

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

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

# **БЮЛЛЕТЕНЬ**

## **ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ**

*Выпуск 99*

**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 2026

## Редакционный совет

- С.Н.Авдеев, академик РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)  
З.Р.Айсанов, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)  
М.В.Антонюк, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
А.А.Визель, д-р мед. наук, проф. (г. Казань)  
Б.И.Гельцер, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
И.В.Демко, д-р мед. наук, проф. (г. Красноярск)  
Г.П.Евсеева, д-р мед. наук (г. Хабаровск)  
К.В.Жмеренецкий, член-корр. РАН, д-р мед. наук, доц. (г. Хабаровск)  
Т.В.Заболотских, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)  
Г.Л.Игнатова, д-р мед. наук, проф. (г. Челябинск)  
М.Ю.Каменева, д-р мед. наук (г. Санкт-Петербург)  
В.К.Козлов, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)  
С.П.Крыжановский, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
О.А.Лебедько, д-р мед. наук, проф. (г. Хабаровск)  
Л.Г.Манаков, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)  
С.В.Нарышкина, д-р мед. наук, проф. (г. Благовещенск)  
В.А.Невзорова, д-р мед. наук, проф. (г. Владивосток)  
Т.П.Новгородцева, д-р биол. наук, проф. (г. Владивосток)  
В.И.Новосёлов, д-р биол. наук, проф. (г. Пуцуино)  
В.И.Павленко, д-р мед. наук, доц. (г. Благовещенск)  
С.К.Соодаева, д-р мед. наук, проф. (г. Москва)  
Т.М.Сооронбаев, д-р мед. наук, проф. (г. Бишкек, Кыргызстан)  
С.В.Супрун, д-р мед. наук (г. Хабаровск)  
В.И.Трофимов, д-р мед. наук, проф. (г. Санкт-Петербург)  
Н.Н.Цыбиков, д-р мед. наук, проф. (г. Чита)  
Б.А.Черняк, д-р мед. наук, проф. (г. Иркутск)  
С.Д.Чжоу, д-р мед. наук, проф. (г. Хайкоу, КНР)  
Я.Н.Шойхет, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф. (г. Барнаул)

### Адрес редакции:

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22  
Телефон (факс) – (8-4162) 77-28-07  
E-mail: [bulleten.fpd@mail.ru](mailto:bulleten.fpd@mail.ru); [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.ru)  
<https://cpd.elpub.ru/jour>

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

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

### Основан в 1998 году

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

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

Подписной индекс в объединенном каталоге «Роспечать» 18454.

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

# BULLETIN

## **PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF RESPIRATION**

*Issue 99*

**CHIEF EDITOR**

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

**ASSOCIATED EDITORS:**

I.A.Andrievskaya, PhD, DSc

T.A.Gvozdenko, MD, PhD, DSc

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

N.A.Ishutina, PhD, DSc

D.E.Naumov, MD, PhD

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

A.G.Prikhodko, MD, PhD, DSc

Blagoveshchensk 2026

## 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

## CONTENTS

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ORIGINAL RESEARCH

- Т.В.Сычѐва, Ю.М.Перельман.* Роль коморбидных состояний в изменениях сердечной деятельности у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких..... 8
- В.А.Беляева, Ф.С.Датиева, А.Х.Гагиев.* Исследование вариабельности сердечного ритма у пациентов пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких, находящихся на стационарном лечении в условиях среднегорья..... 20
- Е.Г.Кулик, В.И.Павленко, С.В.Нарышкина.* Отдаленные клинические исходы перенесенного COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (результаты трехлетнего наблюдения)..... 36
- Л.Ш.Дудченко, В.А.Белоглазов, И.А.Яцков, Г.Н.Андреева, Е.А.Соловьева, И.В.Шуляк.* Клиническое значение уровней эндотелина-1 и ангиотензина-2 у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от сроков поступления на восстановительное лечение..... 42
- Л.И.Жмаева, Е.Н.Серебрякова, С.В.Батуева, О.А.Шумакова, С.Н.Крюков.* Особенности структуры постинфекционного астенического синдрома и нейрокогнитивного статуса, ассоциированные с перенесенной коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей..... 55
- А.А.Скродерис, О.Г.Андросова, Н.В.Симонова, Д.Р.Аллазов.* К вопросу оптимизации фармакотерапии хронического аденоидита в сочетании с аллергическим ринитом у детей..... 68
- T.V.Sytcheva, J.M.Perelman.* Echocardiographic characteristics of cardiac performance in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of the disease
- V.A.Belyayeva, F.S.Datieva, A.Ch.Gagiev.* The study of heart rate variability in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing inpatient treatment in a mid-mountain environment
- E.G.Kulik, V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina.* Long-term clinical outcomes of COVID-19 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a three-year follow-up
- L.Sh.Dudchenko, V.A.Beloglazov, I.A.Yatskov, G.N.Andreeva, E.A.Solovyova, I.V.Shulyak.* Clinical significance of endothelin-1 and angiotensin-2 levels in patients with post-COVID syndrome according to the timing of rehabilitation therapy
- L.I.Zhmaeva, E.N.Serebryakova, S.V.Batueva, O.A.Shumakova, S.N.Kryukov.* Features of post-infectious asthenic syndrome and neurocognitive status associated with previous coronavirus infection (COVID-19) in children
- A.A.Skroderis, O.G.Androsova, N.V.Simonova, D.R.Allazov.* On optimizing pharmacotherapy of chronic adenoiditis combined with allergic rhinitis in children

- А.Г.Приходько, А.Б.Пирогов, Ю.М.Перельман.* Содержание Th2, Th1 и Th17 цитокинов у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести и контроля над заболеванием..... 76
- А.Г.Prikhodko, A.B.Pirogov, J.M.Perelman.* Levels of Th2, Th1, and Th17 cytokines in patients with asthma of varying severity and disease control
- Д.Е.Наумов, О.О.Некрасова, А.В.Конов, Д.А.Гассан, Е.Г.Шелудько, Ю.М.Перельман.* Анализ ассоциаций однонуклеотидных вариантов TAS2R31 с бронхиальной астмой, курением и клинико-функциональными характеристиками заболевания..... 86
- D.E.Naumov, O.O.Nekrasova, A.V.Konev, D.A.Gassan, E.G.Sheludko, J.M.Perelman.* Association analysis of TAS2R31 single-nucleotide variants with asthma, smoking, clinical and functional features of the disease
- А.С.Шульга.* Прогностическая модель развития острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста с COVID-19..... 96
- A.S. Shulga.* Prognostic model for acute myocardial infarction in young patients with COVID-19
- В.С.Боровицкий.* Лабораторные показатели крови в прогнозе длительности стационарного лечения при внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*..... 102
- V.S.Borovitsky.* Laboratory blood parameters as predictors of duration of inpatient treatment for community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*
- И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, К.С.Лязгиян, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко.* Прогностическое значение показателей TNFR1 и CD68 в оценке риска формирования плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19..... 111
- I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, K.S.Lyazgyan, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko.* Prognostic value of TNFR1 and CD68 markers in assessing the risk of placental insufficiency in pregnant women with COVID-19
- Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, Н.А.Ишутина, Д.А.Гассан, О.О.Некрасова, И.В.Довжикова.* Эхокардиографическая характеристика сердца у доношенных новорожденных от матерей, перенесших обострение бронхиальной астмы, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции в период беременности..... 119
- L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, N.A.Ishutina, D.A.Gassan, O.O.Nekrasova, I.V.Dovzhikova.* Echocardiographic characteristics of the heart in full-term newborns of mothers who experienced exacerbation of asthma associated with reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy

#### **НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ**

- С.С.Грашовень, Р.А.Жданова, А.С.Алексеенко, А.А.Пастухов, Т.Е.Тальченкова.* Редкий случай синдрома Линча: значение генетического тестирования в диагностике..... 127

#### **SELECTED REPORTS**

- S.S.Grashoven, R.A.Zhdanova, A.S.Alekseenko, A.A.Pastukhov, T.E.Talchenkova.* A rare case of Lynch syndrome: the role of genetic testing in diagnosis

## **ОБЗОРЫ**

- О.Ю.Кытикова, Т.П.Новгородцева, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко.* Анкириновый ионный канал и нейротрофический фактор мозга в патогенезе бронхиальной астмы: пути взаимодействия..... 134
- К.А.Сюникова, М.В.Антонюк, Н.С.Юбицкая.* Актуальные вопросы восстановительного лечения бронхиальной астмы у пожилых пациентов.... 150

## **REVIEWS**

- O.Yu.Kytikova, T.P.Novgorodtseva, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko.* Transient receptor potential ankyrin channel and brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of asthma: ways of interaction
- K.A.Syunikova, M.V.Antonyuk, N.S.Yubitskaya.* Topical issues in rehabilitation treatment of asthma in the elderly

УДК 616.24-008.811.6-036.12-036.65:616.12-008.3-073.96]616-06

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-8-19

## РОЛЬ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ В ИЗМЕНЕНИЯХ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБОСТРЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ 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. Введение.** Коморбидные состояния при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) могут существенно ухудшить качество жизни и прогноз, способствовать частым обострениям, и увеличивать риск госпитализации. **Цель.** Изучить влияние коморбидных состояний на сердечную деятельность у пациентов с обострением ХОБЛ. **Материалы и методы.** В исследование включены 103 пациентов с обострением ХОБЛ, распределенных в две группы. Первую группу составили 36 больных ХОБЛ без коморбидных состояний, вторую группу – 67 больных с коморбидным фоном. В контрольную группу включены 25 человек без ХОБЛ. Повторные исследования проведены через 3–6 и 9–12 месяцев. Функцию внешнего дыхания оценивали с помощью спирометрии форсированного выдоха до и после пробы с бронхолитиком, бодиплетизмографии, измерения диффузионной способности легких методом одиночного вдоха CO. В группах больных оценивали степень выраженности одышки по шкале mMRC и качество жизни по вопроснику CAT. В плазме крови определяли уровень NT-proBNP методом иммуноферментного анализа. Оценку структурно-функционального состояния сердца проводили посредством эхокардиографии секторальным датчиком 5 MSc с частотой 1,5–4,6 МГц с оценкой глобальной продольной деформацией желудочков с использованием спекл-трекинга. **Результаты.** В обеих группах больных при обострении ХОБЛ диагностированы изменения сердечной деятельности со снижением систолической и диастолической функций обоих желудочков, наиболее выраженные в группе больных ХОБЛ с коморбидными состояниями. По данным корреляционного анализа эти нарушения тесно связаны со степенью бронхиальной обструкции и нарушениями диффузионной способности легких, сопряжены с увеличением уровня NT-proBNP. У больных группы без коморбидного фона отмечалась частичная коррекция ряда эхокардиографических показателей через 3–6 месяцев после обострения. **Заключение.** Обострение ХОБЛ сопровождается значительными изменениями сердечной деятельности, степень выраженности которых существенно зависит от наличия коморбидных состояний. Результаты анализа подтверждают необходимость активного мониторинга сердечной деятельности у пациентов с ХОБЛ в качестве основы для разработки терапевтических стратегий, направленных на улучшение клинических исходов и снижение бремени коморбидных состояний.

*Ключевые слова:* ХОБЛ, обострение, коморбидные состояния, эхокардиография, NT-proBNP, диастолическая дисфункция, фракция выброса, легочная гипертензия.

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

T.V.Sytcheva, J.M.Perelman

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

### Контактная информация

Татьяна Васильевна Сычева, 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:

Сычева Т.В., Перельман Ю.М. Роль коморбидных состояний в изменениях сердечной деятельности у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.8–19. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-8-19

### For citation:

Sytcheva T.V., Perelman J.M. Echocardiographic characteristics of cardiac performance in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in the dynamics of the disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):8–19 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-8-19

**SUMMARY. Introduction.** Comorbid conditions in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can significantly worsen quality of life and prognosis, contribute to frequent exacerbations, and increase the risk of hospitalization. **Aim.** To study the effect of comorbid conditions on cardiac performance in patients with COPD exacerbation. **Materials and methods.** The study included 103 patients with COPD exacerbation, divided into two groups. The first group consisted of 36 patients without comorbid conditions, the second group – 67 patients with comorbidities. The control group included 25 persons without COPD. Repeated studies were conducted after 3–6 and 9–12 months. Lung function was assessed using spirometry before and after the bronchodilatory test, bodyplethysmography, and measuring the lung diffusion capacity using the CO single breath technique. The severity of dyspnea was assessed using the mMRC scale and quality of life using the CAT questionnaire. NT-proBNP levels were determined in blood plasma using immunochromatography. The structural and functional state of the heart was assessed using echocardiography with a 5 ms sector sensor at a frequency of 1.5–4.6 MHz with an assessment of global longitudinal strain of the ventricles using speckle tracking. **Results.** In both groups of patients during an exacerbation of COPD, we diagnosed changes in cardiac performance with a decrease in systolic and diastolic functions of both ventricles, which were most pronounced in the group of COPD patients with a comorbid background. According to the correlation analysis, these disorders are closely associated with the degree of bronchial obstruction and impaired diffusion lung capacity, associated with an increase in NT-proBNP levels. In the group without a comorbid background, partial correction of a number of echocardiographic indices was noted 3–6 months after the exacerbation. **Conclusion.** COPD exacerbations lead to significant changes in cardiac function, the severity of which significantly depends on the presence of comorbidity. The results of the analysis confirm the need for active cardiac monitoring in patients with COPD as a basis for improving clinical outcomes and reducing the burden of comorbid conditions.

*Key words:* COPD, exacerbation, comorbidity, echocardiography, heart failure, NT-proBNP, diastolic dysfunction, ejection fraction, pulmonary hypertension.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину [1, 2]. При этом обострения ХОБЛ нередко приводят к декомпенсации сопутствующих заболеваний. В свою очередь, сопутствующие заболевания, чаще всего сердечно-сосудистые, оказывают негативное влияние на ряд показателей при ХОБЛ, включая симптомы, физическую работоспособность, качество жизни и выживаемость [2]. Они значительно увеличивают риск обострения ХОБЛ, усложняют лечение и увеличивают бремя болезни для пациентов и системы здравоохранения [4].

Связь между кардиологическими заболеваниями и ХОБЛ представляет собой важную проблему современной медицины, поскольку эти заболевания широко распространены, имеют общие факторы риска и патогенетические механизмы [5]. По данным метаанализа наблюдательных исследований, вероятность сердечно-сосудистых событий значительно выше у пациентов с ХОБЛ по сравнению с пациентами без ХОБЛ, а риск ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной аритмии, сердечной недостаточности и заболеваний артериальной системы выше в два-пять раз [6]. С одной стороны, одной из основных причин развития как ХОБЛ, так и сердечно-сосудистых заболеваний является табакокурение [7, 8]. С другой стороны, гиперинфляция, воспаление, дисфункция эндотелия при

ХОБЛ приводят к развитию легочной гипертензии, легочного сердца, дисфункции правого (ПЖ) и левого (ЛЖ) желудочков сердца, тесно связанной со степенью обструкции дыхательных путей [1, 2].

Учитывая сходство таких симптомов как одышка, ортопноэ, ночной кашель, мышечная слабость и снижение толерантности к физической нагрузке, сердечная недостаточность при ХОБЛ часто остается нераспознанной, в связи с чем ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов остается актуальной. Особенностью клинических проявлений коморбидных состояний является то, что они связаны со степенью тяжести ХОБЛ: на ранних стадиях практически незаметны, а в более поздних трудно отличимы от основного заболевания, влияя на его прогноз и исход [9].

Эхокардиография (ЭхоКГ) остается незаменимым методом диагностики сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ. Несмотря на ограничения возможностей качественного изображения в связи с эмфиземой легких данный метод служит наиболее информативным неинвазивным инструментом визуализации структурных и функциональных изменений сердца.

Целью настоящей работы было исследование влияния коморбидных состояний на сердечную деятельность у пациентов с обострением ХОБЛ в динамике заболевания.

#### Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование. В клинике ДНЦ ФПД в годичной динамике были обследованы 103 пациента с обострением ХОБЛ. Из них 85 мужчин и 18 женщин европеоидной расы. Ме-

дианный возраст пациентов – 61,0[52,0;67,0] год, вес – 74,0[63,0;85,0] кг. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества последнего пересмотра [10]. Исследование было проведено с соблюдением требований Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, 2013), Федерального закона 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 24.07.2023) и одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол №142-д/1 от 20.10.2022).

Критерии включения в исследование: установленный диагноз обострения ХОБЛ, возраст старше 40 лет, подписанное информированное согласие пациента на проведение исследования. Критерии невключения: пневмония, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, активный туберкулез, рак легких, пневмоторакс, интерстициальные заболевания легких,

резекции легких, тромбоэмболия легочной артерии, декомпенсированная сердечная недостаточность, иные острые и хронические в фазе обострения и/или декомпенсации соматические заболевания, беременность и кормление грудью, наличие анатомических препятствий для проведения ультразвукового исследования.

Включенные в исследование пациенты с ХОБЛ были разделены на две группы. В 1-ю группу включены 36 пациентов без коморбидных состояний, в том числе 17 (47%) категории А, 17 (47%) категории В и 2 (6%) категории Е, во 2-ю – 67 пациентов с коморбидным фоном, в том числе 3 (4%) категории А, 8 (12%) категории В и 56 (84%) категории Е. В контрольную группу вошли 25 сопоставимых по полу и возрасту добровольцев, не страдавших хроническими заболеваниями органов дыхания.

Частота сопутствующих заболеваний в группе больных ХОБЛ с коморбидными состояниями представлена на рисунке.

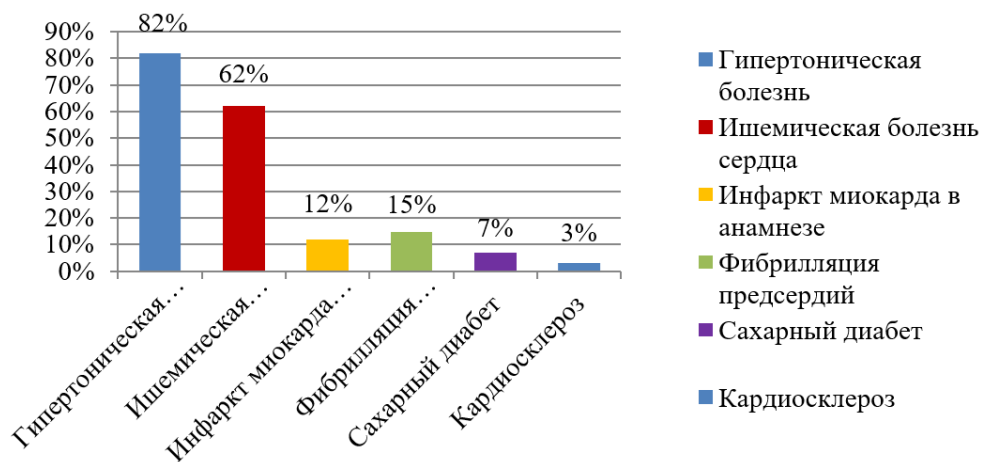


Рис. 1. Частота сопутствующих заболеваний в группе больных ХОБЛ с коморбидным фоном, в %.

