac C., Saint Aroman M. Epidemiology of psoriasis: a worldwide global study // Acta Derm. Venereol. 2025. Vol.105. Article number:adv42945. <https://doi.org/10.2340/actadv.v105.42945>
3. Гришко Т.Н., Опарин Р.Б., Бассе Ф.Б., Труфанова Е.Ю., Мордовцев В.Н. Псориаз у детей // Вестник дерматологии и венерологии. 2005. №1. С.59. EDN: ILFWFX.
4. Murzina E. Pediatric psoriasis: clinical features and course // OAJBS. 2020. Vol.1, №5. P.207–209. <https://doi.org/10.38125/OAJBS.000147>
5. Агафонова Ю.В., Симонова Д.Л., Симонов С.Н. Оценка качества жизни детей, страдающих псориазом // Медицина и физическая культура: наука и практика. 2021. Т.3, №4. С.41–48. [https://doi.org/10.20310/2658-7688-2021-3-4\(12\)-41-48](https://doi.org/10.20310/2658-7688-2021-3-4(12)-41-48)
6. Augustin M., Glaeske G., Radtke M.A., Christophers E., Reich K., Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children // Br. J. Dermatol. 2010. Vol.162, №3. P.633–636. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x>
7. Daudén E., Castañeda S., Suárez C., García-Campayo J., Blasco A.J., Aguilar M.D., Ferrándiz C., Puig L., Sánchez-Carazo J.L. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013. Vol.27, №11. P.1387–1404. <https://doi.org/10.1111/jdv.12024>
8. Salihbegovic E.M., Hadzigrabic N., Suljagic E., Kurtalic N., Hadzic J., Zejcirovic A., Bijedic M., Handanagic A. Psoriasis and dyslipidemia // Mater. Sociomed. 2015. Vol.27, №1. P.15–17. <https://doi.org/10.5455/msm.2014.27.15-17>
9. Osigwe P.C., Agomoh C.E., Osigwe I.S. The association between psoriasis and atherosclerotic cardiovascular disease:



a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Cureus*. 2024. Vol.16, №6. Article number:e63379. <https://doi.org/10.7759/cureus.63379>

10. Coto-Segura P., Eiris-Salvado N., González-Lara L., Queiro-Silva R., Martinez-Cambor P., Maldonado-Seral C., García-García B., Palacios-García L., Gomez-Bernal S., Santos-Juanes J. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Dermatol.* 2013. Vol.169, №4. P.783–793. <https://doi.org/10.1111/bjd.12473>

11. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Nutr. Diabetes*. 2012. Vol.2, №12. Article number:e54. <https://doi.org/10.1038/nutd.2012.26>

12. Fu Y., Lee C.-H., Chi C.-C. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol.* 2018. Vol.154, №12. P.1417–1423. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3631>

13. Jing X., Zhuyuan W., Aijun C., Jianxia X., Kun H., Ping W. Association of psoriasis with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis // *Front. Med.* 2023. Vol.10. Article number:1175477. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1175477>

14. Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis prevalence among adults in the United States // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol.70, №3. P.512–516. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.013>

15. Tanimura K., Nouraie S. M., Chandra D., Nyunoya T. Pulmonary comorbidities in psoriasis are associated with a high risk of respiratory failure // *J. Int. Med. Res.* 2023. Vol.51, №6. Article number:3000605231182881. <https://doi.org/10.1177/03000605231182881>

16. Ishikawa G., Dua S., Mathur A., Acquah S.O., Salvatore M., Beasley M.B., Padilla M.L. Concomitant interstitial lung disease with psoriasis // *Can. Respir. J.* 2019. Vol.2019. Article number:5919304. <https://doi.org/10.1155/2019/5919304>

17. Козлов В.К., Лебедев О.А., Морозова Н.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Гандуров С.Г., Евсеева Г.П., Сунпрун 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>

18. Файрушина И.Ф., Кириллова Э.Р., Мухаметшина Э.И., Абдулганиева Д.И. Разнообразие коморбидной патологии у пациентов с псориатическим артритом молодого и среднего возраста // *Вестник современной клинической медицины*. 2021. Т.14, №1. С.47–52. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(1\).47-52](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(1).47-52)

19. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра) // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022. Т.98, №2. С.33–41. <https://doi.org/10.25208/vdv1268>

20. Mleczek M., Gerkowicz A., Krasowska D. Chronic inflammation as the underlying mechanism of the development of lung diseases in psoriasis: a systematic review // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol.23, №3. Article number:1767. <https://doi.org/10.3390/ijms23031767>