Комплексное клиническое, эхокардиографическое, функционально-диагностическое и лабораторное исследование проводили в период обострения заболевания (1 точка наблюдения), через 3–6 месяцев (2 точка наблюдения) и через 9–12 месяцев после первичного обследования (3 точка наблюдения).

Для оценки выраженности симптомов ХОБЛ и показателей качества жизни использовали вопросник CAT (COPD Assessment Test) [11]. Степень одышки оценивали по шкале mMRC (Modified Medical Research Council). Уровень в крови N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов производства «ЗАО Вектор-Бест» (Новосибирск).

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате GE Vivid E9 (США). Оценку структурно-функционального состояния сердца проводили посредством эхокардиографии секторальным датчиком 5 MSc

с частотой 1,5–4,6 мГц с оценкой глобальной продольной деформации желудочков с использованием спектрекинга. Структурно-геометрические параметры ЛЖ оценивали с использованием следующих показателей: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, мм), масса миокарда ЛЖ по отношению к площади поверхности тела (ММЛЖ/ППТ, г/м<sup>2</sup>). Систolicкую функцию ЛЖ оценивали по величине фракции выброса по Симпсону (ФВ, %). Ее нарушение диагностировали при ФВ <50%. Для оценки левого предсердия (ЛП) измеряли индексированный объем по отношению к площади поверхности тела (ИОЛП, мл/м<sup>2</sup>) в конце систолы предсердия. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с использованием тканевого импульсно-волнового доплеровского исследования [12]. В доплеровском диастолическом профиле измеряли отношение пиков E/A<sub>MV</sub>, которые формируются вследствие градиента давления между ЛП и ЛЖ. Критериями диагностики диастолической дисфункции считали ИОЛП >34 мл/м<sup>2</sup>,

скорость трикуспидальной регургитации  $>2,8$  м/с, соотношение скоростей раннего трансмитрального кровотока (Е) к скорости раннего диастолического движения миокарда  $e'$  ( $E/e'_{MV}$ )  $>14$ . Диастолическую функцию ЛЖ считали нормальной, если более половины доступных переменных не соответствовали патологическим значениям [12].

Размеры ПЖ оценивали в конце диастолы из парастернального и апикального доступов с получением четырехкамерного изображения сердца. Оценивали следующие структурно-геометрические показатели ПЖ: базальный размер ПЖ (БРПЖ, мм), срединный размер ПЖ (СрРПЖ, мм), толщина передней стенки ПЖ в диастолу (ПСПЖ). Систолическую функцию ПЖ характеризовали с использованием следующих показателей: амплитуда движения кольца трикуспидального клапана в систолу (TAPSE); фракционное изменение площади ПЖ (ФИП ПЖ, %), вычисленное по формуле  $ФИП = (КДП - КСП) / КДП \times 100\%$ , где КДП – конечная диастолическая площадь ПЖ, КСП – конечная систолическая площадь ПЖ в 4-камерной позиции; пиковая скорость продольной систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана ( $S'_{TV}$ , см/с) в режиме импульсной тканевой доплерографии; индекс работоспособности миокарда ПЖ (индекс Tei), измеренный по формуле: индекс Tei = ИВС + ИВР / ПИК, где ИВС и ИВР – время изоволюмического сокращения и расслабления ПЖ, ПИК – период изгнания крови из ПЖ. Для оценки правого предсердия (ПП) измеряли его индексированный объем по отношению к площади поверхности тела (ИОПП, мл/м<sup>2</sup>) в конце систолы предсердий.

Количественными критериями систолической дисфункции ПЖ служили уменьшение ФИП  $<35\%$ , снижение TAPSE  $<17$  мм и  $S'_{TV} <10$  см/с [13]. Диастолическую дисфункцию ПЖ диагностировали по отношению пиков диастолического потока на трикуспидальном клапане ( $E/A_{TV}$ ), а также отношению пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ПЖ ( $E/e'_{TV}$ ) к пиковой скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана. Нормальной диастолической функцией ПЖ считали состояние, при котором отношение  $E/A_{TV}$  было в диапазоне 0,8–2,0, отношение  $E/e'_{TV} <6$ . Среднее давление в легочной артерии (срДЛА, мм рт. ст.) определяли методом Китабатаке по спектру кровотока, измеренному в режиме импульсно-волнового доплера на уровне клапанов легочной артерии [14].

Оценку деформации ЛЖ проводили путем постобработки изображений, полученных из апикального доступа в 4-, 3-, 2-камерной позициях. Выбирали временной интервал кардиоцикла от зубца R на ЭКГ, после оконтуривания эндокарда и определения толщины изучаемого участка программное обеспечение автоматически разбивало ЛЖ на 6 сегментов и рассчи-

тывало глобальную продольную деформацию ЛЖ ( $GLS_{LV}$ ). Оценку деформации ПЖ проводили путем постобработки изображений из апикального доступа в 4-камерной позиции. Временной интервал, как и для оценки ЛЖ, выбирали от зубца R на ЭКГ. ПЖ был разделен на 6 сегментов (на базальном, среднем и апикальном уровнях), с последующим построением шести соответствующих кривых зависимости деформации от времени. Оценивали глобальную продольную деформацию свободной стенки ПЖ ( $FW-GLS_{RV}$ ), рассчитанную путем усреднения трех региональных пиковых систолических деформаций свободной стенки на базальном, среднем и уровне верхушки.

Оценку вентиляционной функции легких проводили методом спирометрии на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) и бодиплетизмографии на аппарате Power Cube BODY+ (Гансхорн, Германия) с определением объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) до и после пробы с бронхолитиком ( $ОФВ_1$  пб), в процентах от должных значений, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 50% и 75% ФЖЕЛ ( $МОС_{50}$ ,  $МОС_{75}$ ), средней объемной скорости выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ ( $СОС_{25-75}$ ), внутригрудного объема газа (ВГО), общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ). Для анализа показателей использованы должные значения European Community for Steel and Coal (ECSC) для лиц европеоидной расы старше 18 лет. Диффузионную способность легких по СО ( $DL_{CO}$ ) определяли на аппарате EasyOne Pro/LAB (nddMedizintechnik AG, Швейцария).

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Соответствие закону нормального распределения определяли по критериям Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса, асимметрии и эксцесса. Для параметров, описываемых нормальным распределением, проводилось определение средней арифметической величины ( $M$ ), стандартной ошибки среднего значения ( $m$ ). При парном сравнении независимых групп уровень значимости различий оценивали по параметрическому t-критерию Стьюдента. При отсутствии нормального распределения описательная статистика количественных показателей представлена как  $Me[Q1;Q3]$ , где  $Me$  – медиана и  $Q1$ ,  $Q3$  – межквартильный интервал. Для оценки статистически значимых различий между группами при отсутствии нормального распределения переменных использовали непараметрические критерии: критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых групп и критерий Вилкоксона для связанных выборок. Различия между группами по качественным признакам определялись с использованием критерия  $\chi^2$ . Для всех величин принимали во внимание уровни значимости ( $p$ )  $<0,05$ . Для оценки связи признаков применяли корреляционный анализ по Спирмену ( $R_s$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлена клинико-функциональная характеристика пациентов сравниваемых групп. Пациенты с коморбидными состояниями были старше, индекс курения у них был значительно выше, чем в группе без коморбидного фона. Качество жизни, оцененное с помощью CAT, и степень одышки по вопроснику mMRC были существенно хуже у пациентов 2 группы. Все скоростные показатели форсированного

выдоха, отражающие проходимость бронхов разного калибра, были значительно ниже, чем в контрольной группе, достигая наименьших значений в группе пациентов с коморбидными состояниями. Показатели легочных объемов, полученные при проведении бодиплетизмографии, отражают развитие гиперинфляции легких при обострении ХОБЛ, особенно в группе пациентов с коморбидностью.

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика обследованных групп

Показатели		Контрольная группа (n = 25)	Группа ХОБЛ без коморбидных состояний (n = 36)	Группа ХОБЛ с коморбидными состояниями (n = 67)
Возраст, лет		48,0[44,0;55,0]	54,0[49,0;63,0] p = 0,3883	63,0[58,0;69,0] p = 0,1900; p <sub>1</sub> = 0,0002
Пол	муж.	15 (60%)	25 (69%)	56 (84%)
	жен.	10 (40%)	11 (30%)	11 (16%)
Вес, кг		80,0[67,0;90,0]	78,0[64,0;86,0] p = 0,4846	74,0[63,0;85,0] p = 0,0523; p <sub>1</sub> = 0,4634
ИК, пачка-лет		0,0[0,0;10,0]	21,0[18,0;35,0] p = 0,0189	40,0[30,0;50,0] p = 0,0433; p <sub>1</sub> < 0,0001
CAT, баллы		7,9 ± 1,03	17,0 ± 0,87 p < 0,0001	21,2 ± 1,0 p = 0,0192; p <sub>1</sub> < 0,0001
mMRC, баллы		0,28 ± 0,10	1,4 ± 0,18 p < 0,0001	2,4 ± 0,10 p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
ФЖЕЛ, % от долж.		98,0[90,0;105,0]	86,0[76,0;94,0] p = 0,0075	61,0[51,0;72,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
ОФВ <sub>1</sub> , % от долж.		96,0[84,0;102,0]	61,0[56,0;77,0] p < 0,0001	35,0[29,0;46,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %		84,0[75,0;96,0]	64,0[60,0;74,0] p < 0,0001	52,0[43,0;62,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
МОС <sub>50</sub> , % от долж.		87,5[52,0;96,0]	48,0[29,0;71,0] p = 0,0004	13,0[10,0;21,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
МОС <sub>75</sub> , % от долж.		67,0[40,0;90,0]	32,0[20,0;52,0] p = 0,0001	17,0[13,0;22,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
СОС <sub>25-75</sub> , % от долж.		74,5[46,0;96,0]	32,0[19,0;36,0] p = 0,0001	14,0[12,0;19,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
ВГО, % от долж.		113,5[93,00;125,00]	145,0[144,00;147,00] p < 0,0001	166,0[149,00;178,00] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
ООЛ, % от долж.		103,0[91,00;117,00]	156,0[153,00;162,00] p < 0,0001	177,0[167,00;188,0] p = 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
ОЕЛ, % от долж.		90,0[85,00;98,00]	129,0[127,00;130,00] p < 0,0001	140,0[131,00;146,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
ООЛ/ОЕЛ, % от долж.		97,5[90,00;100,00]	148,0[144,00;152,00] p < 0,0001	155,0[151,00;164,00] p = 0,0001; p <sub>1</sub> = 0,0002

Примечание: p – значимость различий в сравнении с контрольной группой; p<sub>1</sub> – в сравнении с группой ХОБЛ без коморбидных состояний.

Таблица 2 демонстрирует сравнительный анализ эхокардиографических показателей левых отделов сердца в различных группах в динамике. В период обострения ХОБЛ у пациентов обеих групп отмечалась тенденция к увеличению ММЛЖ, в большей степени у лиц 2 группы. В годичной динамике заболевания был отмечен достоверный по сравнению с исходным значением прирост показателя в 1 группе. Во 2 группе ММЛЖ оставался стабильно высоким во всех точках наблюдения. Толщина ЗСЛЖ в обеих группах больных ХОБЛ значимо не отличалась от показателя в контрольной

группе. В то же время в группе пациентов с коморбидным фоном после снижения во второй точке наблюдения до 11,5[11,0;12,0] ( $p = 0,0328$ ) наблюдался прогрессирующий прирост показателя до 12,0[11,0;13,00] мм по сравнению с 1 группой (11,0[11,0;12,0] мм,  $p = 0,0125$ ). Толщина МЖП при обострении ХОБЛ была наибольшей у пациентов 2 группы по сравнению как с 1-й, так и с контрольной группами, оставаясь стабильно высокой в течение года наблюдения. В 1 группе был зарегистрирован достоверный прирост показателя к концу периода наблюдения.

Таблица 2

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей левых отделов сердца (Me[Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])

Показатель	Период	Контрольная группа (n = 25)	Группа больных ХОБЛ без коморбидных состояний (n = 36)	Группа больных ХОБЛ с коморбидными состояниями (n = 67)
ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	обострение	117,0[101,0;161,0]	128,0[108,0;146,0] $p = 0,9937$	130,0[120,0;150,0] $p = 0,3973$ ; $p_1 = 0,8715$
	9–12 мес.		130,0[110,0;148,0] $p_2 = 0,0030$	130,0[120,0;150,0] $p_1 = 0,7910$ ; $p_2 = 0,3821$
ЗСЛЖ, мм	обострение	11,0[10,0;12,0]	11,0[11,0;12,0] $p = 0,9687$	12,0[11,0;12,0] $p = 0,1416$ ; $p_1 = 0,0573$
	9–12 мес.		11,0[11,0;12,0] $p_2 = 0,2733$	12,0[11,0;13,0] $p_1 = 0,0125$ ; $p_2 = 0,0309$
МЖП, мм	обострение	12,0[12,0;14,0]	12,0[11,0;13,0] $p = 0,7719$	13,0[12,0;14,0] $p = 0,0718$ ; $p_1 = 0,0197$
	9–12 мес.		13,0[12,0;14,0] $p_2 = 0,2135$	13,0[12,0;14,0] $p_1 = 0,1402$ ; $p_2 = 0,1260$
ИОЛП, мл/м <sup>2</sup>	обострение	27,0[25,0;29,0]	28,0[27,0;30,0] $p = 0,0052$	28,0[26,0;32,0] $p = 0,0147$ ; $p_1 = 0,3959$
	9–12 мес.		29,0[28,0;32,0] $p_2 = 0,9224$	30,0[29,0;34,0] $p_1 = 0,0011$ ; $p_2 = 0,0070$
ФВ, %	обострение	65,0[63,0;67,0]	63,0[59,0;66,0] $p = 0,0700$	61,00[56,0;65,0] $p = 0,0007$ ; $p_1 = 0,2560$
	9–12 мес.		61,00[59,0;63,0] $p_2 = 0,8864$	60,00[56,0;62,0] $p_1 = 0,0027$ ; $p_2 = 0,0441$
GLS <sub>LV</sub> , %	обострение	-18,0[-16,0;-20,0]	-17,0[-15,0;-18,0] $p = 0,5971$	-16,0[-14,0;-18,0] $p = 0,1111$ ; $p_1 = 0,0082$
	9–12 мес.		-17,0[-15,0;-18,0] $p_2 = 0,8008$	-17,0[-15,0;-18,0] $p_1 = 0,4102$ ; $p_2 = 0,1290$
E/A <sub>MV</sub>	обострение	1,30[1,20;1,40]	0,90[0,70;1,10] $p = 0,0159$	0,80[0,65;1,10] $p < 0,0001$ ; $p_1 = 0,0066$
	9–12 мес.		0,90[0,70;1,10] $p_2 = 0,4710$	0,84[0,69;1,00] $p_1 = 0,3369$ ; $p_2 = 0,8329$
E/e' <sub>MV</sub>	обострение	4,0[3,9;5,0]	9,0[8,0;10,0] $p < 0,0001$	9,0[9,0;10,0] $p < 0,0001$ ; $p_1 = 0,5570$
	9–12 мес.		9,0[6,0;13,0] $p_2 = 0,0409$	14,0[11,0;15,0] $p_1 < 0,0001$ ; $p_2 = 0,0207$

Примечание: p – значимость различий в сравнении с контрольной группой; p<sub>1</sub> – в сравнении с группой ХОБЛ без коморбидных состояний; p<sub>2</sub> – в сравнении с периодом обострения.

ИОЛП не различался между группами пациентов с ХОБЛ в период обострения заболевания, но значительно превышал показатели контрольной группы. В годичной динамике отмечено достоверное увеличение показателя во 2 группе до 30,0[29,0;34,0] мм ( $p = 0,0070$ ).

В отличие от 1-й группы у пациентов 2-й группы ФВ оказалась статистически значимо сниженной при обострении ХОБЛ по сравнению с контрольной группой (табл. 2) и продолжала снижаться во 2-й и 3-й точках наблюдения. При оценке глобальной продольной деформации ЛЖ ( $GLS_{LV}$ ) в группе ХОБЛ с коморбидными состояниями при обострении отмечалось ее стойкое нарушение по сравнению с 1 группой, сохранявшееся во 2-й точке наблюдения.

Диастолическая функция ЛЖ у пациентов обеих групп ХОБЛ демонстрировала значительное снижение  $E/A_{MV}$  по сравнению с контрольной группой как в период обострения, так и к концу наблюдения. При этом достоверно худшие значения  $E/A_{MV}$  были зарегистрированы в группе больных с коморбидными состояниями. Показатель  $E/e'_{MV}$  был кратно выше во всех группах больных ХОБЛ по сравнению с контролем, что также свидетельствовало о выраженных нарушениях диастолической функции ЛЖ. В динамике наблюдения показатель частично восстанавливался в группе пациентов без коморбидного фона, в то время как во 2-й группе оставался стабильно высоким до окончания наблюдения.

При эхокардиографическом анализе правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ было отмечено значимое увеличение толщины передней стенки ПЖ (табл. 3) в обеих группах больных на всех этапах наблюдения, существенно более выраженное в группе с коморбидным фоном. Базальный размер ПЖ значительно увеличивался у больных ХОБЛ к концу наблюдения, оставаясь выше во 2 группе по сравнению с 1-й. Средний размер ПЖ в период обострения был значимо выше в группе пациентов с коморбидным фоном, по сравнению с контрольной группой. В период 3–6 месяцев после обострения наблюдалось снижение СРПЖ в обеих группах (в 1-й группе до 28,0[27,0;30,0] мм,  $p = 0,0108$ ; во 2-й группе до 27,0[26,0;27,0] мм,  $p < 0,0001$ ) и постепенное увеличение к концу наблюдения. Индексированный объем правого предсердия значимо увеличивался у пациентов 2 группы по сравнению с контрольной и 1 группами в период обострения, и после снижения в период 3–6 месяцев до 25,0[24,0;27,0] мм ( $p = 0,0296$ ) продемонстрировал дальнейший рост в конечной точке наблюдения. Значительный, хотя и меньший, рост ИОПП через год был зарегистрирован и у пациентов 1 группы.