21. Адаскевич В.П., Катина М.А. Клинические особенности псориаза у детей и подростков // *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018. №2. С.83–88. [https://doi.org/10.26442/2413-8460\\_2018.2.83-88](https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.2.83-88)

22. Galili E., Barzilai A., Twig G., Caspi T., Daniely D., Shreberk-Hassidim R., Astman N. Allergic rhinitis and asthma among adolescents with psoriasis: a population-based cross-sectional study // *Acta Derm. Venereol.* 2020. Vol.100, №10. Article number:adv00133. <https://doi.org/10.2340/00015555-3485>

23. Ziyab A.H., Ali Y., Zein D., Al-Kandari M., Holloway J.W., Karmaus W. Association of psoriasis with allergic multimorbidity of asthma, rhinitis, and eczema among adolescents: a cross-sectional study // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024. Vol.20, №1. Article number:41. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00907-6>

24. Клинические рекомендации. Хронический бронхит. М.: Российское респираторное общество, 2024. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/655\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/655_2)

25. Коновалов К.М., Баранов А.А., Лапкина Н.А., Абайтова Н.Е., Борисова О.Л. Оценка активности иммуновоспалительного процесса при ревматоидном артрите – клинические индексы и лабораторные маркеры: влияние инфекции COVID-19 // *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2025. Т.3, №1. С.49–58. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0081>

26. Mateu-Arrom L., Puig L. Genetic and epigenetic mechanisms of psoriasis // *Genes (Basel)*. 2023. Vol.14, №8. Article number:1619. <https://doi.org/10.3390/genes14081619>

27. Махмудова М. А. Эпигенетические механизмы в патогенезе аутоиммунных заболеваний // *Экономика и социум*. 2025. №3(130-2). С.618–620.

28. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. Vol.26, №S2. P.3–11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x>

29. Akbarzadeh R., Humrich J.Y., Nemeth T., Amber K.T. Editorial: Innate immune dysregulation: a driving force of autoimmunity and chronic inflammation // *Front. Immunol.* 2025. Vol.16. Article number:1632416. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1632416>



30. Sanchez A.P.G. Better understanding the immunopathogenesis of psoriasis // Clin. Res. Dermatol. Open Access. 2017. Vol.4, №1. P.1–2. <http://dx.doi.org/10.15226/2378-1726/4/1/00151>
31. Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies // J. Allergy Clin. Immunol. 2017. Vol.140, №3. P.645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.010>
32. Hawkes J.E., Yan B.Y., Chan T.C., Krueger J.G. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis // J. Immunol. 2018. Vol.201, №6. P.1605–1613. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800013>
33. Grän F., Kerstan A., Serfling E., Goebeler M., Muhammad K. Current developments in the immunology of psoriasis // Yale J. Biol. Med. 2020. Vol. 93, №1. P. 97–110.
34. von Stebut E., Boehncke W.H., Ghoreschi K., Gori T., Kaya Z., Thaci D. IL-17A in psoriasis and beyond: cardiovascular and metabolic implications // Front. Immunol. 2019. Vol.10. P.1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01686>
35. Krueger J.G., Brunner P.M. Interleukin-17 alters the biology of many cell types involved in the genesis of psoriasis, systemic inflammation, and associated comorbidities // Exp. Dermatol. 2017. Vol.27, №2. P.115–123. <https://doi.org/10.1111/exd.13467>
36. Matozzi C., Salvi M., D'Epiro S., Giancristoforo S., Macaluso L., Luci C. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature // Dermatology. 2013. Vol.227, №2. P.134–145. <https://doi.org/10.1159/000353398>
37. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2018. Vol.55, №3. P.379–390. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3>
38. Lin A.M., Rubin C.J., Khandpur R., Wang J.Y., Riblett M., Yalavarthi S., Villanueva E.C. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis // J. Immunol. 2011. Vol.187, №1. P.490–500. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100123>
39. Benezeder T., Wolf P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease) // Semin. Immunopathol. 2019. Vol.41, №6. P.633–644. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00766-z>
40. Diani M., Altomare G., Reali E. T helper cell subsets in clinical manifestations of psoriasis // J. Immunol. Res. 2016. Vol.2016. Article number:7692024. <https://doi.org/10.1155/2016/7692024>
41. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity // Trends Immunol. 2017. Vol.38, №12. P.942–954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>
42. Urbanowicz R.A., Lamb J.R., Todd I., Corne J.M., Fairclough L.C. Enhanced effector function of cytotoxic cells in the induced sputum of COPD patients // Respir. Res. 2010. Vol.11. Article number:76. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-76>
43. Di Stefano A., Caramori G., Gnemmi I., Contoli M., Vicari C., Capelli A., Magno F., D'Anna S.E., Zanini A., Brun P. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients // Clin. Exp. Immunol. 2009. Vol.157, №2. P.316–324. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03965.x>
44. Facco M., Cabrelle A., Teramo A., Olivieri V., Gnoato M., Teolato S., Ave E., Gattazzo C., Fadini G.P., Calabrese F. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder // Thorax. 2011. Vol.66, №2. P.144–150. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.140319>
45. Molet S., Hamid Q., Davoine F., Nutku E., Taha R., Pagé N., Olivenstein R., Elias J., Chakir J. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. Vol.108, №3. P.430–438. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117929>
46. Hellermann G.R., Nagy S.B., Kong X., Lockey R.F., Mohapatra S.S. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells // Respir. Res. 2002. Vol.3. Article number:22. <https://doi.org/10.1186/r166>
47. Ma W.-J., Sun Y.-H., Jiang J.-X., Dong X.-W., Zhou J.-Y., Xie Q.-M. Epoxyeicosatrienoic acids attenuate cigarette smoke extract-induced interleukin-8 production in bronchial epithelial cells // Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids. 2015. Vol.94. P.13–19. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.11.005>
48. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. Vol.153, №1. P.530–534. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.153.2.8564092>
49. Elder J.T. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis // Genes Immun. 2009. Vol.10, №3. P.201–209. <https://doi.org/10.1038/gene.2009.11>
50. Weidinger S., Willis-Owen S.A.G., Kamatani Y., Baurecht H., Morar N., Liang L., Edser P., Street T., Rodriguez E., O'Regan G.M. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis // Hum. Mol. Genet. 2013. Vol.22, №23. P.4841–4856. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt317>
51. Kere J. Mapping and identifying genes for asthma and psoriasis // Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci. 2005. Vol.360, №1460. P.1551–1561. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1684>
52. Tanimura K., Aldrich M.C., Jaworski J., Xing J., Okawa S., Chandra D., Nouraei S.M., Nyunoya T. Identifying a genetic link between lung function and psoriasis // Ann. Hum. Genet. 2025. Vol.89, №2-3. P.89–95.



<https://doi.org/10.1111/ahg.12587>

53. Östling J., van Geest M., Schofield J.P.R., Jevnikar Z., Wilson S., Ward J., Lutter R., Shaw D.E., Bakke P.S., Caruso M. IL-17-high asthma with features of a psoriasis immunophenotype // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.144, №5. P.1198–1213. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.027>

54. Hollox E.J., Huffmeier U., Zeeuwen P.L.J.M., Palla R., Lascorz J., Rodijk-Olthuis D., van de Kerkhof P.C.M., Traupe H., de Jongh G., den Heijer M. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number // *Nat. Genet.* 2008. Vol.40, №1. P.23–25. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.48>

55. Janssens W., Nuytten H., Dupont L.J., Van Eldere J., Vermeire S., Lambrechts D., Nackaerts K., Decramer M., Cassiman J.-J., Cuppens H. Genomic copy number determines functional expression of  $\beta$ -defensin 2 in airway epithelial cells and associates with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol.182, №2. P.163–169. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0767OC>

56. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C., Ding J., Stuart P.E., Goldgar D., Gudjonsson J.E., Li Y., Tejasvi T., Feng B.-J. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- $\kappa$ B pathways // *Nat. Genet.* 2009. Vol.41, №2. P.199–204. <https://doi.org/10.1038/ng.311>

57. Kim H.S., Choi D., Lim L.L., Allada G., Smith J.R., Austin C.R., Doyle T.M., Goodwin K.A., Rosenbaum J.T., Martin T.M. Association of interleukin 23 receptor gene with sarcoidosis // *Dis. Markers.* 2011. Vol.31, №1. P.17–24. <https://doi.org/10.1155/2011/185106>

58. Lateef O., Shakoor N., Balk R.A. Methotrexate pulmonary toxicity // *Expert Opin. Drug Saf.* 2005. Vol.4, №4. P.723–730. <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.723>

59. Hünür M., Ögüt T.S., Çelik E., Erbasan F., Dilbil M., Nokay M. Lung involvement in patients with psoriatic arthritis // *Arch. Rheumatol.* 2024. Vol.39, №4. P.631–640. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2024.10537>

60. Nadarajan P., Fabre A., Kelly E. Sulfasalazine: a rare cause of acute eosinophilic pneumonia // *Respir. Med. Case Rep.* 2016. Vol.18. P.35–36. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2016.03.006>