Амплитуда движения кольца трикуспидального клапана (TAPSE), отражающая систолическую функцию ПЖ, при обострении ХОБЛ значимо снижалась у больных 2 группы по сравнению с контрольной, в отличие от показателей в 1 группе. Через 3–6 месяцев TAPSE в обеих группах больных снижалась, оставаясь и через 9–12 месяцев достоверно ниже исходных

значений. Значения  $S'_{TV}$  при обострении значимо отличались от значений контрольных группы у пациентов с ХОБЛ, в большей степени в группе с коморбидными состояниями, оставаясь ниже нормы к концу наблюдения. Индекс  $Tei$ , несмотря на некоторые статистические различия между группами и этапами исследования, оставался в пределах референсных значений. Фракционное изменение площади ПЖ значимо снижалось при обострении ХОБЛ у пациентов обеих групп, в достоверно большей степени у пациентов 2-й группы. Значения ФИП ПЖ на всем протяжении наблюдения были существенно ниже в группе с коморбидными состояниями, по сравнению с 1 группой. При обострении ХОБЛ наблюдалось значимое ухудшение показателя стрейна свободной стенки ПЖ ( $FW-GLS_{RV}$ ) в обеих группах пациентов, сохранявшееся до конца периода наблюдения.

При первичном обследовании отмечалось ухудшение диастолической функции ПЖ по критерию отношения  $E/A_{TV}$ , которое достоверно снижалось в группах ХОБЛ с коморбидными состояниями, оставаясь неизменно низким на протяжении всего годичного периода наблюдения, свидетельствуя о стойком нарушении диастолической функции ПЖ (табл. 3). В группе пациентов с ХОБЛ без коморбидных состояний  $E/A_{TV}$  значимо снижалось только через 9–12 месяцев. Оценка диастолической функции по показателю  $E/e'_{TV}$  подтверждала полученные выше данные, демонстрируя в течение всего периода наблюдений существенное ухудшение диастолической функции правого желудочка в обеих группах больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой (табл. 3). В годичной динамике сохранялись повышенные значения показателя. В первой группе, в отличие от второй, к концу наблюдения было отмечено достоверное снижение  $E/e'_{TV}$ , отражавшее частичное уменьшение степени диастолической дисфункции ПЖ.

Величина срДЛА достоверно возрастала при обострении ХОБЛ в обеих группах пациентов, достигая максимальных значений в группе с коморбидными состояниями (табл. 3). У пациентов этой группы в период 3–6 месяцев после обострения зарегистрировано достоверное снижение срДЛА до 23,0[20,0;25,0] мм рт. ст. ( $p = 0,0001$ ), которое вновь начинало возрастать через 9–12 месяцев после начала наблюдения. В 1-й группе тенденция к снижению срДЛА просматривалась на протяжении всего периода наблюдения.

Результаты анализа NT-proBNP как маркера сердечной недостаточности показали кратное превышение показателя при обострении ХОБЛ у больных 2 группы ( $401,7 \pm 45,0$  пг/мл) по сравнению с 1-й ( $133,0 \pm 27,3$  пг/мл,  $p = 0,0001$ ) и контрольной ( $55 \pm 10,8$  пг/мл,  $p < 0,0001$ ) группами. Через 3–6 месяцев среднее значение NT-proBNP снижалось до нормативных значений ( $115,7 \pm 15,7$  пг/мл,  $p < 0,0001$ ) и вновь повышалось к концу годичного наблюдения ( $159,8 \pm 20,3$  пг/мл,  $p = 0,0053$ ).

Таблица 3

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей правых отделов сердца (Me[Q<sub>1</sub>;Q<sub>3</sub>])

Показатель	Период	Контрольная группа (n = 25)	Группа больных ХОБЛ без коморбидных состояний (n = 36)	Группа больных ХОБЛ с коморбидными состояниями (n = 67)
ПСПЖ, мм	обострение	5,0[5,0;5,0]	6,0[5,0;6,0] p = 0,0001	6,8[6,0;7,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
	9–12 мес.		6,0[5,0;6,0] p <sub>2</sub> = 0,6464	7,0[6,0;7,0] p <sub>1</sub> < 0,0001; p <sub>2</sub> = 0,0309
БРПЖ, мм	обострение	35,0[32,0;38,0]	33,0[29,0;37,0] p = 0,5779	37,0[32,0;40,0] p = 0,1388; p <sub>1</sub> = 0,3405
	9–12 мес.		37,0[36,0;38,0] p <sub>2</sub> = 0,0192	38,0[37,0;40,0] p <sub>1</sub> = 0,0141; p <sub>2</sub> = 0,0013
СрРПЖ, мм	обострение	30,0[27,0;34,0]	30,0[29,0;34,0] p = 0,0566	32,0[28,0;35,0] p = 0,0097; p <sub>1</sub> = 0,5911
	9–12 мес.		30,0[28,0;30,0] p <sub>2</sub> = 0,0826	30,0[27,0;33,0] p <sub>1</sub> = 0,3798; p <sub>2</sub> = 0,1343
ИОПП, мл/м <sup>2</sup>	обострение	22,0[22,0;23,0]	23,0[22,0;24,0] p = 0,0810	26,0[24,0;28,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
	9–12 мес.		29,0[28,0;30,0] p <sub>2</sub> = 0,0001	31,0[29,0;34,0] p <sub>1</sub> = 0,4339; p <sub>2</sub> < 0,0001
TAPSE, мм	обострение	24,0[22,0;26,0]	22,0[20,0;24,0] p = 0,1167	22,0[18,0;23,0] p = 0,0014; p <sub>1</sub> = 0,0506
	9–12 мес.		20,0[19,0;21,0] p <sub>2</sub> = 0,0002	20,0[19,0;21,0] p <sub>1</sub> = 0,2326; p <sub>2</sub> = 0,0443
S <sup>*</sup> <sub>TV</sub> см/сек	обострение	14,0[13,0;15,0]	13,0[12,0;14,0] p = 0,0418	11,0[10,0;13,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> = 0,0002
	9–12 мес.		11,0[9,0;13,0] p <sub>2</sub> = 0,0017	11,0[10,0;12,0] p <sub>1</sub> = 0,8120; p <sub>2</sub> = 0,8505
Индекс Tei	обострение	0,47[0,38;0,55]	0,43[0,40;0,50] p = 0,1635	0,43[0,40;0,49] p = 0,0583; p <sub>1</sub> = 0,0888
	9–12 мес.		0,43[0,40;0,49] p <sub>2</sub> = 0,8796	0,46[0,42;0,44] p <sub>1</sub> = 0,0061; p <sub>2</sub> < 0,0001
ФИП ПЖ, %	обострение	40,0[39,0;41,0]	36,0[33,0;38,0] p = 0,0004	25,0[22,0;30,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
	9–12 мес.		38,0[36,0;39,0] p <sub>2</sub> = 0,0841	26,0[25,0;32,0] p <sub>1</sub> < 0,0001; p <sub>2</sub> = 0,0530
FW-GLS <sub>RV</sub> %	обострение	-21,2[-19,5;-22,8]	-18,0[-16,0;-20,0] p < 0,0001	-17,0[-15,0;-19,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> = 0,4883
	9–12 мес.		-18,0[-17,0;-20,0] p <sub>2</sub> = 0,8303	-17,0[-15,0;-18,0] p <sub>1</sub> = 0,9729; p <sub>2</sub> = 0,7806
E/A <sub>TV</sub>	обострение	1,8[1,8;1,9]	1,7[1,3;2,0] p = 0,4282	1,0[0,8;1,2] p < 0,0001; p <sub>1</sub> < 0,0001
	9–12 мес.		1,1[0,8;1,8] p <sub>2</sub> = 0,0085	0,90[0,8;1,3] p <sub>1</sub> = 0,0758; p <sub>2</sub> = 0,8949
E/e' <sub>TV</sub>	обострение	4,0[4,0;5,0]	8,0[6,0;9,0] p < 0,0001	8,0[7,0;9,0] p < 0,0001; p <sub>1</sub> = 0,0356
	9–12 мес.		6,0[5,0;7,0] p <sub>2</sub> = 0,0009	8,0[7,0;9,0] p <sub>1</sub> = 0,0001; p <sub>2</sub> = 0,8241
срДЛА, мм рт. ст.	обострение	20,0[19,0;25,0]	25,0[21,0;30,0] p < 0,0000	29,0[27,0;32,0] p = 0,0007; p <sub>1</sub> = 0,2560
	9–12 мес.		22,0[20,0;24,0] p <sub>2</sub> = 0,0040	25,0[22,0;27,0] p <sub>1</sub> = 0,0016; p <sub>2</sub> < 0,0001

Примечание: p – значимость различий в сравнении с контрольной группой; p<sub>1</sub> – в сравнении с группой ХОБЛ без коморбидных состояний; p<sub>2</sub> – в сравнении с периодом обострения.

По данным корреляционного анализа, в группе больных с коморбидными состояниями в период обострения ХОБЛ был выявлен ряд взаимосвязей структурных параметров и показателей сократительной способности миокарда обоих желудочков с параметрами внешнего дыхания. Так, в обратной зависимости от  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  находились ММЛЖ ( $R_s = -0,39, p = 0,0027$ ) и МЖП ( $R_s = -0,28, p = 0,0330$ ). Толщина МЖП зависела также от уровня  $ОФВ_1$  ( $R_s = -0,41, p = 0,0016$ ) и  $МОС_{50}$  ( $R_s = -0,40, p = 0,0020$ ). Была выявлена отрицательная связь между стрейном ЛЖ ( $GLS_{LV}$ ) и проходимость дистальных бронхов по показателю  $МОС_{25-75}$  ( $R_s = -0,28, p = 0,0342$ ). Фракционное изменение площади ПЖ, отражающее его сократительную способность, прямо зависело от  $ОФВ_1$  ( $R_s = 0,52, p = 0,0003$ ) и  $МОС_{50}$  ( $R_s = 0,54, p = 0,0001$ ) и обратно – от ВГО ( $R_s = -0,45, p = 0,0001$ ), ОЕЛ ( $R_s = -0,47, p = 0,0001$ ) и ООЛ/ОЕЛ ( $R_s = -0,47, p = 0,0001$ ). СрДЛА прямо зависело от уровня ОЕЛ ( $R_s = 0,24, p = 0,0419$ ) и ООЛ/ОЕЛ ( $R_s = 0,29, p = 0,0136$ ).

В группе больных без коморбидных состояний величина ММЛЖ находилась в обратной зависимости от  $МОС_{25-75}$ , отражающей проходимость мелких бронхов ( $R_s = -0,44, p = 0,0452$ ), а индекс  $Tei$  – от  $МОС_{75}$  ( $R_s = -0,51, p = 0,0169$ ). Стрейн ПЖ ( $FW-GLS_{RV}$ ) также зависел от  $МОС_{75}$  ( $R_s = -0,55, p = 0,0095$ ), что свидетельствовало об ухудшении глобальной продольной деформации свободной стенки ПЖ по мере нарушения проходимости дистальных бронхов. Диастолическая функция ПЖ ( $E/e'_{TV}$ ) оказалась взаимосвязана с нарушениями диффузионной способности легких в группе пациентов с ХОБЛ без коморбидных состояний ( $R_s = -0,50, p = 0,0183$ ).

С учетом значительного увеличения NT-proBNP в период обострения ХОБЛ у пациентов с коморбидными состояниями представляет интерес выявленная взаимосвязь ( $R_s = -0,25, p = 0,0204$ ) данного показателя с изменениями стрейна свободной стенки ПЖ ( $FW-GLS_{RV}$ ). В свою очередь, изменения сократимости ПЖ оказывали влияние на тяжесть состояния и степень одышки пациентов с коморбидными состояниями. Так, ФИП ПЖ был связан с результатами балльной оценки САТ ( $R_s = -0,25, p = 0,0236$ ) и mMRC ( $R_s = -0,40, p = 0,0003$ ).

Ряд известных патогенетических механизмов ХОБЛ, таких как гипоксия, окислительный стресс, системное воспаление, могут приводить к повреждению множества органов и тканей по всему организму. К ним относятся, в первую очередь, сердечно-сосудистая, а также эндокринная, гематологическая, опорно-двигательная, нервная и пищеварительная системы. В свою очередь, внелегочные сопутствующие заболевания значительно увеличивают риск обострения ХОБЛ и усложняют лечение [4]. Частое совпадение факторов риска, патофизиологических механизмов, клинических характеристик и симптомов ХОБЛ и сердечно-сосудистых патологий ухудшает прогноз для пациентов, стра-

дающих обоими заболеваниями [15]. Проведенное нами исследование показало существенный вклад коморбидных состояний в формирование нарушений сердечной деятельности при обострении ХОБЛ. Достоверным изменениям во 2-й группе пациентов по сравнению с 1 группой подвергались как структурные показатели (преимущественно правого сердца (ПСПЖ, МЖП)), так и функциональные показатели сократительной способности миокарда и диастолической функции желудочков.

Выявленное в настоящем исследовании увеличение срДЛА при обострении ХОБЛ в обеих группах пациентов достигало максимальных значений в группе с коморбидными состояниями, сохраняя неблагоприятную динамику к концу годичного периода наблюдения, в отличие от группы с отсутствием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Гипоксемия и гиперкапния во время обострений ХОБЛ активируют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и создает более высокую постнагрузку на ПЖ [16]. Значимыми маркерами нарушения сократительной способности ПЖ при обострении ХОБЛ в группе с коморбидными состояниями оказались ФИП и  $S'_{TV}$ , сниженные в течение всего периода наблюдения. Глобальная деформация свободной стенки ПЖ, по нашим данным, также может служить надежным эхокардиографическим критерием его систолической дисфункции. Нарастающая диастолическая дисфункция ПЖ, судя по  $E/A_{TV}$  и  $E/e'_{TV}$  опережающими темпами развивается у больных ХОБЛ с коморбидными состояниями. Одним из критериев правожелудочковой недостаточности у этой категории пациентов выступает увеличение ИОПП.

Помимо возрастания срДЛА, важным фактором развития систолической и диастолической дисфункции ПЖ при обострении ХОБЛ может выступать гипервоздушность легких и снижение бронхиальной проходимости, о чем свидетельствует выявленная корреляционная взаимосвязь эхокардиографических параметров с легочными объемами и объемными скоростями форсированного выдоха. Значимое влияние изменений сократимости ПЖ на тяжесть состояния больных ХОБЛ с коморбидными состояниями и выраженность одышки подтверждается корреляцией ФИП ПЖ с САТ и mMRC.

Ощутимый вклад сопутствующей патологии в формирование структурно-функциональных нарушений ЛЖ у больных ХОБЛ с коморбидными состояниями при обострении болезни проявляется опережающим снижением ФВ, изменением глобальной продольной деформации желудочка, четкими признаками более выраженной, чем у пациентов без коморбидных состояний, диастолической дисфункции. Неблагоприятные изменения сердечной деятельности у этой категории пациентов устойчиво сохранялись в течение года наблюдения. Полученные данные подчеркивают важ-

ность учета коморбидного статуса при оценке сердечной функции у пациентов с ХОБЛ.

### Заключение

В ходе проведенного исследования было установлено, что обострение ХОБЛ сопровождается значительными изменениями сердечной деятельности, степень выраженности которых существенно зависит от наличия коморбидных состояний. Сопутствующие сердечно-сосудистые патологии и другие хронические заболевания утяжеляют течение ХОБЛ. Это подчеркивает важность ранней диагностики и комплексного подхода к лечению пациентов с ХОБЛ, учитывающего наличие сопутствующих заболеваний. Результаты нашего анализа подтверждают необходимость активного мониторинга сердечной деятельности у пациентов с

ХОБЛ в качестве основы для разработки индивидуализированных стратегий лечения, направленных на улучшение клинических исходов и снижение бремени коморбидных состояний.

### 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. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). URL: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>
2. 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. ISSN: 978-5-6048754-6-9.
3. Santos N.C.D., Miravittles M., Camelier A.A., Almeida V.D.C., Maciel R.R.B.T., Camelier F.W.R. Prevalence and impact of comorbidities in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review // Tuberc. Respir. Dis. (Seoul). 2022. Vol.85, №3. P.205–220. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0179>
4. Agustí A., Celli B.R., Criner G.J., Halpin D., Anzueto A., Barnes P., Bourbeau J., Han M.K., Martinez F.J., Montes de Oca M., Mortimer K., Papi A., Pavord I., Roche N., Salvi S., Sin D.D., Singh D., Stockley R., López Varela M.V., Wedzicha J.A., Vogelmeier C.F. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2023. Vol.207, №7. P.819–837. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0106PP>
5. Чаулин А.М., Милютин И.Н., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: распространенность, факторы риска и диагностика // Врач. 2020. Т.31, №9. С.28–34. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-05>
6. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // Lancet Respir. Med. 2015. Vol.3, №8. P.631–639. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6)
7. Kotlyarov S. The role of smoking in the mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol.24, №10. Article number:8725. <https://doi.org/10.3390/ijms24108725>
8. Li Y., Yan F., Jiang L., Zhen W., Li X., Wang H. Epidemiological trends and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in young individuals based on the 2021 global burden of disease data (1990–2021) // BMC Pulm. Med. 2025. Vol.25, №1. Article number:174. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03630-z>
9. Alter P., Mayerhofer B.A., Kahnert K., Watz H., Waschki B., Andreas S., Bartz F., Bals R., Vogelmeier C.F., Jörres R.A. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2019. Vol.14. P.2163–2172. <https://doi.org/10.2147/COPD.S209343>
10. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Овчаренко С.И., Емельянов А.В., Синопальников А.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Новые клинические рекомендации по ХОБЛ – смена парадигмы // Терапевтический архив. 2024. Т.96, №3. С.292–297. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>
11. Jones P.W., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W.H., Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test // Eur. Respir. J. 2009. Vol.34, №3. P.648–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>
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. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mishima M., Uematsu M., Shimazu T., Hori M., Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // *Circulation.* 1983. Vol.68, №2. P.302–309. <https://doi.org/10.1161/01.cir.68.2.302>

15. 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.; SUMMIT Investigators. 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.198, №1. P.51–57. <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2239OC>

16. Lancellotti P., Price S., Edvardsen T., Cosyns B., Neskovic A.N., Dulgheru R., Flachskampf F.A., Hassager C., Pasquet A., Gargani L., Galderisi M., Cardim N., Haugaa K.H., Ancion A., Zamorano J.L., Donal E., Bueno H., Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol.16, №2. P.119–146. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu210>

## REFERENCES

1. 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/>

2. Chuchalin A.G., editor. [Respiratory medicine: a manual (Vol.2)]. Moscow: PulmoMedia; 2024 (in Russian). ISSN: 978-5-6048754-6-9.