61. Kamata M., Tada Y. Efficacy and safety of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis and their impact on comorbidities: a literature review // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, №5. Article number:1690. <https://doi.org/10.3390/ijms21051690>

62. Yiu Z.Z.N., Smith C.H., Ashcroft D.M., Lunt M., Walton S., Murphy R., Reynolds N.J., Ormerod A.D., Griffiths C.E.M., Warren R.B. Risk of serious infection in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR) // *J. Investig. Dermatol.* 2018. Vol.138, №3. P.534–541. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.005>

63. Goujdami N., Haij K., Ezzine J., Lairani F., Nacir O., Ait Errami A., Oubaha S., Samlani Z., Krati K. Asthma development under adalimumab therapy: a clinical case analysis // *SAS J. Med.* 2024. Vol.10, №10. P.1043–1045. <https://doi.org/10.36347/sasjm.2024.v10i10.008>

64. Eren Dagli C., Akgedik R., Yildirim B.B., Gunaydin R. Adalimumab and etanercept induced asthma // *Eur. Respir. J.* 2015. Vol.46. Article number:650. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA650>

65. Herrinton L.J., Harrold L.R., Liu L., Raebel M.A., Taharka A., Winthrop K.L., Solomon D.H., Curtis J.R., Lewis J.D., Saag K.G. Association between anti-TNF- $\alpha$  therapy and interstitial lung disease // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013. Vol.22, №4. P.394–402. <https://doi.org/10.1002/pds.3409>

66. Campa M., Mansouri B., Warren R., Menter A. A review of biologic therapies targeting IL-23 and IL-17 for use in moderate-to-severe plaque psoriasis // *Dermatol. Ther.* 2016. Vol.6, №1. P.1–12. <https://doi.org/10.1007/s13555-015-0092-3>

67. Durham A.L., Caramori G., Chung K.F., Adcock I.M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease // *Transl. Res.* 2016. Vol.167, №1. P.192–203. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.08.004>

68. Choy D.F., Hart K.M., Borthwick L.A., Shikotra A., Nagarkar D.R., Siddiqui S., Jia G., Ohri C.M., Doran E., Vannella K.M. Th2 and Th17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol.7, №301. Article number:301ra129. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3142>

69. Bhavani S., Tsai C.-L., Perusich S., Hesselbacher S., Coxson H., Pandit L., Corry D.B., Kheradmand F. Clinical and immunological factors in emphysema progression. Five-year prospective longitudinal exacerbation study of chronic obstructive pulmonary disease (LES-COPD) // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. Vol.192, №10. P.1171–1178. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0736OC>

70. Wilson M.S., Madala S.K., Ramalingam T.R., Gochuico B.R., Rosas I.O., Cheever A.W., Wynn T.A. Bleomycin and IL-1 $\beta$ -mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent // *J. Exp. Med.* 2010. Vol.207, №3. P.535–552. <https://doi.org/10.1084/jem.20092121>

## REFERENCES

1. [Clinical recommendations. Psoriasis]. Moscow: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya "Rossiyskoye obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov"; 2023 (in Russian). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/234_2)



2. Skayem C., Taieb C., Halioua B., Baissac C., Saint Aroman M. Epidemiology of psoriasis: a worldwide global study. *Acta Derm. Venereol.* 2025; 105:adv42945. <https://doi.org/10.2340/actadv.v105.42945>
3. Grishko T.N., Oparin R.B., Basse F.B., Trufanova E.Yu., Mordovtsev V.N. [Psoriasis in children]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2005; 1:59 (in Russian).
4. Murzina E. Pediatric psoriasis: clinical features and course. *OAJBS* 2020; 1(5):207–209. <https://doi.org/10.38125/OAJBS.000147>
5. Agafonova Yu.V., Simonova D.L., Simonov S.N. [Quality of life assessment among children with psoriasis]. *Meditsina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika = Medicine and physical education: science and practice* 2021; 3(4):41–48 (in Russian). [https://doi.org/10.20310/2658-7688-2021-3-4\(12\)-41-48](https://doi.org/10.20310/2658-7688-2021-3-4(12)-41-48)
6. Augustin M., Glaeske G., Radtke M.A., Christophers E., Reich K., Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162(3):633–636. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x>
7. Daudén E., Castañeda S., Suárez C., García-Campayo J., Blasco A.J., Aguilar M.D., Ferrándiz C., Puig L., Sánchez-Carazo J.L. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27(11):1387–1404. <https://doi.org/10.1111/jdv.12024>
8. Salihbegovic E.M., Hadzigraphic N., Suljagic E., Kurtalic N., Hadzic J., Zejcirovic A., Bijedic M., Handanagic A. Psoriasis and dyslipidemia. *Mater. Sociomed.* 2015; 27(1):15–17. <https://doi.org/10.5455/msm.2014.27.15-17>
9. Osigwe P.C., Agomoh C.E., Osigwe I.S. The association between psoriasis and atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cureus* 2024; 16(6):e63379. <https://doi.org/10.7759/cureus.63379>
10. Coto-Segura P., Eiris-Salvado N., González-Lara L., Queiro-Silva R., Martinez-Cambor P., Maldonado-Seral C., García-García B., Palacios-García L., Gomez-Bernal S., Santos-Juanes J. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2013; 169(4):783–793. <https://doi.org/10.1111/bjd.12473>
11. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. The association between psoriasis and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr. Diabetes* 2012; 2(12):e54. <https://doi.org/10.1038/nutd.2012.26>
12. Fu Y., Lee C.-H., Chi C.-C. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(12):1417–1423. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3631>
13. Jing X., Zhuyuan W., Aijun C., Jianxia X., Kun H., Ping W. Association of psoriasis with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med.* 2023; 10:1175477. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1175477>
14. Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70(3):512–516. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.013>
15. Tanimura K., Nouraie S.M., Chandra D., Nyunoya T. Pulmonary comorbidities in psoriasis are associated with a high risk of respiratory failure. *J. Int. Med. Res.* 2023; 51(6):3000605231182881 <https://doi.org/10.1177/03000605231182881>
16. Ishikawa G., Dua S., Mathur A., Acquah S.O., Salvatore M., Beasley M.B., Padilla M.L. Concomitant interstitial lung disease with psoriasis. *Can. Respir. J.* 2019; 2019:5919304. <https://doi.org/10.1155/2019/5919304>
17. Kozlov V.K., Lebedko 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 occurring 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>
18. Fayrushina I.F., Kirillova E.R., Mukhametshina E.I., Abduganieva D.I. [Diversity of comorbid pathology in patients with psoriatic arthritis of young and middle age]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2021; 14(1):47–52 (in Russian). [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(1\).47-52](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(1).47-52)
19. Kubanov A.A., Bogdanova E.V. [Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation (according to the registry data)]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii* 2022; 98(2):33–41 (in Russian). <https://doi.org/10.25208/vdv1268>
20. Mleczko M., Gerkowicz A., Krasowska D. Chronic inflammation as the underlying mechanism of the development of lung diseases in psoriasis: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(3):1767. <https://doi.org/10.3390/ijms23031767>
21. Adaskevich V.P., Katina M.A. [Clinical peculiarities of psoriasis in children and adolescents]. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum* 2018; 2:83–88 (in Russian). [https://doi.org/10.26442/2413-8460\\_2018.2.83-88](https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.2.83-88)
22. Galili E., Barzilai A., Twig G., Caspi T., Daniely D., Shreberk-Hassidim R., Astman N. Allergic rhinitis and asthma among adolescents with psoriasis: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm. Venereol.* 2020; 100(10):adv00133. <https://doi.org/10.2340/00015555-3485>
23. Ziyab A.H., Ali Y., Zein D., Al-Kandari M., Holloway J.W., Karmaus W. Association of psoriasis with allergic multimorbidity of asthma, rhinitis, and eczema among adolescents: a cross-sectional study. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2024; 20(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00907-6>
24. [Clinical guidelines. Chronic bronchitis]. Moscow: Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo; 2024 (in Russian).



Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/655\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/655_2)