3. Santos N.C.D., Miravittles M., Camelier A.A., Almeida V.D.C., Maciel R.R.B.T., Camelier F.W.R. Prevalence and impact of comorbidities in individuals with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)* 2022; 85(3):205–220. <https://doi.org/10.4046/trd.2021.0179>

4. Agustí A., Celli B.R., Criner G.J., Halpin D., Anzueto A., Barnes P., Bourbeau J., Han M.K., Martinez F.J., Montes de Oca M., Mortimer K., Papi A., Pavord I., Roche N., Salvi S., Sin D.D., Singh D., Stockley R., López Varela M.V., Wedzicha J.A., Vogelmeier C.F. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207(7):819–837. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0106PP>

5. Chaulin A.M., Milyutin I.N., Duplyakov D.V. [Prevalence, risk factors, and diagnosis of comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease]. *Vrach = Vrach (The Doctor)* 2020; 31(9):28–34 (in Russian). <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-05>

6. Chen W., Thomas J., Sadatsafavi M., FitzGerald J.M. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3(8):631–639. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00241-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00241-6)

7. Kotlyarov S. The role of smoking in the mechanisms of development of chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 249(10):8725. <https://doi.org/10.3390/ijms24108725>

8. Li Y., Yan F., Jiang L., Zhen W., Li X., Wang H. Epidemiological trends and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in young individuals based on the 2021 global burden of disease data (1990-2021). *BMC Pulm. Med.* 2025; 25(1):174. <https://doi.org/10.1186/s12890-025-03630-z>

9. Alter P., Mayerhofer B.A., Kahnert K., Watz H., Waschki B., Andreas S., Biertz F., Bals R., Vogelmeier C.F., Jörres R.A. Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14:2163–2172. <https://doi.org/10.2147/COPD.S209343>

10. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Ovcharenko S.I., Emelyanov A.V., Sinopalnikov A.I., Shmelev E.I., Chuchalin A.G. [New clinical guidelines for COPD – a paradigm shift: a review]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive* 2024; 96(3):292–297 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202646>

11. Jones P.W., Harding G., Berry P., Wiklund I., Chen W.H., Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(3):648–654. <https://doi.org/10.1183/09031936.00102509>

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 Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23(7):685–713.

<https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>

14. Kitabatake A., Inoue M., Asao M., Masuyama T., Tanouchi J., Morita T., Mishima M., Uematsu M., Shimazu T., Hori M., Abe H. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983; 68(2):302–309. <https://doi.org/10.1161/01.cir.68.2.302>.

15. 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.; SUMMIT Investigators. 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>

16. Lancellotti P., Price S., Edvardsen T., Cosyns B., Neskovic A.N., Dulgheru R., Flachskampf F.A., Hassager C., Pasquet A., Gargani L., Galderisi M., Cardim N., Haugaa K.H., Ancion A., Zamorano J.L., Donal E., Bueno H., Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015; 16(2):119–146. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu210>

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

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

**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](mailto: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](mailto:jperelman@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](mailto:jperelman@mail.ru)

---

Поступила 17.10.2025  
Принята к печати 29.12.2025

Received October 17, 2025  
Accepted December 29, 2025

---

УДК 616.24-008.811.6-036.12:612.172.2]616-072.7:615.834(23.02)(470.65)

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-20-35

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ В УСЛОВИЯХ СРЕДНЕГОРЬЯ

В.А.Беляева<sup>1</sup>, Ф.С.Датиева<sup>1</sup>, А.Х.Гагиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биомедицинских исследований - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», 363110, РСО – Алания, Пригородный район, с. Михайловское, ул. Вильямса, 1

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский центр пульмонологической помощи» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия - Алания, 363203, РСО – Алания, Алагирский район, п. ВФиагдон, ул. Ю.Дзтиева, 1

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, сопровождающееся нарушениями сердечно-сосудистой системы. Исследование или анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) служит дополнительным критерием оценки функционального статуса больных ХОБЛ. **Цель.** Изучение показателей ВСР у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ в климатотерапевтических условиях среднегорья до и после лечебных мероприятий, проводимых в стационаре. **Материалы и методы.** Обследовали 33 пациента в возрасте 67,5 [62,08;73,98] лет с обострением ХОБЛ, получавших 14 дней стандартную терапию в условиях климатолечебницы на высоте 1342 м н.у.м. ВСР исследовали в день поступления и спустя 10 суток с помощью комплекса «Варикард 2.51» на фоне ортостатической пробы. **Результаты.** У всех поступивших пациентов была снижена вариабельность значений кардиоинтервалов и суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения, данный тренд сохранялся у большинства (n = 24) после лечения. Постуральные реакции пациентов были снижены. После лечения у 9 пациентов возросла вариабельность кардиоинтервалов (MxDMn, CV), активность парасимпатического звена регуляции (RMSSD, pNN50) и суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения (SDNN), снизилась степень напряжения регуляторных систем (SI), которые из состояния перенапряжения (ПАРС (показатель активности регуляторных систем) = 7,0 баллов) перешли в состояние функционального напряжения (ПАРС = 4,5 балла), свойственное адаптационно-компенсаторному процессу. У 24 пациентов после лечения фиксировали ригидный ритм, снижение показателей ВСР. **Заключение.** После лечения только у 27,3% пациентов с ХОБЛ наблюдалась положительная динамика параметров ВСР, у 72,7% достоверных различий не было выявлено, что обусловлено не завершённым периодом акклиматизации связанными с индивидуальными функциональными возможностями организма, специфичными реакциями, возникающими в процессе адаптации, требующими увеличения сроков пребывания пациентов с ХОБЛ в стационаре, расположенном в условиях среднегорья. Определение предикторов, увеличивающих чувствительность к высокогорной климатотерапии, может стать шагом к более глубокому пониманию механизмов ХОБЛ.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, вариабельность сердечного ритма, климатотерапия.

### Контактная информация

Виктория Александровна Беляева, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории хронопатофизиологии и фитотерапии отдела биомедицинских технологий Института биомедицинских исследований – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», 363110, Россия, РСО-Алания, Пригородный р-н, сел. Михайловское, ул. Вильямса, 1. E-mail: pursh@inbox.ru

### Correspondence should be addressed to

Victoria A. Belyayeva, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Chronopathophysiology and Phytopharmacology of the Department of Biomedical Technologies, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, 1 Vil'yamsa Str., Mikhaylovskoe, Republic of North Ossetia-Alania, 363110, Russian Federation. E-mail: pursh@inbox.ru

### Для цитирования:

Беляева В.А., Датиева Ф.С., Гагиев А.Х. Исследование вариабельности сердечного ритма у пациентов пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких, находящихся на стационарном лечении в условиях среднегорья // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.20–35. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-20-35

### For citation:

Belyayeva V.A., Datieva F.S., Gagiev A.Ch. The study of heart rate variability in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing inpatient treatment in a mid-mountain environment. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):20–35 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-20-35

## THE STUDY OF HEART RATE VARIABILITY IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE UNDERGOING INPATIENT TREATMENT IN A MID-MOUNTAIN ENVIRONMENT

V.A.Belyayeva<sup>1</sup>, F.S.Datieva<sup>1</sup>, A.Ch.Gagiev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, 1 Vil'yamsa Str., Mikhaylovskoe, Republic of North Ossetia-Alania, 363110, Russian Federation

<sup>2</sup>State Budgetary Healthcare Institution "Republican Center for Pulmonological Care in Fiagdon" of the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia-Alania, HFiagdon, Republic of North Ossetia-Alania, 363203, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is frequently associated with cardiovascular dysfunction. Heart rate variability (HRV) analysis serves as an additional criterion for evaluating the functional status of COPD patients, reflecting the integrated state of autonomic regulation. **Aim.** To assess HRV parameters in elderly COPD patients undergoing inpatient treatment under middle-mountain climatotherapy conditions before and after a standardized therapeutic course. **Materials and methods.** Thirty-three patients (median age 67.5 years; IQR 62.08–73.98) with COPD exacerbation received 14 days of standard therapy at a climatic health resort located at 1,342 m above sea level. HRV was assessed on admission and after 10 days using the "Varicard 2.51" system during an orthostatic test. **Results.** On admission, all patients exhibited reduced heart rate variability and diminished total autonomic regulatory effect on circulation. This pattern persisted in the majority (n = 24) after treatment, and postural responses remained blunted. However, in 9 patients (27.3%), treatment resulted in increased HRV indices (MxDMn, CV), enhanced parasympathetic activity (RMSSD, pNN50), greater total autonomic modulation (SDNN), and reduced regulatory strain (stress index, SI). Their autonomic status shifted from a state of overstrain (PARS [Index of Regulatory System Activity] = 7.0 points) to functional tension (PARS = 4.5 points), characteristic of adaptive–compensatory processes. In contrast, 24 patients (72.7%) developed rigid heart rhythm with further HRV deterioration post-treatment. **Conclusion.** Positive HRV dynamics following therapy were observed in only 27.3% of patients; no significant improvement occurred in the remaining 72.7%. This lack of response is likely due to incomplete acclimatization, influenced by individual functional capacities and specific adaptive reactions. Therefore, extending the duration of inpatient stays in middle-mountain settings appears necessary to achieve full physiological adaptation in COPD patients. Identifying predictors of heightened sensitivity to high-altitude climatotherapy may provide deeper insights into COPD pathophysiology and personalized therapeutic approaches.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, heart rate variability, climatotherapy.

В соответствии с данными «Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)» ВОЗ под ХОБЛ понимают «гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за нарушений дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее, затруднение воздушного потока» [1, 2]. ХОБЛ входит в триаду основных причин смертности в мире, составляя в РФ более 25% [2, 3], при этом часто не является изолированной патологией, а сопровождается нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС), в числе которых ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), недостаточность кровообращения, аритмии, фибрилляция предсердий [4], с которыми составляет коморбидное состояние. Факторами риска (ФР) ХОБЛ, как и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии являются курение (активное, пассивное), нерациональное питание, гиподинамия, ожирение (абдоминальное и саркопеническое), сахарный диабет (СД), стресс, алкоголь, депрессия, загрязнение воздуха (препаратами химической защиты растений, гербицидами, минеральной пылью, газами и дымом) [4, 5], при этом основные типовые патологические процессы (воспаление, гипоксия,

нарушения микро- и макрогемодинамики) усугубляют состояние анатомических и нарушают регуляцию сопряженных функциональных систем. По мнению ряда исследователей, никотиновая зависимость – самый значимый фактор риска развития ХОБЛ (в индустриальных странах курение вносит «вклад» в смертность около 80% мужчин и 60% женщин, а в развивающихся странах – 45% мужчин и 20% женщин), и в течение ближайших десятилетий прогнозируется рост случаев никотин-индуцированной ХОБЛ [1, 2]. К эндогенным ФР относят генетические, эпигенетические, наличие в анамнезе бронхиальной астмы (БА) и бронхиальной гиперреактивности, перенесенные тяжелые респираторные инфекции (в т. ч. COVID-19), недостаток физической активности. Степень тяжести ХОБЛ и наличие коморбидной патологии ассоциируется с возрастом [5–7].

В основе патогенеза ХОБЛ лежит хроническое воспаление в дыхательных путях с участием клеточных и гуморальных звеньев иммунитета, формированием оксидативного стресса, гипоксией, нарушениями микроциркуляции, митохондриальной и эндотелиальной дисфункцией, в результате чего происходит альтерация всех структур легочной ткани с формированием необратимых изменений легочной паренхимы, воздухоносных путей и сосудов малого круга кровообращения

со снижением механизмов репарации и защиты [1, 2, 4].

Обсуждая коморбидность при ХОБЛ, многие российские и зарубежные исследователи формулируют понятие кардиопульмонального (кардиореспираторного) континуума, чаще включая в данное понятие сочетание ХОБЛ с АГ [4]. Большинство ФР являются общими для патологии ССС и ХОБЛ, так, практически у 25%, а по некоторым данным у 43% пациентов с АГ диагностируют ХОБЛ [8–10]. Важную роль в патогенезе играет хроническое системное низкоинтенсивное воспаление, которое сопровождается все метаболические нарушения, атеросклероз, ИБС, повышая содержание маркеров воспаления при сопутствующем ХОБЛ. В патогенезе ХОБЛ имеет место активация симпатической нервной системы, что сопровождается повышением тонуса сосудов и объема циркулирующей крови (посредством механизма активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), снижением вазодилататоров (простациклина, NO и др.), изменением жесткости и реактивности сосудов [4]. С другой стороны, курение вызывает выброс катехоламинов с последующей стимуляцией  $\beta_{(1,2)}$ -адренорецепторов, что в конечном итоге приводит к дополнительной вазоконстрикции, а через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы усугубляется дисфункция эндотелия, меняется количество капилляров [10]. Указанные факторы патогенеза позволяют формировать со стороны ССС «никотин-ассоциированные» заболевания (атеросклероз) и их осложнения (инфаркт, инсульт). Таким образом, связь ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии не вызывает сомнений, в связи с чем оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) как интегрального маркера состояния функциональных систем организма пациентов с ХОБЛ и сопутствующей патологией представляется весьма перспективным направлением динамической оценки патологического процесса и результатов терапии.

По мнению Н.И. Яблучанского и соавторов [11], ВСР – «совокупность всех путей регуляции сердечной деятельности, обусловленных нелинейностью симпатической, парасимпатической и гуморальной регуляции, их связями между собой, с подкорковыми и корковыми образованиями, реакциями на виды стресса», что согласно методике оценки ВСР Р.М. Бавевского и соавторов [12] позволяет «оценить общее состояние регуляторных систем организма, нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения автономного и центрального контуров регуляции системы кровообращения, в том числе на фоне проведения лечебно-коррекционных мероприятий». Метод ВСР может использоваться как дополнительный критерий оценки функционального статуса у больных с сердечно-сосудистой патологией и ХОБЛ [13, 14].

Сегодня терапия ХОБЛ носит комплексный характер, и во многих странах говорят о возможности модификации окружающей среды в рамках не только

«курортной медицинской реабилитации», но и «высокогорной климатотерапии», известной как «альпийская» терапия» [15, 16]. По данным литературы, реабилитация бронхолегочной патологии в горной среде может улучшить биоэнергетику митохондрий тромбоцитов, улучшить функциональные возможности (снизить одышку) и ускорить выздоровление пациента [17, 18]. В экспериментальных работах [18] показано улучшение параметров емкости митохондриального комплекса I, связанных с окислительным фосфорилированием и переносом электронов в тромбоцитах. Кроме того, климатотерапия может быть включена в концепцию прецизионной медицины, оценивающей качество окружающей среды в лечении так называемых «излечимых» синдромов, а не фенотипов заболеваний [19]. В то же время факторы, определяющие успешность/неуспешность климатотерапии в условиях высокогорья и среднегорья, до сих пор неясны. В литературе отражены данные, демонстрирующие факт о том, что тип ответа на высокогорную климатотерапию различается у разных пациентов [20], авторы исследования полагают, что при высокогорной климатотерапии уменьшается толщина слизистой оболочки дыхательных путей и/или происходит моделирование дыхательных путей независимо от исходного статуса пациента. Сама высота может влиять на парциальное давление газов, в том числе NO [21, 22]. Адаптация человека к пребыванию в горной местности зависит от многих факторов, это сложный физиологический процесс, зависящий от половозрастных, конституциональных особенностей, наличия хронических заболеваний. Помимо внешних факторов, от которых зависит течение акклиматизации, выделяют ряд внутренних факторов, в том числе характер заболевания, его тяжесть, функциональное состояние центральной нервной системы и других систем организма. Климатоадаптационные реакции могут быть клинически выраженными и клинически бессимптомными.

Цель исследования – изучение показателей вариабельности сердечного ритма (как маркера, отражающего регуляторные аспекты сердечно-легочного континуума) у пациентов пожилого возраста с ХОБЛ в климатотерапевтических условиях среднегорья до и после лечебных мероприятий, проводимых в стационаре.

#### Материалы и методы исследования

Проведено пилотное одноцентровое проспективное когортное исследование (протокол Этического комитета ИБМИ ВНЦ РАН №3 от 20.01.2022), в которое были включены 33 пациента с обострением ХОБЛ (табл. 1), поступившие в осенне-зимний период 2024 года в стационар Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский центр пульмонологической помощи» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания (аналогичного курортной зоне Верхних Татр), что

соответствует уровню высоты альпийских гор. Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества [2]. Критерии включения – обострение ХОБЛ (группа E, категоризация GOLD, 2025) [1], подписанное информированное согласие, возраст старше 55 лет, европеоидная раса, сопутствующая АГ и ИБС. Критериями исключения стали осложненные формы ХОБЛ: инфекционные осложнения (острые респираторные вирусные инфекции), сопутствующая бронхиальная астма, хирургические вмешательства на легких в анамнезе, декомпенсированная патология. Для всех пациентов при переезде в стационар происходила смена климатической зоны (500 м и более). Важно понимать, что смена климатической зоны всегда сопровождается дополнительной нагрузкой на регуляторные системы, что в идеальных условиях требует установления до-

полнительного времени пребывания в стационаре для адекватной акклиматизации пациента. Все участники исследования были подробно осведомлены о целях и задачах исследования, подписаны информированные согласия, на все вопросы даны разъяснения.

Так как климатолечение оказывает выраженный оздоровительный эффект на все звенья дыхательной системы и окислительные процессы, что обуславливает его применение при дыхательной недостаточности различной этиологии, всей группе пациентов рекомендовали регулярные пешие прогулки для получения максимального оздоровительного эффекта в уникальных природных условиях среднегорья п. Верхний Фиагдон (1342 метров над уровнем моря, так называемую респираторную физиотерапию, не менее 1 часа в сутки).

Таблица 1

**Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХОБЛ, вошедших в исследование**

Показатели	n = 33
Возраст, лет	67,5 [62,08;73,98]
Мужчины, %	100
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2 [24,45;31,18]
Длительность заболевания, годы	10,0 [8;12]
Курение на момент поступления, %	65,6
Курение в анамнезе,%	76,7
ИКЧ (пачка/лет) = Количество выкуриваемых сигарет в день x Стаж курения (годы) / 20	45,5 [40; 72,5]
Длительность курения, годы	41,5 [37;44,75]
Стадия ХОБЛ, 1/2/3, n (%)	2(6,1)/24(72,4)/7(21,1)
Сопутствующая ИБС, n (%)	100
Сопутствующая АГ, n (%)	100
Сопутствующий СД 2 типа, n (%)	3 (9,1)
ВОЗ ФК II/III/IV, % (при поступлении)	42,4/54,57/3,03

*Примечание:* ИМТ – индекс массы тела, ФК – функциональный класс, ИКЧ – индекс курящего человека, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ВСП по методике Р.М. Баевского (аппаратно-программный комплекс «Варикард 2.51», ООО «Рамена», Россия) оценивали на фоне ортостатической пробы [23, 24]. Оценку показателей ВСП проводили в день поступления и через 10 суток лечебных мероприятий. Пациенты в течение 14 дней находились в стационаре, получали лечение и физиотерапевтические процедуры, согласно клиническим рекомендациям [2].

По анализу индивидуальной динамики результатов ВСП пациентов ранжировали на две группы: 1 группа (9 человек), которые на момент выписки демонстрировали положительную динамику параметров ВСП

(27,3%); 2 группа (24 человека) – с отсутствием динамики по параметрам ВСП (72,7%). В анализ включали показатели: временные (HR, уд/мин – частота сердечных сокращений; Mean, мс – среднее значение длительности RR интервала; Mo, мс – мода длительности RR интервала; MxDMn, мс – разность между максимальным и минимальным значением кардиоинтервалов, RMSSD, мс – квадратный корень суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов; SDNN, мс – стандартное отклонение полного массива RR интервалов; CV, % – коэффициент вариации полного массива; pNN50, % – число пар кардиоинтервалов с

разностью более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве; АМ<sub>0</sub>50, %/50мс – амплитуда моды; SI – стресс индекс); спектральные частотные (TP, мс<sup>2</sup> – суммарная мощность спектра ВСР; HF, мс<sup>2</sup> – мощность спектра высокочастотного (0,15–0,4 Гц) компонента спектра; LF, мс<sup>2</sup> – мощность спектра низкочастотного (0,04 – 0,15 Гц) компонента спектра; VLF, мс<sup>2</sup> – мощность спектра сверхнизкочастотного ( $\leq$  0,04 Гц) компонента спектра; PNF, % – мощность спектра высокочастотного компонента ВСР в % от суммарной мощности колебаний; PLF, % – мощность спектра низкочастотного компонента ВСР в % от суммарной мощности колебаний; PVLF, % мощность спектра сверхнизкочастотного компонента ВСР в % от суммарной мощности колебаний; LF/HF, – отношение значений низкочастотного и высокочастотного компонентов ВСР; VLF/HF – отношение значений сверхнизкочастотного и высокочастотного компонентов ВСР; IC – индекс централизации); автокорреляционного анализа (CC1 – значение первого коэффициента автокорреляционной функции; CC0 – число сдвигов автокорреляционной функции до получения значения коэффициента корреляции меньше 0); периоды спектров (THF, с – высокочастотного; TLF, с – низкочастотного; TVLF, с – сверхнизкочастотного). Для оценки функциональных резервов организма (адаптивность к среде) применили интегральный показатель активности регуляторных систем (ПАРС). Фазовые портреты ВСР оценивали по методике А.Н. Флейшмана (2009) [25]. Адаптационные характеристики рассматривали согласно методическим рекомендациям Н.И. Шлык и сравнивали с характером регуляции, присущей здоровым лицам, описанным в исследовании автора [26].

Статистический анализ результатов исследования проводили в программе «Statistica 10.0». Для проверки количественных данных на нормальность распределения использовали тест Колмогорова-Смирнова. Характеристики исследуемых параметров представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q25%; Q75%). Внутригрупповые различия параметров оценивали по критерию Вилкоксона, межгрупповые – по критерию Манна-Уитни. Результаты оценивали, как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведен анализ основных параметров ВСР у пациентов с ХОБЛ до и через 10 дней после терапии (табл. 2). В положении «лежа» при поступлении медианные значения MxDMn, RMSSD, SDNN, TP были существенно снижены, тогда как SI, IC, ПАРС были определены выше нормативных показателей. Остальные показатели находились в пределах нормы (табл. 2). Полученные данные соответствовали резкому уменьшению вариативности значений кардиоинтервалов, суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения. Данные демонстрировали снижение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, суммарной мощности спектра ВСР

на фоне повышения роли централизации в управлении ритмом сердца.

По данным литературы [27], медианная частота, спектральная плотность мощности у пожилых лиц смещаются в сторону низких частот на фоне снижения variability ритма, вследствие чего нормальное старение связано с относительно меньшей парасимпатической регуляцией частоты сердечных сокращений. При исследовании ВСР также необходимо учитывать не только возрастные особенности, но и состояние здоровья испытуемых. В нашем исследовании пациенты в подавляющем большинстве относились к пожилому возрасту (табл. 1) с установленным диагнозом ХОБЛ. Как отмечено исследователями [6], «легкие являются входными воротами при воздействии поллютантов, но не местом главных событий». ХОБЛ, возникающая первично как воспалительная патология дыхательных путей, приобретает черты системного заболевания, вовлекая в патологический процесс ССС. Во-первых, сигаретный дым содержит ряд вазоактивных веществ, напрямую влияющих на тонус легочных сосудов; во-вторых, их вовлеченность в динамике приводит к ремоделированию сосудов, легочной гипертензии и легочному сердцу [7]. Существует значительное количество путей патогенеза, связывающих воздействие патогенных частиц и/или газов через альтерацию клеток легких с патологией ССС. Важен факт включения в «легочное» воспаление дестабилизации вегетативной нервной системы (ВНС), что провоцирует через синусовый узел развитие аритмий [6]. Кроме того, связующими звеньями становятся гипоксия, ускорение клеточного старения, оксидативный и нитрозативные стрессы [28].

В нашем исследовании при анализе кардиоинтервалограмм (КИГ) у 10 мужчин наряду с ухудшением легочной вентиляции были выявлены признаки различных форм аритмий (синусовой тахикардии, мерцательной аритмии, синоатриальной блокады, AV-блокады и желудочковых тахиаритмий), что согласуется с данными литературы по ассоциации аритмий с течением ХОБЛ [9, 23, 29]. С другой стороны, смена климатической зоны у пожилых пациентов также может способствовать ишемии миокарда за счет гипоксии в период акклиматизации к среднегорью. У обследованных пациентов при наличии аритмии была изменена активность различных отделов ВНС, был отмечен дисбаланс ВНС в пользу усиления симпатических влияний при относительном дефиците парасимпатических. Снижение variability КИГ у пациентов с аритмиями также может свидетельствовать о риске развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Также по данным литературы [30] большой вклад в нарушения регуляции сердечно-пульмонального континуума и развитие нарушений ритма могут вносить психические расстройства, сопровождающие ХОБЛ (депрессия, тревога), т.к. происходит нарушение центральных нейроэндокринных звеньев регуляции.

Таблица 2

Параметры ВСП у пациентов с ХОБЛ при проведении ортопробы в день поступления/при выписке  
(Me[Q25%;Q75%])

Параметры	При поступлении			При выписке		
	«Лёжа»	«Стоя»	p	«Лёжа»	«Стоя»	p
HR, уд/мин	73,33 [66,51;80,21]	82,85 [76,34;87,12]	0,000	73,19 [66,41;87,7]	85,28 [76,15;97,77]	0,000
Mean, мс	818,26 [748,07;902,0]	724,27 [688,67;785,94]	0,000	819,73 [684,15;903,53]	703,57 [613,67;787,93]	0,000
MxDMn, мс	121,17 [86,83;247,50]	110,0 [71,0;195,0]	0,275	122,0 [75,0;298,33]	104,0 [65,0;294,0]	0,296
RMSSD, мс	17,98 [11,74;44,86]	13,7 [9,41;43,85]	0,041	16,68 [10,62;101,66]	14,89 [8,12;70,97]	0,943
pNN50, %	0,84 [0,0;12,84]	0,356 [0,00;24,6]	0,590	0,87 [0,0;24,17]	0,42 [0,00;23,23]	0,909
SDNN, мс	25,58 [17,59;45,36]	25,59 [16,33;40,2]	0,316	25,13 [14,77;67,73]	27,19 [16,15;53,52]	1,000
CV, %	3,06 [1,94;5,99]	3,43 [2,44; 5,86]	0,395	3,50 [2,02;7,37]	3,84 [2,3;7,77]	0,124
Mo, мс	818,00 [739,0;918,0]	721,0 [647,0;788,0]	0,000	822,0 [683,0;904,0]	706,0 [601,0;780,0]	0,000
AMo50, %/50 мс	80,7 [44,82;135,47]	91,75 [63,23;126,79]	0,046	101,00 [39,12;161,96]	105,69 [64,96;160,64]	0,532
CC1	0,73 [0,48;0,80]	0,79 [0,6;0,88]	0,016	0,71 [0,49;0,80]	0,71 [0,52;0,87]	0,220
CC0	6,24 [3,87;8,71]	8,06 [4,55;11,79]	0,228	7,54 [4,30;13,48]	8,44 [4,90;13,25]	0,683
SI	350,59 [132,83;842,67]	566,58 [160,56;1262,2]	0,013	602,53 [53,87;1463,17]	846,55 [184,35;1823,26]	0,156
TP, мс <sup>2</sup>	479,87 [176,81;1732,2]	554,48 [164,2;1292,2]	0,517	474,17 [170,13;3705,03]	349,76 [170,94;1410,96]	0,414
HF, мс <sup>2</sup>	102,27 [35,34;504,84]	48,0 [27,98;158,4]	0,238	76,59 [27,19;770,63]	34,12 [22,43;435,7]	0,517
LF, мс <sup>2</sup>	113,93 [62,93;600,79]	183,5 [48,2; 439,83]	0,751	108,17 [40,66;832,11]	150,91 [43,31;300,29]	0,325
VLF, мс <sup>2</sup>	92,26 [46,76;164,39]	162,01 [31,97;317,78]	0,485	107,33 [27,16;236,26]	76,59 [29,78;194,18]	0,471
THF, с	3,84 [2,89;5,1]	3,75 [2,58; 5,72]	0,551	3,49 [2,87;5,31]	3,20 [2,49;4,47]	0,156
TLF, с	19,69 [15,06;23,81]	18,45 [13,65;20,07]	0,204	16,79 [12,64;21,33]	16,25 [12,96;19,69]	0,773
TVLF, с	53,89 [36,57;64,0]	40,17 [29,25;51,2]	0,109	40,96 [31,03;53,89]	48,76 [36,57;60,24]	0,155
PHF, %	32,64 [18,72;53,46]	22,5 [12,11;39,58]	0,012	30,75 [20,65;66,33]	28,84 [13,73;61,77]	0,084
PLF, %	32,74 [17,53;43,45]	29,71 [24,02;50,43]	0,166	34,62 [18,17;43,74]	35,25 [20,22;45,57]	0,501
PVLF, %	28,0 [14,48;40,11]	28,38 [14,74;49,96]	0,166	25,59 [10,98;40,23]	25,31 [14,00;49,28]	0,428
LF/HF	1,18 [0,36;1,71]	1,52 [0,64;3,71]	0,036	1,0 [0,41;1,97]	1,01 [0,57;3,27]	0,118
VLF/HF	0,85 [0,27;1,84]	1,72 [0,42;3,45]	0,066	0,96 [0,24;2,45]	1,05 [0,28;4,31]	0,072
IC	2,06 [0,87;4,34]	3,44 [1,52;7,25]	0,028	2,25 [0,51;3,84]	2,47 [0,62;6,28]	0,041
ПАРС	6,0 [5,0;7,0]	7,0 [5,0;8,0]	0,024	6,0 [5,0;7,0]	7,0 [6,0;8,0]	0,056

Примечание: p – уровень статистической значимости между параметрами ВСП в положениях «лежа» и «стоя».

Было выявлено, что большинство мужчин в исследовании – «заядлые» курильщики со стажем (табл. 1), а согласно данным литературы у заядлых курильщиков повышена симпатическая активность даже в состоянии покоя, что обусловлено воздействием никотина на нейрокардиоваскулярную регуляцию [29]. Известно, что 9500 видов соединений, входящих в состав сигаретного дыма, оказывают негативные острые и хронические сердечно-сосудистые эффекты, например, приводят к усиленному высвобождению катехоламинов с последующей симпатической активацией [29]. Было показано, что основные параметры ВСР у курильщиков значительно ниже, чем у некурящих, количество лет привычного курения отрицательно коррелирует с RMSSD, HF и положительно – с соотношением LF/HF [31]. Авторы данного исследования также пришли к выводу, что парасимпатическая модуляция сердца снижалась у заядлых курильщиков, а притупленный автономный контроль сердца может частично объяснить механизм, лежащий в основе связи курения с сердечно-сосудистыми заболеваниями [31].

В исследовании при проведении ортостатической пробы нами было установлено, что динамика временных параметров Mean, RMSSD, Mo, AMo50, SI в ортостазе отражает усиление симпатической и снижение парасимпатической активности ВНС пациентов с увеличением степени централизации управления ритмом сердца: IC возрастает с 20,6 до 3,44, ПАРС – с 6,0 до 7,0 баллов (табл. 2). Для перехода из клиностаза в ортостаз характерно значительное увеличение мощности вазомоторных волн 1-го порядка, однако, мы не выявили достоверных различий по мощности спектра низкочастотного компонента variability, как абсолютной (LF), так и относительной (PLF). Фиксируется увеличение соотношения LF/HF и снижение относительной мощности спектра высокочастотного компонента (PHF), но не абсолютной мощности (HF). По мнению Р.М. Баевского [12] это может быть связано с возрастными особенностями постуральных реакций наших пациентов, так как «активность вазомоторного центра снижена при переходе из клиностаза в ортостаз у лиц пожилого возраста». При VLF < 240 мс<sup>2</sup> присутствует энерго-метаболический дефицит, мы полагаем, что он – следствие хронического психоэмоционального стресса. После терапии в ортостазе отмечалось физиологическое снижение, при поступлении – патологическое повышение величины показателя. Резкое снижение HF в ортостазе также, по нашему мнению, свидетельствовало о сохранении недостаточности адаптивных резервов в динамике терапии (табл. 2).

В целом, полученные результаты не противоречили данным литературы [32], когда с возрастом фиксируется неуклонное снижение LF, HF и TP как в клиностазе, так и в ортостазе, у «заядлых» курильщиков спектральный компонент сердечного ритма (отражающий респираторную синусовую аритмию в положении лежа на спине) также снижен. Сам процесс курения снижает «вагальный» контроль сердца, притупляя по-

стуральные реакции в автономной регуляции сердечного ритма.

При оценке показателя ПАРС у пациентов при поступлении было выявлено перенапряжение систем регуляции на фоне дефицита защитно-приспособительных реакций, их недостаточности для адекватного реагирования на внешние факторы. Гиперактивация регуляторных систем не была обеспечена при ХОБЛ функциональными резервами, однако отмечено, что сложившаяся «перестройка» относительно стабильна и не меняется на фоне терапии при общегрупповом анализе.

У наших пациентов после лечения в положении «лежа» были отмечены те же тенденции, что и при поступлении: медианные значения MxDMn, RMSSD, SDNN, TP значимо снижены, тогда как показатели SI (602,53), IC (2,25), ПАРС (6,0) регистрировались выше нормативных показателей, сохранялся тренд на уменьшение вариативности значений кардиоинтервалов в динамическом ряду (табл. 2). Было выявлено торможение активности парасимпатического звена ВНС, падали суммарный эффект вегетативной регуляции системы кровообращения, общая мощность спектра, и все это отмечалось на фоне нарастания степени напряжения регуляторных систем и централизации регуляции. При проведении ортопробы количество параметров ВСР, достоверно реагирующих на изменение положения тела у пациентов с ХОБЛ сокращалось до минимума (табл. 2). Ожидаемо была повышена частота сердечных сокращений, уменьшились Mean, Mo, усилилась степень централизации управления сердечным ритмом (IC). Постуральные реакции пациентов были слабо выражены.

Уменьшение роли парасимпатической нервной системы в регуляции сердечно-легочного континуума при ХОБЛ совпадает с данными других исследователей [33, 34]. Для большинства показателей полученные нами тренды не противоречат результатам изменений параметров ВСР у пациентов с ХОБЛ [35]. Активация симпатической гиперактивности при ХОБЛ инициируется гипоксемией, гиперкапнией, избыточными колебаниями внутригрудного давления вследствие обструкции и системного воспаления, кроме того, определенный вклад в активацию симпатического звена вносит усиление тревожности при ХОБЛ [36].

С другой стороны, необходимо обратить внимание на сезон года, в котором происходило исследование – осень-зима. В литературе присутствуют единичные исследования по оценке сезонной динамики показателей ВСР у здоровых лиц. При кратковременном анализе ВСР «сидя» в зимний сезон исследователи отмечали статистически значимое «снижение парасимпатических и повышение симпатических влияний на ЧСС (более высокие значения LF/HF и более низкие значения RMSSD, pNN50, абсолютная величина HF), индекс стресса демонстрировал преобладающую активность механизмов симпатической регуляции»; в зимний сезон он был выше верхней границы нормы [37].