25. Konovalov K.M., Baranov A.A., Lapkina N.A., Abaitova N.E., Borisova O.L. [Clinical indices and laboratory markers for evaluating the immune-mediated inflammation in rheumatoid arthritis: the impact of COVID-19]. *Pacientoorientirovannaya medicina i farmaciya = Patient-oriented medicine and pharmacy* 2025; 3(1):49–58 (in Russian). <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0081>
26. Mateu-Arrom L., Puig L. Genetic and epigenetic mechanisms of psoriasis. *Genes (Basel)* 2023; 14:1619. <https://doi.org/10.3390/genes14081619>
27. Makhmudova M.A. [Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of autoimmune diseases]. *Ekonomika i sotsium* 2025; 3(130-2):618–620 (in Russian).
28. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26(Suppl.2):3–11. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x>
29. Akbarzadeh R., Humrich J.Y., Nemeth T., Amber K.T. Editorial: Innate immune dysregulation: a driving force of autoimmunity and chronic inflammation. *Front. Immunol.* 2025; 16:1632416. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1632416>
30. Sanchez A.P.G. Better understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Clin. Res. Dermatol. Open Access* 2017; 4(1):1–2. <http://dx.doi.org/10.15226/2378-1726/4/1/00151>
31. Hawkes J.E., Chan T.C., Krueger J.G. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140(3):645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.010>
32. Hawkes J.E., Yan B.Y., Chan T.C., Krueger J.G. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J. Immunol.* 2018; 201(6):1605–1613. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800013>
33. Grän F., Kerstan A., Serfling E., Goebeler M., Muhammad K. Current developments in the immunology of psoriasis. *Yale J. Biol. Med.* 2020; 93(1):97–110.
34. von Stebut E., Boehncke W.H., Ghoreschi K., Gori T., Kaya Z., Thaci D. IL-17A in psoriasis and beyond: cardiovascular and metabolic implications. *Front. Immunol.* 2019; 10:1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01686>
35. Krueger J.G., Brunner P.M. Interleukin-17 alters the biology of many cell types involved in the genesis of psoriasis, systemic inflammation, and associated comorbidities. *Exp. Dermatol.* 2017; 27(1):115–123. <https://doi.org/10.1111/exd.13467>
36. Matozzi C., Salvi M., D'Epiro S., Giancristoforo S., Macaluso L., Luci C. Importance of regulatory T cells in the pathogenesis of psoriasis: review of the literature. *Dermatology* 2013; 227(2):134–145. <https://doi.org/10.1159/000353398>
37. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 55(3):379–390. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3>
38. Lin A.M., Rubin C.J., Khandpur R., Wang J.Y., Riblett M., Yalavarthi S., Villanueva E.C. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J. Immunol.* 2011; 187(1):490–500. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100123>
39. Benezeder T., Wolf P. Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). *Semin. Immunopathol.* 2019; 41(6):633–644. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00766-z>
40. Diani M., Altomare G., Reali E. T helper cell subsets in clinical manifestations of psoriasis. *J. Immunol. Res.* 2016; 2016:7692024. <https://doi.org/10.1155/2016/7692024>
41. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol.* 2017; 38(12): 942–954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>
42. Urbanowicz R.A., Lamb J.R., Todd I., Corne J.M., Fairclough L.C. Enhanced effector function of cytotoxic cells in the induced sputum of COPD patients. *Respir. Res.* 2010; 11:76. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-76>
43. Di Stefano A., Caramori G., Gnemmi I., Contoli M., Vicari C., Capelli A., Magno F., D'Anna S.E., Zanini A., Brun P. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 157(2):316–324. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03965.x>
44. Facco M., Cabrelle A., Teramo A., Olivieri V., Gnoato M., Teolato S., Ave E., Gattazzo C., Fadini G.P., Calabrese F. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. *Thorax* 2011; 66(2):144–150. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.140319>
45. Molet S., Hamid Q., Davoine F., Nutku E., Taha R., Pagé N., Olivenstein R., Elias J., Chakir J. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108(3):430–438. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.117929>
46. Hellermann G.R., Nagy S.B., Kong X., Lockey R.F., Mohapatra S.S. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir. Res.* 2002; 3:22. <https://doi.org/10.1186/rr166>
47. Ma W.-J., Sun Y.-H., Jiang J.-X., Dong X.-W., Zhou J.-Y., Xie Q.-M. Epoxyeicosatrienoic acids attenuate cigarette smoke extract-induced interleukin-8 production in bronchial epithelial cells. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids* 2015; 94:13–19. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.11.005>
48. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*



1996; 153(1):530–534. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.2.8564092>

49. Elder J.T. Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis. *Genes Immun.* 2009; 10(3): 201–209. <https://doi.org/10.1038/gene.2009.11>

50. Weidinger S., Willis-Owen S.A.G., Kamatani Y., Baurecht H., Morar N., Liang L., Edser P., Street T., Rodriguez E., O'Regan G.M. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22(23): 4841–4856. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt317>

51. Kere J. Mapping and identifying genes for asthma and psoriasis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.* 2005; 360(1460):1551–1561. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1684>

52. Tanimura K., Aldrich M.C., Jaworski J., Xing J., Okawa S., Chandra D., Nouraie S.M., Nyunoya T. Identifying a genetic link between lung function and psoriasis. *Ann. Hum. Genet.* 2025; 89(2-3):89–95. <https://doi.org/10.1111/ahg.12587>