Таблица 3

Сравнительный анализ параметров ВСП пациентов с ХОБЛ 1-й и 2-й групп (Me[Q25%;Q75%])

Параметры ВСП	При поступлении				При выписке			
	«Лёжа»		«Стоя»		«Лёжа»		«Стоя»	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
HR, уд./мин.	66,82 [64,93; 79,51]	73,47 [68,25; 80,20]	78,36 [75,48; 84,05]	84,35 [78,99; 92,56]	68,85 [65,67; 71,69]	79,82 [70,60; 87,70]	79,30 [72,63; 90,01]	86,61 [81,44; 100,21]
Mean, мс	897,93 [754,6; 923,98]	816,62 [748,07; 879,02]	766,05 [714,7; 794,86]	711,34 [648,21; 759,51]	871,53 [836,97; 913,67]	751,69 [684,15; 849,85]	756,99 [666,62; 826,05]	692,75 [598,72; 736,71]
MxDMn, мс	137,50 [100,5; 412,5]	120,17 [80,16; 151,16]	161,83 [76,58; 325,16]	107,25 [71,0; 195,0]	223,0 [130,0; 298,33]	82,0 <sup>p=0,017</sup> [54,0; 149,0]	168,0 [116,0; 299,0]	89,0 [53,50; 142,0]
RMSSD, мс	17,97 [13,32; 130,89]	18,79 [9,52; 32,24]	12,45 [8,30; 86,40]	14,25 [9,41; 43,85]	28,27 [17,12; 140,37]	11,64 <sup>p=0,02</sup> [9,21; 29,31]	19,09 [9,18; 76,70]	14,89 [8,11; 39,71]
pNN50, %	0,93 [0,45; 14,23]	0,68 [0,01; 11,23]	0,00 [0,00; 28,49]	0,49 [0,00; 24,60]	4,65 [0,87; 33,43]	0,00 <sup>p=0,035</sup> [0,00; 1,41]	1,37 [0,00; 31,13]	0,42 [0,00; 3,49]
SDNN, мс	28,22 [20,86; 94,28]	25,55 [14,60; 38,34]	33,85 [20,70; 69,50]	22,17 [16,33; 36,12]	49,29 [33,47; 104,08]	16,61 <sup>p=0,007</sup> [12,05; 29,77]	28,96 [26,04; 63,92]	23,07 [15,31; 28,87]
CV, %	3,06 [2,43; 10,2]	2,96 [1,94; 4,25]	4,28 [2,67; 11,13]	2,85 [2,44; 5,86]	5,69 [3,76; 10,58]	2,06 <sup>p=0,005</sup> [1,73; 3,50]	3,81 [3,34; 8,72]	3,84 [2,27; 4,10]
Mo, мс	888,0 [751,0; 959,0]	812,5 [739,0; 878,0]	780,0 [718,0; 796,5]	701,5 [645,0; 775,0]	876,0 [850,0; 907,0]	711,00 [677,0; 842,0]	749,0 [670,0; 816,0]	692,0 [592,0; 740,0]
AMo50, %/50 мс	74,51 [29,13; 112,82]	82,03 [71,45; 135,47]	84,29 [54,85; 123,98]	96,52 [72,89; 136,33]	67,52 [30,28; 93,84]	135,83 <sup>p=0,047</sup> [81,04; 163,45]	81,44 [61,83; 112,60]	128,83 [85,08; 178,54]
CC1	0,75 [0,34; 0,78]	0,72 [0,56; 0,80]	0,81 [0,67; 0,90]	0,79 [0,53; 0,83]	0,73 [0,49; 0,78]	0,70 [0,68; 0,79]	0,58 [0,51; 0,87]	0,80 [0,65; 0,87]
CC0	4,36 [3,86; 4,93]	6,74 [4,01; 10,41]	7,98 [5,14; 11,67]	8,62 [4,55; 11,79]	6,04 [3,34; 11,18]	8,04 [4,92; 13,48]	7,38 [4,51; 13,71]	8,46 [5,30; 12,52]
SI	291,02 [42,07; 643,41]	366,15 [318,28; 1085,42]	274,37 [121,8; 964,6]	633,74 [262,61; 1488,55]	222,20 [53,87; 455,66]	1261,33 <sup>p=0,017</sup> [322,99; 2355,0]	310,70 [99,53; 475,69]	1066,43 [420,18; 2345,71]
TP, мс <sup>2</sup>	692,78 [253,1; 4957,6]	408,30 [130,72; 1222,43]	877,68 [329,46; 2526,7]	372,25 [164,20; 1292,21]	1236,88 [786,18; 7012,72]	245,87 <sup>p=0,006</sup> [86,61; 779,84]	701,35 [583,02; 2944,70]	263,33 [116,06; 499,14]
HF, мс <sup>2</sup>	102,27 [38,35; 4056,0]	107,52 [29,00; 236,45]	48,87 [18,00; 1507,3]	48,00 [28,40; 158,41]	212,26 [80,25; 5975,68]	39,94 <sup>p=0,017</sup> [24,65; 111,98]	71,97 [25,90; 1433,63]	30,61 [12,82; 204,72]
LF, мс <sup>2</sup>	270,19 [77,33; 649,21]	113,22 [25,74; 334,69]	317,81 [41,73; 614,58]	142,48 [48,20; 339,75]	410,98 [224,93; 1587,30]	62,87 <sup>p=0,037</sup> [22,48; 225,77]	187,90 [80,91; 388,87]	90,38 [34,92; 187,25]
VLF, мс <sup>2</sup>	108,25 [72,49; 249,40]	77,25 [36,68; 158,33]	224,07 [99,60; 396,18]	100,05 [31,96; 317,78]	227,18 [161,99; 505,78]	49,09 <sup>p=0,011</sup> [21,06; 137,54]	173,11 [76,59; 236,07]	51,06 <sup>p=0,02</sup> [26,05; 97,46]
THF, с	3,75 [3,08; 3,86]	4,10 [2,89; 5,95]	3,76 [2,52; 5,44]	4,08 [2,58; 5,72]	3,61 [3,32; 4,08]	3,20 [2,73; 5,31]	3,61 [2,43; 4,47]	2,97 [2,51; 3,92]
TLF, с	15,06 [9,84; 19,69]	21,33 [17,65; 23,81]	13,94 [9,07; 19,18]	18,79 [16,51; 22,26]	16,62 [12,80; 21,78]	16,79 [12,48; 20,48]	14,63 [10,34; 16,78]	17,36 [14,22; 19,69]
TVLF, с	44,52 [34,13; 51,20]	56,89 [36,57; 68,26]	43,59 [39,44; 49,98]	36,62 [26,94; 53,89]	39,27 [31,03; 64,0]	40,96 [36,57; 48,76]	62,12 [39,38; 68,27]	42,67 <sup>p=0,03</sup> [36,57; 51,20]
PHF, %	31,90 [18,65; 81,48]	33,45 [21,77; 48,23]	19,83 [6,41; 48,12]	23,20 [13,72; 39,58]	31,21 [21,36; 66,33]	30,75 [20,65; 45,27]	32,31 [9,12; 67,21]	28,84 [16,53; 43,57]
PLF, %	31,05 [11,65; 43,44]	33,0 [21,10; 39,61]	24,85 [21,10; 41,68]	41,28 [25,86; 50,43]	31,52 [17,62; 39,01]	37,10 [25,60; 44,57]	28,36 [20,91; 43,97]	36,08 [19,02; 45,57]
PVLF, %	16,90 [6,85; 37,04]	28,78 [19,93; 40,99]	46,30 [16,41; 56,46]	26,60 [14,74; 42,87]	25,83 [16,04; 40,22]	25,59 [10,98; 34,63]	28,94 [18,71; 40,65]	20,63 [13,99; 50,18]
LF/HF	0,97 [0,14; 2,57]	1,19 [0,48; 1,54]	1,22 [0,50; 6,41]	1,90 [1,01; 2,84]	0,92 [0,26; 1,38]	1,21 [0,53; 1,97]	0,94 [0,33; 5,50]	1,01 [0,65; 3,06]
VLF/HF	1,16 [0,08; 1,77]	0,82 [0,35; 1,84]	2,82 [1,07; 5,53]	1,33 [0,42; 2,40]	1,10 [0,24; 2,94]	0,87 [0,24; 1,79]	1,17 [0,28; 4,46]	1,05 [0,29; 3,65]
IC	2,14 [0,23; 4,36]	1,99 [1,07; 3,59]	4,04 [1,57; 15,57]	3,31 [1,52; 6,28]	2,21 [0,50; 3,68]	2,25 [1,21; 3,84]	2,42 [0,49; 9,96]	2,47 [1,29; 5,05]
ПАРС	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,0; 6,0]	6,50 [5,5; 7,5]	7,0 [5,0; 8,0]	4,5 [4,0; 6,0]	7,05 <sup>p=0,000</sup> [6,0; 7,0]	6,5 [5,0; 8,0]	7,0 [6,0; 8,0]

Примечание: p – уровень статистической значимости между параметрами ВСП пациентов 1-й и 2-й групп.

Учитывая тот факт, что в общей группе пациентов не было обнаружено достоверных улучшений показателей ВСП после лечения, исходя из возможности наличия возникающих в процессе акклиматизации различных адаптивных реакций (отрицательные, субкомпенсированные, положительные), мы провели оценку ВСП пациентов и выявили на основе индивидуального анализа следующие группы: 1-я группа – положительная динамика параметров ВСП; 2-я группа – отсутствие динамики. Интересно, что при поступлении в стационар достоверных различий между результатами оценки ВСП в этих группах не было выявлено, то есть, нельзя сказать, что пациенты 1 группы изначально имели лучшие показатели ВСП (табл. 3).

Ошибочным оказалось предположение, что пациенты 1-й группы имели лучшие показатели ВСП по результатам лечения, поскольку были моложе остальных пациентов, напротив, средний возраст у них составил  $71,6 \pm 3,11$  лет, против  $68,04 \pm 2,45$  во второй группе ( $p = 0,382$ ). При сравнении параметров ВСП в положении «лежа» после лечения, было выявлено, что у пациентов, имевших по результатам лечения положительную динамику ВСП (1 группа) активность парасимпатического звена регуляции (RMSSD, pNN50) и суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения (SDNN) были выше, чем во 2-й группе (табл. 3). Суммарная мощность спектра (TP) пришла в границы нормы, снизился показатель SI, и, следовательно, степень напряжения регуляторных систем. После лечения во 2-й группе сохранялся ригидный ритм, тогда как в 1-й группе степень вариативности КИГ увеличилась (MxDMn, CV). Функциональное состояние пациентов 1-й группы при поступлении в стационар можно было охарактеризовать как перенапряжение регуляторных систем (ПАРС = 7,0 баллов) вследствие нарушения адаптационно-компенсаторных механизмов. После проведенного лечения ПАРС опустился до 4,5 баллов, что соответствует состоянию функционального напряжения, т.е. организм пациентов находился в процессе адаптации к комплексу воздействующих факторов (акклиматизации, медицинским манипуляциям, изменению привычного жизненного уклада). Как в общей группе, так и в группах 1, 2 по результатам динамики показателей ВСП было отмечено, что  $LF > HF$ , что требует более тщательного анализа, т.к., вероятно, включаются неспецифические механизмы регуляции (табл. 2, 3). Снижение некоторых показателей ( $p < 0,05$ ) у пациентов 2-й группы, по нашему мнению, было более связано с незавершенным этапом акклиматизации, т.к. в ряде исследований показано отсутствие связи между обострением ХОБЛ и снижением параметров ВСП [38].

В рамках полученных результатов мы попробовали рассмотреть показатели ВСП с точки зрения нелинейной составляющей медленных колебаний гемодинамики, которые, по мнению А.Н. Флейшмана [25], «складываются из трех крупных взаимосвязанных источников – метаболических волновых процессов, ней-

роэндокринно-автономной регуляции центрального и периферического звеньев и процессов самоорганизации». По данным индивидуальных фазовых портретов (ФП) было выявлено (рис. 1), что при поступлении в первой группе преимущественно отмечался так называемый «хаотический» тип. После терапии он трансформировался в хаотически-циклический (хаотическое «ядро» сочетается с циклическими траекториями большего радиуса), что могло говорить об усложнении процесса и улучшении нейроэндокринной регуляции со стороны центральной нервной системы. Во 2-й группе «улучшение» фазовых портретов не регистрировалось.

По данным литературы, анализ адаптационных/деадаптационных изменений проводится в соответствии с типами вегетативной регуляции по показателю MxDMn, и у относительно здоровых лиц чаще определяется III тип – «умеренное преобладание автономного контура регуляции» [26]. В нашем исследовании в общей группе пациентов при поступлении чаще отмечалось «выраженное преобладание центрального контура регуляции» (II тип), на фоне терапии был отмечен тренд на повышение доли лиц с III типом в положении «лежа» (рис. 2).

Мы не оценивали качество жизни у пациентов с помощью специализированных респираторных опросников, однако по данным анкетирования, 95% всех госпитализированных пациентов указали на субъективное «улучшение состояния» на 5 баллов из 5-ти, клиническое улучшение было отмечено у 81,8% (повышение сатурации, снижение ФК). Однако по результатам оценки ВСП только пациенты 1-й группы (27,3%) были отнесены к субъектам с положительной регуляторной перестройкой. Остальные 72,7% пациентов нуждались в дополнительном периоде пребывания в стационаре для завершения процессов адаптации, и, как следствие, повышения длительности эффективного лечения. Полученные положительные результаты пациентов в 1-й группе можно объяснить индивидуальными функциональными возможностями организма, воздействием комплекса факторов (лекарственного и климатического), кроме того, климатотерапия благотворно влияет на психологическое состояние больных [39].

В исследовании S. Hashimoto и соавторов [20] у некоторых пациентов наблюдается значительное снижение уровня эозинофилов в крови, что свидетельствовало о противовоспалительном эффекте высокогорной климатотерапии у отдельных групп пациентов, а «предикторами» снижения эозинофилии был высокий уровень общего IgE и «высокий уровень использования ингаляционных и пероральных кортикостероидов».

Однако в нашем исследовании показано, что полноценная медикаментозная терапия у пациентов с таким тяжелым заболеванием как ХОБЛ в условиях среднегорья не обеспечивала позитивную перестройку регуляторных систем сердечно-легочного континуума

за такой короткий промежуток времени (14 суток). Возможно, при смене климатической зоны нагрузка на адаптационные механизмы повышалась, что зачастую является дополнительным фактором, тормозящим развитие долгосрочных положительных регуляторных реакций. В доступной нам литературе длительность высокогорной терапии варьирует от 3-х до 12 недель.

Вероятно, необходимо разрабатывать методы, которые позволят сократить период адаптации у пациентов с ХОБЛ с отрицательной/субкомпенсированной реакцией акклиматизации, что позволит сбалансировать экономическую целесообразность срока пребывания пациента в лечебном учреждении с климатотерапевтическим эффектом и результативностью лечения.

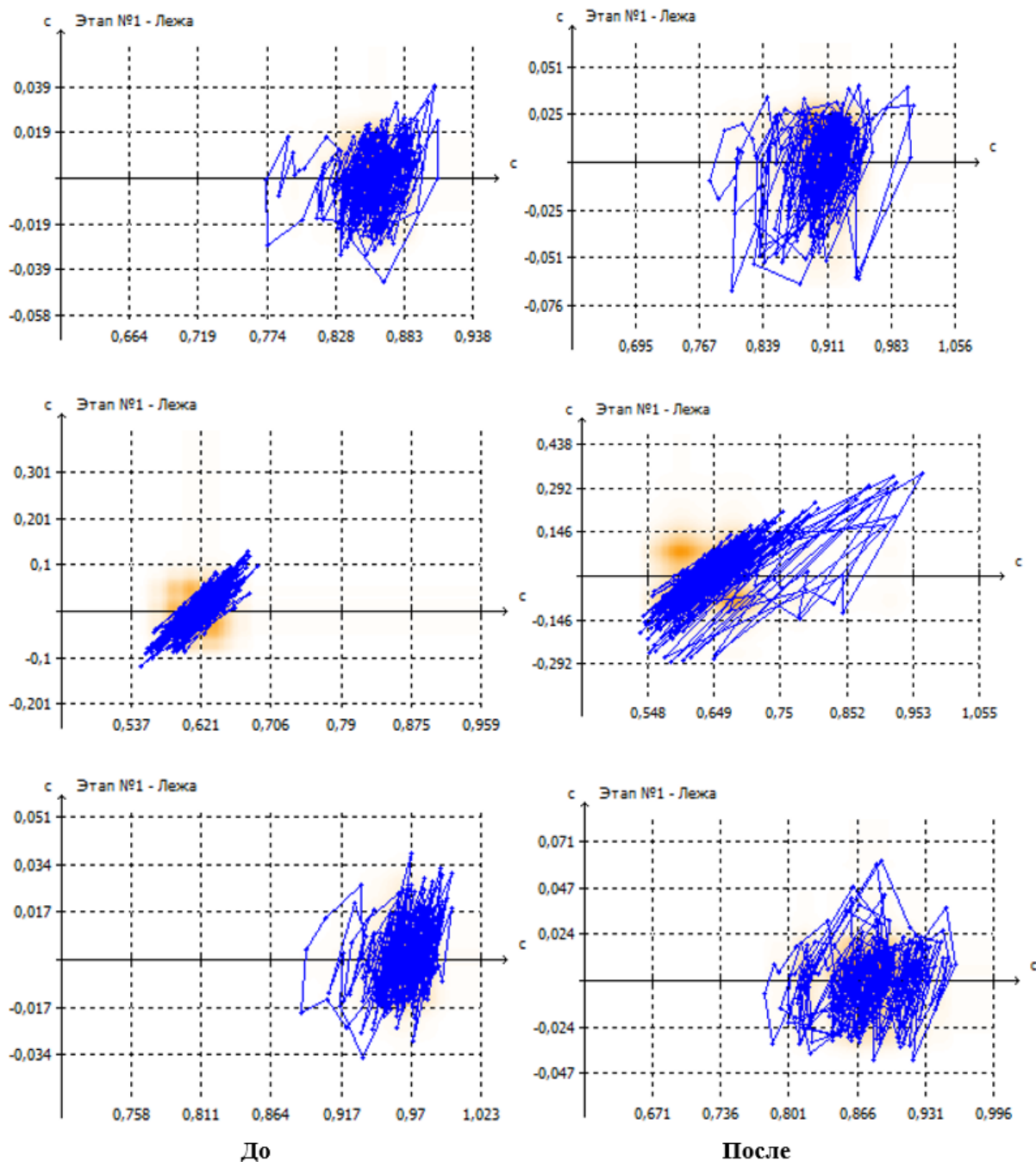


Рис. 1. Примеры наиболее визуально информативных фазовых портретов пациентов с положительной динамикой параметров ВСР (1-й группа): К.А. (67 лет), Т.Ш. (79 лет), В.И. (68 лет) (в порядке упоминания, сверху вниз) в положении «лежа» до (левая колонка) и после лечения (правая колонка). Примечание: горизонтальная ось – R-R (c); вертикальная ось –  $\Delta R-R$  (c).