53. Östling J., van Geest M., Schofield J.P.R., Jevnikar Z., Wilson S., Ward J., Lutter R., Shaw D.E., Bakke P.S., Caruso M. IL-17-high asthma with features of a psoriasis immunophenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144(5): 1198–1213. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.027>

54. Hollox E.J., Huffmeier U., Zeeuwen P.L.J.M., Palla R., Lascorz J., Rodijk-Olthuis D., van de Kerkhof P.C.M., Traupe H., de Jongh G., den Heijer M. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat. Genet.* 2008; 40(1):23–25. <https://doi.org/10.1038/ng.2007.48>

55. Janssens W., Nuytten H., Dupont L.J., Van Eldere J., Vermeire S., Lambrechts D., Nackaerts K., Decramer M., Cassiman J.-J., Cuppens H. Genomic copy number determines functional expression of  $\beta$ -defensin 2 in airway epithelial cells and associates with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182(2):163–169. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0767OC>

56. Nair R.P., Duffin K.C., Helms C., Ding J., Stuart P.E., Goldgar D., Gudjonsson J.E., Li Y., Tejasvi T., Feng B.-J. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- $\kappa$ B pathways. *Nat. Genet.* 2009; 41(2):199–204. <https://doi.org/10.1038/ng.311>

57. Kim H.S., Choi D., Lim L.L., Allada G., Smith J.R., Austin C.R., Doyle T.M., Goodwin K.A., Rosenbaum J.T., Martin T.M. Association of interleukin 23 receptor gene with sarcoidosis. *Dis. Markers* 2011; 31(1):17–24. <https://doi.org/10.1155/2011/185106>

58. Lateef O., Shakoob N., Balk R.A. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4(4):723–730. <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.723>

59. Hünür M., Ögüt T.S., Çelik E., Erbasan F., Dilbil M., Nokay M. Lung involvement in patients with psoriatic arthritis. *Arch. Rheumatol.* 2024; 39(4):631–640. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2024.10537>

60. Nadarajan P., Fabre A., Kelly E. Sulfasalazine: a rare cause of acute eosinophilic pneumonia. *Respir. Med. Case Rep.* 2016; 18:35–36. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2016.03.006>

61. Kamata M., Tada Y. Efficacy and safety of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis and their impact on comorbidities: a literature review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(5):1690. <https://doi.org/10.3390/ijms21051690>

62. Yiu Z.Z.N., Smith C.H., Ashcroft D.M., Lunt M., Walton S., Murphy R., Reynolds N.J., Ormerod A.D., Griffiths C.E.M., Warren R.B. Risk of serious infection in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J. Investig. Dermatol.* 2018; 138(3):534–541. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.005>

63. Goujdami N., Haij K., Ezzine J., Lairani F., Nacir O., Ait Errami A., Oubaha S., Samlani Z., Krati K. Asthma development under adalimumab therapy: a clinical case analysis. *SAS J. Med.* 2024; 10(10):1043–1045. <https://doi.org/10.36347/sasjm.2024.v10i10.008>

64. Eren Dagli C., Akgedik R., Yildirim B.B., Gunaydin R. Adalimumab and etanercept induced asthma. *Eur. Respir. J.* 2015; 46:650. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA650>

65. Herrinton L.J., Harrold L.R., Liu L., Raebel M.A., Taharka A., Winthrop K.L., Solomon D.H., Curtis J.R., Lewis J.D., Saag K.G. Association between anti-TNF- $\alpha$  therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013; 22(4):394–402. <https://doi.org/10.1002/pds.3409>

66. Campa M., Mansouri B., Warren R., Menter A. A review of biologic therapies targeting il-23 and il-17 for use in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatol. Ther.* 2016; 6(1):1–12. <https://doi.org/10.1007/s13555-015-0092-3>

67. Durham A.L., Caramori G., Chung K.F., Adcock I.M. Targeted anti-inflammatory therapeutics in asthma and chronic obstructive lung disease. *Transl. Res.* 2016; 167(1):192–203. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.08.004>

68. Choy D.F., Hart K.M., Borthwick L.A., Shikotra A., Nagarkar D.R., Siddiqui S., Jia G., Ohri C.M., Doran E., Vannella K.M. Th2 and Th17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7(301):301ra129. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3142>

69. Bhavani S., Tsai C.-L., Perusich S., Hesselbacher S., Coxson H., Pandit L., Corry D.B., Kheradmand F. Clinical and immunological factors in emphysema progression. Five-year prospective longitudinal exacerbation study of chronic obstructive pulmonary disease (LES-COPD). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192(10):1171–1178. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0736OC>



70. Wilson M.S., Madala S.K., Ramalingam T.R., Gochuico B.R., Rosas I.O., Cheever A.W., Wynn T.A. Bleomycin and IL-1beta-mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J. Exp. Med.* 2010; 207(3):535–552. <https://doi.org/10.1084/jem.20092121>

---

**Информация об авторах:**

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

**Мария Игоревна Макеева**, зав. дерматовенерологическим отделением, врач дерматовенеролог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевой кожно-венерологический диспансер» министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: mariababkova@gmail.com

**Author information:**

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

**Mariya I. Makeeva**, Head of the Dermatovenereology Department, Dermatovenereologist, Regional State Budgetary Healthcare Institution "Regional Dermatovenereologic Dispensary" of the Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Krai; e-mail: mariababkova@gmail.com

---

Поступила 09.07.2025  
Принята к печати 30.10.2025

Received July 09, 2025  
Accepted October 30, 2025

---





**ПИРОГОВ**  
**АЛЕКСЕЙ**  
**БОРИСОВИЧ**

**(к 90-летию со дня  
рождения)**

**В октябре 2025 года свой юбилей отметил старейший сотрудник Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, кандидат медицинских наук, доцент Алексей Борисович Пирогов.**

Алексей Борисович Пирогов родился 30 октября 1935 года в городе Благовещенске. После окончания медицинского института в 1961 году работал в Амурской областной санитарно-эпидемической станции в Экимчане, а затем заведующим впервые созданным радиологическим отделением Амурского областного онкологического диспансера. Более 10 лет (с 1972 по 1985) занимал должность ассистента и заведующего курсом рентгенологии и радиологии Благовещенского медицинского института. В 1985 стал руководителем лаборатории радиационных и иммунологических методов исследования Института физиологии и патологии дыхания (ныне – Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания), последние годы успешно трудится старшим научным сотрудником лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы.

Алексей Борисович Пирогов – известный специалист в области изучения процессов адаптации организма человека к климатогеографическим условиям Дальнего Востока и Крайнего Севера, проблем нейроэндокринной регуляции дыхательной системы человека, иммуновоспалительных процессов при болезнях

органов дыхания. Он автор более 200 научных работ, 5 патентов на изобретения, 4 зарегистрированных баз данных, нескольких монографий и пособий для врачей.

Алексей Борисович внес крупный вклад в становление медицинской науки, здравоохранения и высшего образования в Амурской области. Первые этапы его научной деятельности касались различных аспектов диагностики заболеваний щитовидной железы в эндемических по зобу районах Амурской области. Однако основные достижения А.Б. Пирогова связаны с исследованием адаптационных механизмов нейроэндокринной регуляции органов дыхания при срочных и пролонгированных воздействиях внутренних и внешних средовых факторов в условиях Дальневосточного региона. Им установлены особенности клеточного воспаления и профиль цитокинов бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. А.Б. Пироговым определено влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой. Выявлены клеточные биомаркеры бронхиального воспаления в оценке достижения эффективности контроля у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

На основании полученных А.Б. Пироговым данных разработана модель прогнозирования формирования



феномена холодовой гиперреактивности бронхов при болезнях органов дыхания, дано патогенетическое обоснование эффективности режимов противовоспалительной терапии у подобной категории пациентов. Определена эффективность достижения контроля болезни у больных бронхиальной астмой с холодовой и/или осмотической гиперреактивностью дыхательных путей при базисной терапии различными комбинациями ингаляционных стероидов и длительно действующих бета-адреномиметиков.

Алексея Борисовича отличает огромное трудолюбие, высочайшая научная эрудиция и принципиальность, неизменное уважение к коллегам, поддержка

молодых ученых, доброта и интеллигентность.

Администрация и коллектив ДНЦ ФПД сердечно поздравляют Алексея Борисовича с Юбилеем – 90-летием со дня рождения и 40-летием работы в Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания, желают ему творческого долголетия, крепкого здоровья, заботы, внимания близких, благополучия и новых свершений!

*Редакция журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания» искренне присоединяется к этим поздравлениям.*

Подписано к печати 15.12.2025. Дата выхода из печати 24.12.2025. Дата выхода в свет: 24.12.2025. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 20,4. Тираж 100 экз. Учредитель и издатель журнала Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания". Адрес издателя: 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. Телефон (факс) 77-28-00. Главный редактор академик РАН В.П. Колосов. Ответственный за выпуск д.б.н. И.В. Довжикова. Свободная цена.