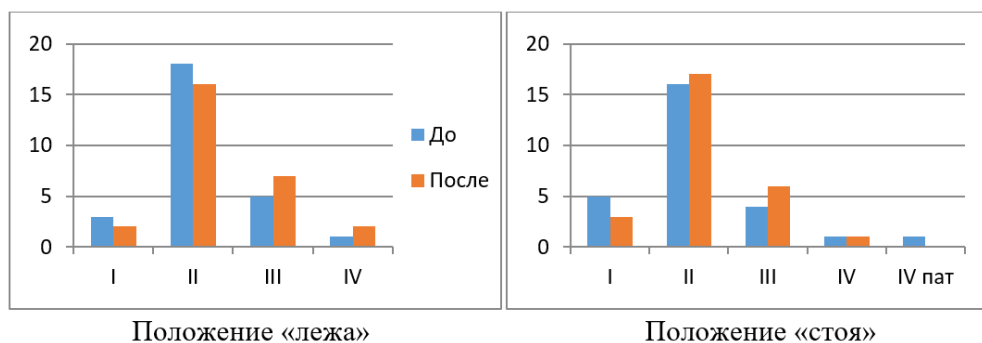


Рис. 2. Динамика типов вегетативной регуляции сердечного ритма пациентов по данным ВСП до и после лечения в положениях «лёжа» (клиностаз) и «стоя» (ортостаз). После лечения тренд сместился в сторону III типа – «умеренного преобладания автономного контура регуляции». Горизонтальная ось – типы вегетативной регуляции сердечного ритма (I, II, III, IV, IV «патологический» – на рис. обозначен как «пат»), вертикальная ось – количество пациентов.

Нужно принимать во внимание, что конечный клинический результат лечения складывается из взаимоотношений различных типов реакций организма на перемену климата, лекарства, процедуры, то есть, обусловлен видом действующего агента, с одной стороны, и реактивностью организма – с другой. Необходимо также учитывать, что важной закономерностью реагирования на лекарственное воздействие является эффект последствия, выражающийся в улучшении функционального состояния организма, наступающем или возрастающем по прошествии некоторого времени после лечения.

В частности, при проведении климатотерапевтических мероприятий у больных с легочной патологией (хронической пневмонией) с нормальной функцией дыхания отрицательные (субкомпенсированные) реакции акклиматизации наблюдаются в 17%, а при наличии дыхательной недостаточности, ограничивающей функциональные резервы организма – в 37% случаев [21]. Периодом акклиматизации можно считать время, в течение которого исчезают отрицательные симптомы у большинства (>50) пациентов [22]. И если для больных гипертонической болезнью этот период длится 5-6 дней, то у больных хронической пневмонией – до 11 дней, туберкулезом легких – до 20 дней. Вследствие этого можно предположить, что на момент выписки большинство обследованных пациентов проходят период акклиматизации или только завершили его. В связи с этим, очевидна необходимость увеличения сроков пребывания пациентов с ХОБЛ в стационаре, расположенном в условиях среднегорья, так как при акклиматизации большое значение имеет уровень функциональных возможностей организма.

У более тяжелых больных чаще наблюдается отрицательная или замедленная реакция акклиматизации, по сравнению с компенсированными больными [22]. Не только в высокогорье, но и на уровне среднегорья снижение парциального давления кислорода в воздухе может сопровождаться срывом процессов адаптации и негативно влиять на здоровье человека. В исследова-

ниях [20, 22, 40] показано клинически значимое повышение уровня АД у пациентов с ХОБЛ в условиях среднегорья, что свидетельствует о тесной связи обострения данного заболевания с повышением сердечно-сосудистого риска у мультиморбидных пациентов, учитывая наличие у пациентов с ХОБЛ автономной дисрегуляции АД и выраженных колебаний АД вследствие гипоксии. Необходимо учитывать, что даже у здоровых лиц старшего возраста на высоте 1350 м усиливается эктопическая активность миокарда, вследствие чего возрастает количество желудочковых и наджелудочковых экстрасистол [22, 40].

### Заключение

Таким образом, у пациентов при поступлении отмечено перенапряжение систем регуляции на фоне дефицита защитно-приспособительных реакций, их недостаточности для адекватного реагирования на внешние факторы. Гиперактивация регуляторных систем не обеспечена при ХОБЛ функциональными резервами, однако сложившаяся «перестройка» относительно стабильна и не меняется на фоне терапии при общегрупповом анализе. Стационарное лечение в новых климатических условиях среднегорья вызывает различные физиологические сдвиги в организме – реакции акклиматизации. Положительная динамика параметров ВСП после лечения присуща 27,3% пациентам, у остальных 72,7% достоверных различий не выявлено, что обусловлено индивидуальными функциональными возможностями организма, и, как следствие, специфичными реакциями, возникающими в процессе акклиматизации (отрицательными, субкомпенсированными, положительными). Вследствие этого можно предположить, что на момент выписки 72,7% пациентов с ХОБЛ еще проходят период акклиматизации или только завершили его. В связи с этим, очевидна необходимость увеличения срока пребывания пациентов с ХОБЛ в стационаре, расположенном в условиях среднегорья. В проблеме акклиматизации, как частного случая адаптации пациентов с ХОБЛ к

условиям среднегорья, есть еще много нерешенных вопросов, поэтому исследование физиологических и клинических реакций пациентов с данной патологией открывает, на наш взгляд, большие возможности для разработки методик адаптационной стратегии, облегчающих и ускоряющих акклиматизацию, повышая эффективность лечения. Выявление предикторов, повышающих чувствительность к высокогорной климатотерапии, может стать шагом к более глубокому пониманию механизмов ХОБЛ, а также позволит прогнозировать механизм воздействия среды для профилактики и 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 выполнено в рамках НИР ИБМИ ВНИЦ РАН №125030603222-0

#### **Funding Sources**

The study was supported by the SRW IBMI VSC RAS №125030603222-0

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2025 Report. URL: <https://goldcopd.org/2025-gold-report-2/>
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. 2024. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/хроническая-обструктивная-болезнь-легких-кр-рф-2024/18404#attachments>
3. Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Биохимические предикторы развития доклинического артериосклероза у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.91. С.34–40. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-34-40>
4. Невзорова В.А., Бродская Т.А., Захарчук Н.В., Кондрашова Е.А. ХОБЛ и АГ: ведущие звенья кардиопульмонального континуума. Владивосток: Медицина ДВ, 2023. 168 с. ISBN: 9785983012776.
5. Huang K., Zheng Z., Li W., Niu H., Lei J., Dong F., Yang T., Wang C. Sociodemographic correlates with prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a study from a Chinese National Survey // Lancet Reg. Health West Pac. 2023. Vol.42. Article number:100937. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100937>
6. Айсанов З.Р., Чучалин А.Г., Калманова Е.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистая коморбидность // Кардиология. 2019. Т.59, №8S. С.24–36. <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>
7. Karnati S., Seimetz M., Kleefeldt F., Sonawane A., Madhusudhan T., Bachhuka A., Kosanovic D., Weissmann N., Krüger K., Ergün S. Chronic obstructive pulmonary disease and the cardiovascular system: vascular repair and regeneration as a therapeutic target // Front. Cardiovasc. Med. 2021. Vol.8. Article number:649512. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.649512>
8. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles. 2018. URL: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en>
9. Miller J., Edwards L., Agustí A., Bakke P., Calverley P.M., Celli B., Coxson H.O., Crim C., Lomas D.A., Miller B.E., Rennard S., Silverman E.K., Tal-Singer R., Vestbo J., Wouters E., Yates J.C., Macnee W. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort // Respir. Med. 2013. Vol.107, №9. P.1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.001>
10. Nevzorova V., Brodskaya T., Zakharchuk N. Smoking, respiratory diseases and endothelial dysfunction. In: Lenasi H., editor. Endothelial dysfunction – old concepts and new challenges. London: IntechOpen, 2018. P.307–325. <https://doi.org/10.5772/intechopen.73555>
11. Яблунский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В., Питык А.И. Вариабельность сердечного ритма в клинике. Харьков: Основа, 2001. 189 с.
12. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П., Довгалевский П.Я., Кукушкин Ю.А., Миронова Т.Ф., Прилуцкий Д.А., Семенов А.В., Федоров В.Ф., Флейшман А.Н., Медведев М.М., Чирейкин Л.В. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // Вестник аритмологии. 2002. №24. С.65–86. EDN: HSPLXF.
13. Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. К вопросу интерпретации частотных компонентов спектра вариабельности сердечного ритма // Трансляционная медицина. 2022. Т.9, №3. С.35–58. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-3-35-58>
14. Абросимов В.Н., Косяков А.В., Пономарева И.Б., Перегудова Н.Н. Новые подходы к оценке функционального статуса пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2020. Т.30, №1. С.53–60. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-53-60>
15. Kubincová A., Takáč P., Demjanovič Kendrová L., Joppa P. Predictors of quality-of-life improvement at different minimum clinically important difference values in patients with chronic obstructive pulmonary disease after climatic rehabilitation treatment // Life (Basel). 2023. Vol.13, №8. Article number:1763. <https://doi.org/10.3390/life13081763>

16. Vinnikov D., Khafagy A., Blanc P.D., Brimkulov N., Steinmaus C. High-altitude alpine therapy and lung function in asthma: systematic review and meta-analysis // *ERJ Open Res.* 2016. Vol.2, №2. Article number:00097-2015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00097-2015>
17. Gvozdjaková A., Sumbalová Z., Kucharská J., Rausová Z., Kovalčíková E., Takácsová T., Navas P., López-Lluch G., Mojto V., Palacka P. Mountain spa rehabilitation improved health of patients with post-COVID-19 syndrome: pilot study // *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2022. Vol.30, №6. P.14200–14211. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22949-2>
18. Sumbalova Z., Kucharska J., Rausova Z., Palacka P., Kovalcikova E., Takacsova T., Mojto V., Navas P., Lopez-Lluch G., Gvozdjakova A. Reduced platelet mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation in patients with post COVID-19 syndrome are regenerated after spa rehabilitation and targeted ubiquinol therapy // *Front. Mol. Biosci.* 2022. Vol.9. Article number:1016352. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1016352>
19. Kappen J.H., In't Veen J.C.C.M., Braunstahl G.J. High-altitude treatment in severe asthma: Effective and needed in an era of precision medicine // *Neth. J. Med.* 2018. Vol.76, №5. P.205–206.
20. Hashimoto S., Rijssenbeek-Nouwens L.H., Fieten K.B., Weersink E.J., Bel E.H. Predictors of benefit from high-altitude climate therapy in adults with severe asthma // *Neth. J. Med.* 2018. Vol.76, №5. P.218–225.
21. Бокша В.Г. Справочник по климатотерапии. Киев, Здоровья, 1989. 203 с. ISBN: 5-311-00337-5.
22. Киселев А.Р., Араблинский Н.А., Миронов С.А., Уметов М.А., Бернс С.А., Явелов И.С., Драпкина О.М. Физиологические и патофизиологические аспекты краткосрочной адаптации человека к условиям среднегорья // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022. Т.21, №8. С.97–105. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3306>
23. Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms // *Front. Public Health.* 2017 Vol.5. Article number:258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
24. Датиева Ф.С., Беляева В.А., Дзампаева Ж.В., Такоева Е.А., Нартикоева М.И., Датиева Л.Р. Дизрегуляторные аспекты в патогенезе нарушений сердечно-сосудистой системы. Возможности коррекции фитоадаптогенами: экспериментально-клинические исследования / под ред. Н.М. Бурдули. Владикавказ: ИП Цопанова А.Ю., 2022. 308 с. ISBN: 978-5-00081-526-7.
25. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики. Нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009. 194 с. ISBN: 978-5-7692-1079-2.
26. Шлык Н.И. Вариабельность сердечного ритма и методы ее определения у спортсменов в тренировочном процессе: методическое пособие. Ижевск: Удмуртский государственный университет, 2022. 80 с. EDN: YPIJKKY.
27. Jensen-Urstad K., Storck N., Bouvier F., Ericson M., Lindblad L.E., Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender // *Acta Physiol. Scand.* 1997. Vol.160, №3. C.235–241. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1997.00142.x>
28. Rabe K.F., Hurst J.R., Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? // *Eur. Respir. Rev.* 2018. Vol.27, №149. Article number:180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>. Erratum in: *Eur. Respir. Rev.* 2018. Vol.27, №150: Article number:185057. <https://doi.org/10.1183/16000617.5057-2018>
29. Lu W., Aarsand R., Schotte K., Han J., Lebedeva E., Tsoy E., Maglakelidze N., Soriano J.B., Bill W., Halpin D.M.G., Rivera M.P., Fong K.M., Kathuria H., Yorgancioğlu A., Gappa M., Lam D.C., Rylance S., Sohal S.S. Tobacco and COPD: presenting the World Health Organization (WHO) Tobacco Knowledge Summary // *Respir. Res.* 2024. Vol.25, №1. Article number:338. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02961-5>
30. Martínez-Gestoso S., García-Sanz M.T., Carreira J.M., Salgado F.J., Calvo-Álvarez U., Doval-Oubiña L., Camba-Matos S., Peleteiro-Pedraza L., González-Pérez M.A., Penela-Penela P., Vilas-Iglesias A., González-Barcala F.J. Impact of anxiety and depression on the prognosis of COPD exacerbations // *BMC Pulm. Med.* 2022; Vol.22, №1. Article number:169. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01934-y>. Erratum in: *BMC Pulm. Med.* 2022. Vol.22, №1. Article number:213. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01999-9>
31. Barutcu I., Esen A.M., Kaya D., Turkmen M., Karakaya O., Melek M., Esen O.B., Basaran Y. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2005. Vol.10, №3. P.324–329. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2005.00636.x>
32. Barantke M., Krauss T., Ortak J., Lieb W., Reppel M., Burgdorf C., Pramstaller P.P., Schunkert H., Bonnemeier H. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008. Vol.19, №12. P.1296–1303. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01257.x>
33. Милащенко А.И., Андреев А.Н., Миронов В.А., Попов В.А., Миронова Т.Ф. Ритмокардиографическое исследование вариабельности ритма сердца у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Уральский медицинский журнал.* 2020. №7(190). С.60–63. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.07.40>
34. Tseng C.Y., Chang J.C., Chen Y.C., Huang H.H., Lin C.S., How C.K., Yen D.H. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after ED treatment // *J. Chin. Med. Assoc.* 2018. Vol.81, №1. P.47–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.10.003>
35. Alqahtani J.S., Aldhahir A.M., Alghamdi S.M., Al Ghamdi S.S., Aldraiwiesh I.A., Alsulayyim A.S., Alqahtani

A.S., Alobaidi N.Y., Al Saikhan L., AlRabeeah S.M., Alzahrani E.M., Heubel A.D., Mendes R.G., Alqarni A.A., Alanazi A.M., Oyelade T. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in COPD // *Front. Cardiovasc. Med.* 2023. Vol.10. Article number:1070327. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1070327>

36. Wu D.W., Chang L.H., Yang P.C., Kuo T.Y., Tsai D.L., Chen H.C., Yuan H.L., Chen P.S., Chen S.C., Lin I.M. Anxiety is a mediator between heart rate variability and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Pers. Med.* 2022. Vol.12, №6. Article number:960. <https://doi.org/10.3390/jpm12060960>

37. Markov A., Solonin I., Bojko E. Heart rate variability in workers of various professions in contrasting seasons of the year // *Int. J. Occup. Med. Environ Health.* 2016. Vol.29, №5. P.793–800. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.00276>

38. MacDonald D.M., Mkorombindo T., Ling S.X., Adabag S., Casaburi R., Connett J.E., Helgeson E.S., Porszasz J., Rossiter H.B., Stringer W.W., Voelker H., Zhao D., Dransfield M.T., Kunisaki K.M. Heart rate variability on 10-second electrocardiogram and risk of acute exacerbation of COPD: a secondary analysis of the BLOCK COPD trial // *Chron. Obstr. Pulm. Dis.* 2022. Vol.9, №2. P.226–236. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0264>

39. Юсупалиева М.М., Юсупалиев А.У. Климатолечение депрессивных состояний у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016. Т.116, №11. С. 106–109. <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116111106-109>

40. Schwarz E.I., Latshang T.D., Furian M., Flück D., Segitz S., Müller-Mottet S., Ulrich S., Bloch K.E., Kohler M. Blood pressure response to exposure to moderate altitude in patients with COPD // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019. Vol.14. P.659–666. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194426>

## REFERENCES

1. 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-2/>

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

3. Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. [Biochemical predictors of preclinical arteriosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhania = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 91:34–40 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-91-34-40>

4. Nevzorova V.A., Brodskaya T.A., Zakharchuk N.V. [COPD and Hypertension: leading links of the cardiopulmonary continuum]. Vladivostok: Meditsina DV; 2023 (in Russian). ISBN: 9785983012776.

5. Huang K., Zheng Z., Li W., Niu H., Lei J., Dong F., Yang T., Wang C. Sociodemographic correlates with prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a study from a Chinese National Survey. *Lancet Reg. Health West Pac.* 2023; 42:100937. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100937>

6. Aisanov Z.R., Chuchalin A.G., Kalmanova E.N. [Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular comorbidity]. *Kardiologiya = Kardiologiya* 2019; 59(8S):24–36 (in Russian). <https://doi.org/10.18087/cardio.2572>

7. Karnati S., Seimetz M., Kleefeldt F., Sonawane A., Madhusudhan T., Bachhuka A., Kosanovic D., Weissmann N., Krüger K., Ergün S. Chronic obstructive pulmonary disease and the cardiovascular system: vascular repair and regeneration as a therapeutic target. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8:649512. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.649512>

8. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles. 2018. Available at: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en>.

9. Miller J., Edwards L., Agustí A., Bakke P., Calverley P.M., Celli B., Coxson H.O., Crim C., Lomas D.A., Miller B.E., Rennard S., Silverman E.K., Tal-Singer R., Vestbo J., Wouters E., Yates J.C., Macnee W. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints (ECLIPSE) investigators. comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107(9):1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.05.001>

10. Nevzorova V., Brodskaya T., Zakharchuk N. Smoking, respiratory diseases and endothelial dysfunction. In: Lenasi H., editor. Endothelial dysfunction – old concepts and new challenges. London: IntechOpen; 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.73555>

11. Yabluchansky N.I., Kantor B.Ya., Martynenko A.V., Pityk A.I. [Heart rate variability in the clinic]. Khar'kov: Osnova; 2001 (in Russian).

12. Baevsky R.M., Ivanov G.G., Gavrilushkin A.P., Dovgalevsky P.Ya., Kukushkin Yu.A., Mironova T.F., Prilutsky D.A., Semenov A.V., Fedorov V.F., Fleishman A.N., Medvedev M.M., Chireikin L.V. [Analysis of heart rate variability when using various electrocardiographic systems (part 1)]. *Vestnik aritmologii = Journal of Arrhythmology* 2002; 24:65–86 (in Russian).

13. Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G. [To the interpretation of frequency components of the heart rate variability]. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine* 2021; 9(3):35–58 (in Russian). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-3-35-58>

14. Abrosimov V.N., Kosyakov A.V., Ponomareva I.B., Peregudova N.N. [New approaches to assessing the functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2020; 30(1):53–60 (in Rus-

sian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-53-60>

15. Kubincová A., Takáč P., Demjanovič Kendrová L., Joppa P. Predictors of quality-of-life improvement at different minimum clinically important difference values in patients with chronic obstructive pulmonary disease after climatic rehabilitation treatment. *Life (Basel)* 2023; 13(8):1763. <https://doi.org/10.3390/life13081763>

16. Vinnikov D., Khafagy A., Blanc P.D., Brimkulov N., Steinmaus C. High-altitude alpine therapy and lung function in asthma: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res.* 2016; 2(2):00097-2015. <https://doi.org/10.1183/23120541.00097-2015>

17. Gvozdjaková A., Sumbalova Z., Kucharska J., Rausova Z., Kovalčíková E., Takacsova T., Navas P., Lopez-Lluch G., Mojto V., Palacka P. Mountain spa rehabilitation improved health of patients with post-COVID-19 syndrome: pilot study. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2022; 30(6):14200–14211. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22949-2>

18. Sumbalova Z., Kucharska J., Rausova Z., Palacka P., Kovalčíková E., Takacsova T., Mojto V., Navas P., Lopez-Lluch G., Gvozdjakova A. Reduced platelet mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation in patients with post COVID-19 syndrome are regenerated after spa rehabilitation and targeted ubiquinol therapy. *Front. Mol. Biosci.* 2022; 9:1016352. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1016352>

19. Kappen J.H., In't Veen J.C.C.M., Braunstahl G.J. High-altitude treatment in severe asthma: Effective and needed in an era of precision medicine. *Neth. J. Med.* 2018; 76(5):205–206.

20. Hashimoto S., Rijssenbeek-Nouwens L.H., Fieten K.B., Weersink E.J., Bel E.H. Predictors of benefit from high-altitude climate therapy in adults with severe asthma. *Neth. J. Med.* 2018; 76(5):218–225.

21. Boksha V.G. [Handbook of Climatotherapy]. Kyiv, Zdorovya, 1989 (in Russian). ISBN 5-311-00337-5.

22. Kiselev A.R., Arablinsky N.A., Mironov S.A., Umetov M.A., Berns S.A., Yavelov I.S., Drapkina O.M. [Physiological and pathophysiological aspects of short-term middle-altitude adaptation in humans]. *Kardiovaskulayrnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention* 2022; 21(8):97–105 (in Russian). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3306>

23. Shaffer F., Ginsberg J.P. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front. Public Health.* 2017; 5:258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>

24. Datieva F.S., Belyaeva V.A., Dzampaeva Zh.V., Takoeva E.A., Nartikoeva M.I., Datieva L.R. [Dysregulatory aspects in the pathogenesis of cardiovascular disorders. Possibilities of correction with phytoadaptogens: experimental and clinical studies]. Vladikavkaz: IP Tsopanov A.Yu.; 2022 (in Russian). ISBN: 978-5-00081-526-7.

25. Fleishman A.N. [Heart rate variability and slow hemodynamic oscillations. Nonlinear phenomena in clinical practice]. Novosibirsk: Isdate'l'stvo SO RAN; 2009 (in Russian). ISBN: 978-5-7692-1079-2.

26. Shlyk N.I. [Heart rate variability and methods for its determination in athletes during the training process: a methodological guide]. Izhevsk: Udmurskiy gosudarstvennyy universitet; 2022 (in Russian).

27. Jensen-Urstad K., Storck N., Bouvier F., Ericson M., Lindblad L.E., Jensen-Urstad M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol. Scand.* 1997; 160(3):235–241. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1997.00142.x>

28. Rabe K.F., Hurst J.R., Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27(149):180057. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2018>. Erratum in: *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27(150):185057. <https://doi.org/10.1183/16000617.5057-2018>

29. Lu W., Aarsand R., Schotte K., Han J., Lebedeva E., Tsoy E., Maglakelidze N., Soriano J.B., Bill W., Halpin D.M.G., Rivera M.P., Fong K.M., Kathuria H., Yorgancioğlu A., Gappa M., Lam D.C., Rylance S., Sohal S.S. Tobacco and COPD: presenting the World Health Organization (WHO) Tobacco Knowledge Summary. *Respir. Res.* 2024; 25(1):338. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02961-5>

30. Martínez-Gestoso S., García-Sanz M.T., Carreira J.M., Salgado F.J., Calvo-Álvarez U., Doval-Oubiña L., Camba-Matos S., Peleteiro-Pedraza L., González-Pérez M.A., Penela-Penela P., Vilas-Iglesias A., González-Barcala F.J. Impact of anxiety and depression on the prognosis of COPD exacerbations. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22(1):169. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01934-y>. Erratum in: *BMC Pulm. Med.* 2022; 22(1):213. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01999-9>

31. Barutcu I., Esen A.M., Kaya D., Turkmen M., Karakaya O., Melek M., Esen O.B., Basaran Y. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 2005; 10(3):324–329. <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2005.00636.x>

32. Barantke M., Krauss T., Ortak J., Lieb W., Reppel M., Burgdorf C., Pramstaller P.P., Schunkert H., Bonnemeier H. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19(12):1296–1303. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01257.x>

33. Milashchenko A.I., Andreev A.N., Mironov V.A., Popov A.A., Mironova T.F. [The assessment of heart rate variability by rhythmocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal* 2020; 07(190):60–63. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.07.40>

34. Tseng C.Y., Chang J.C., Chen Y.C., Huang H.H., Lin C.S., How C.K., Yen D.H. Changes of heart rate variability

predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after ED treatment. *J. Chin. Med. Assoc.* 2018; 81(1):47–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.10.003>

35. Alqahtani J.S., Aldhahir A.M., Alghamdi S.M., Al Ghamdi S.S., AlDraiwiesh I.A., Alsulayyim A.S., Alqahtani A.S., Alobaidi N.Y., Al Saikhan L., AlRabeeah S.M., Alzahrani E.M., Heubel A.D., Mendes R.G., Alqarni A.A., Alanazi A.M., Oyelade T. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in COPD. *Front. Cardiovasc. Med.* 2023; 10:1070327. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1070327>

36. Wu D.W., Chang L.H., Yang P.C., Kuo T.Y., Tsai D.L., Chen H.C., Yuan H.L., Chen P.S., Chen S.C., Lin I.M. Anxiety is a mediator between heart rate variability and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pers. Med.* 2022; 12(6):960. <https://doi.org/10.3390/jpm12060960>

37. Markov A., Solonin I., Bojko E. Heart rate variability in workers of various professions in contrasting seasons of the year. *Int. J. Occup. Med. Environ Health.* 2016; 29(5):793–800. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.00276>

38. MacDonald D.M., Mkorombindo T., Ling S.X., Adabag S., Casaburi R., Connett J.E., Helgeson E.S., Porszasz J., Rossiter H.B., Stringer W.W., Voelker H., Zhao D., Dransfield M.T., Kunisaki K.M. Heart rate variability on 10-second electrocardiogram and risk of acute exacerbation of COPD: A secondary analysis of the BLOCK COPD trial. *Chron. Obstr. Pulm. Dis.* 2022; 9(2):226–236. <https://doi.org/10.15326/jcopdf.2021.0264>

39. Yusupalieva M.M., Yusupaliev A.U. [The climatotherapy of depressive states in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeny S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2016; 116(11):106–109 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611611106-109>

40. Schwarz E.I., Latshang T.D., Furian M., Flück D., Segitz S., Müller-Mottet S., Ulrich S., Bloch K.E., Kohler M. Blood pressure response to exposure to moderate altitude in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2019; 14:659–666. <https://doi.org/10.2147/COPD.S194426>

---

**Информация об авторах:**

**Виктория Александровна Беляева**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории хронопатофизиологии и фитофармакологии отдела биомедицинских технологий Института биомедицинских исследований – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; e-mail: [pursh@inbox.ru](mailto:pursh@inbox.ru)

**Фатима Сергеевна Датиева**, д-р мед. наук, директор Института биомедицинских исследований – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук»; e-mail: [faaroo@mail.ru](mailto:faaroo@mail.ru)

**Алан Хазбиевич Гагиев**, врач-пульмонолог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский центр пульмонологической помощи» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия – Алания; e-mail: [fiagdon@mail.ru](mailto:fiagdon@mail.ru)

**Author information:**

**Victoria A. Belyayeva**, PhD (Biol.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Chronopathophysiology and Phytopharmacology of the Department of Biomedical Technologies, Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [pursh@inbox.ru](mailto:pursh@inbox.ru)

**Fatima S. Datieva**, MD, PhD, DSc (Med.), Director of Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences; e-mail: [faaroo@mail.ru](mailto:faaroo@mail.ru)

**Alan Ch. Gagiev**, pulmonologist, State Budgetary Healthcare Institution "Republican Center for Pulmonological Care in Fiagdon" of the Ministry of Health of the Republic of North Ossetia-Alania; e-mail: [fiagdon@mail.ru](mailto:fiagdon@mail.ru)

---

Поступила 01.10.2025  
Принята к печати 29.12.2025

Received October 01, 2025  
Accepted December 29, 2025

УДК 616.24-008.811.6:578.834.1«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-36-41

## ОТДАЛЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ)

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

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

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Оценка трехгодичной динамики количества и степени тяжести обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в зависимости от наличия или отсутствия ковидного анамнеза. **Материалы и методы.** В рамках контролируемого проспективного исследования (2021–2024 гг.) было обследовано 232 пациента с ранее верифицированной ХОБЛ. Были выделены две группы: 1-я группа (n = 172) – пациенты с ХОБЛ, перенесшие COVID-19; 2-я группа (n = 60) – пациенты с ХОБЛ, не имеющие ковидного анамнеза. Контрольными точками были: первичный осмотр ( $K_0$ ), осмотр через 1 год ( $K_1$ ), 2 года ( $K_2$ ) и 3 года ( $K_3$ ) от момента включения в наблюдение. Проводился сбор информации о наличии, тяжести и количестве обострений за предыдущий год (ЧОГ), временном промежутке ( $t_{\text{мес}}$ ) между обострениями, случаях госпитализации по поводу обострения ХОБЛ. **Результаты.** В точке  $K_1$  ЧОГ между группами существенно отличалась ( $p = 0,037$ ). При этом в 1-й группе количество лиц, имеющих частые обострения, было достоверно больше, чем во 2-й группе ( $p = 0,008$ ). Установлено, что у пациентов 1-й группы в точке  $K_1$  риск выявления фенотипа ХОБЛ «с частыми обострениями» был выше, чем у лиц 2-й группы в 4,71 раза, а риск развития обострений, приведших к госпитализации оказался выше в 7,33 раза. Корреляционной взаимосвязи между степенью тяжести перенесенного COVID-19 и изучаемыми показателями не было найдено. В точке  $K_2$  в 1-й группе эпизоды обострений ХОБЛ наблюдались реже, ЧОГ составила 1[1;2] раз/год, при этом  $t_{\text{мес}}$  между обострениями в 1-й группе оставался достоверно меньше. В точке  $K_3$  в 1-й группе уровень ЧОГ не достигал исходного доковидного уровня, а  $t_{\text{мес}}$  оставался устойчиво меньше, чем во 2-й группе ( $p = 0,014$ ). **Заключение.** Для пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, независимо от степени тяжести инфекции, характерно повышение ЧОГ и укорочение временных промежутков между ними в течение трёх лет, преимущественно, за счет увеличения количества пациентов с фенотипом ХОБЛ «с частыми обострениями».

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19, обострение, отдаленные исходы, долгосрочный прогноз.

## LONG-TERM CLINICAL OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: RESULTS OF A THREE-YEAR FOLLOW-UP

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

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

**SUMMARY. Aim.** To evaluate the three-year dynamics in the frequency and severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations depending on the presence or absence of a prior SARS-CoV-2 infection (COVID-19). **Materials and methods.** The study was controlled prospective (2021–2024). The patients (n = 232) with verified chronic

### Контактная информация

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

### Correspondence should be addressed to

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

### Для цитирования:

Кулик Е.Г., Павленко В.И., Нарышкина С.В. Отдаленные клинические исходы перенесенного COVID-19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (результаты трехлетнего наблюдения) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.36–41. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-36-41

### For citation:

Kulik E.G., Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Long-term clinical outcomes of COVID-19 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a three-year follow-up. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):36–41 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-36-41

obstructive pulmonary disease (COPD) were examined. Patients divided into two groups: Group 1 (n = 172) – patients with COPD who had COVID-19; Group 2 (n=60) - patients with COPD without a COVID-19 history. The control points were initial examination (K0), examination after 1 year (K1), 2 years (K2) and 3 years (K3). Information collected on the presence, severity and number of exacerbations over the previous year (NEY), the time interval between exacerbations ( $t_{\text{month}}$ ), and cases of hospitalization for COPD exacerbation. **Results.** At point K1 NEY differed significantly between the groups ( $p = 0.037$ ). In Group 1, the number of individuals with frequent exacerbations was significantly higher than in Group 2 ( $p = 0.008$ ). In Group 1 at point K1, the risk of identifying the COPD phenotype with frequent exacerbations was 4.71 times higher than in Group 2, and the risk of developing exacerbations leading to hospitalization was 7.33 times higher. Correlation did not found between the severity of COVID-19 and the studied indicators. At point K2 in Group 1, episodes of COPD exacerbations observed less frequently. Indicator  $t_{\text{month}}$  remained significantly shorter in Group 1. The level NEY did not reach the pre-COVID baseline at point K3. Indicator  $t_{\text{month}}$  remained consistently shorter in Group 1 than in Group 2 ( $p = 0.014$ ). **Conclusion.** In COPD patients, regardless of the initial severity of COVID-19, SARS-CoV-2 infection is associated with a sustained increase in exacerbation frequency and shortened intervals between exacerbations over a three-year period – primarily driven by an increased prevalence of the "frequent exacerbator" phenotype.

*Key words: chronic obstructive pulmonary disease, COVID-19, exacerbation, long-term outcomes, long-term prognosis.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к широко распространённым заболеваниям, для которого характерно значительное разнообразие клинических проявлений, часто прогрессирующая обструкция дыхательных путей, наличие обострений и коморбидных состояний.

Под обострением подразумевается событие, отличающееся усилением респираторных симптомов (одышки или кашля с мокротой) в течение 14 суток [1]. Многоцентровое российское наблюдение CORSAIR (2021-2022 гг.) показало, что 50,4% больных ХОБЛ переносят ежегодно минимум одно среднетяжелое обострение, а примерно 33,8% пациентов сталкиваются с двумя и более среднетяжелыми или одним тяжелым обострением [2]. Главным фактором риска последующего обострения является наличие эпизодов в предыдущем году. Дополнительными факторами выступают соотношение диаметра легочной артерии к диаметру аорты больше единицы, выраженные признаки эмфиземы легких, утолщение бронхиальных стенок, хроническое течение бронхита и дефицит витамина D [3].

Вирусные и вирусно-бактериальные обострения существенно увеличивают вероятность последующих обострений. По данным Шпагиной Л.А. и соавторов у больного ХОБЛ после перенесенного вирусного обострения риск последующих эпизодов возрастает примерно в 2,4 раза вне зависимости от вида вируса. В то же время вид респираторного вируса ассоциируется с фенотипом обострения. Например, обострение ХОБЛ с нарушением диффузионной способности легких часто ассоциируется с выявлением риновирусов, вирусов гриппа и SARS-CoV-2 [4].

Начиная с 2021 года в научной печати стали появляться исследовательские работы по изучению влияния COVID-19 на клиническое течение ХОБЛ. Пандемия COVID-19 ознаменовалась уменьшением числа госпитализаций в связи с обострениями ХОБЛ более чем на 35% [5], а по некоторым данным – на 50% [6]. Возможно, это связано с активными профилактическими мерами, направленными на ограничение рас-

пространения инфекции [7]. Тем не менее, после их снятия, частота госпитализации по поводу обострения ХОБЛ не отличалась от частоты госпитализаций в доковидный период [8].

В литературе большое внимание уделено результатам исследований, посвященных течению хронических заболеваний в острый период COVID-19. При этом долгосрочные последствия перенесенной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, все еще недостаточно изучены.

Встречаются единичные работы, изучающие некоторые клинические особенности течения ХОБЛ в постковидный период. Некоторые авторы сообщают, что у пациентов с ХОБЛ реконвалесцентов COVID-19 увеличивается частота обострений в году (ЧОГ), причём 26,7% эпизодов приводят к госпитализации [9]. По данным Kim S.H. и соавторов риск развития обострения ХОБЛ возрастает в 8,14 раз у больных ХОБЛ тяжелого течения в течение 30 дней после тяжелого COVID-19 [10]. Отечественные ученые Л.А. Эргешева, Н.Л. Карпина опубликовали данные, что около 50% больных ХОБЛ переносят обострение заболевания в первые 3 месяца после COVID-19, а в течение 6 месяцев – уже 63,2% пациентов [11]. Китайские коллеги также описывают повышение риска обострения ХОБЛ после COVID-19 в 1,74 раза [12]. Аналогичная тенденция была отмечена и по результатам одногодичного эпидемиологического исследования в Южной Корее [13]. Следует обратить внимание, что в вышеперечисленных исследованиях сравнение ЧОГ до и после перенесенного COVID-19 проводилось внутри группы. Сравнительный анализ в отношении ЧОГ у пациентов ХОБЛ, не имеющих ковидный анамнез не проводился. Эти данные подчёркивают важность дальнейшего изучения отдалённых последствий COVID-19 для пациентов с ХОБЛ, позволяя, в будущем, определить оптимальную стратегию прогнозирования последующих обострений и их профилактики.

Цель исследования: оценка трехгодичной динамики количества и степени тяжести обострений ХОБЛ в за-

висимости от наличия или отсутствия ковидного анамнеза.

### Материалы и методы исследования

В рамках контролируемого проспективного исследования (2021–2024 гг.) обследованы 232 пациента с ранее верифицированной ХОБЛ в возрасте от 35 до 78 лет, преимущественно мужчины (75%) на базе городских поликлиник г. Благовещенска. Диагноз ХОБЛ соответствовал критериям постановки диагноза согласно федеральным клиническим рекомендациям (2020 г.). Длительность заболевания составила  $7,61 \pm 0,63$  лет. Индекс курящего человека был равен  $33,45 \pm 2,06$  пачка/лет. У 118 человек (50,9%) степень бронхиальной обструкции оценена как умеренная (по классификации GOLD – II), у 88 респондентов (37,9 %) – как тяжелая (GOLD III). Индекс коморбидности Чарлсона составил, в среднем, 3[2;4] балла. Пациенты с индексом Чарлсона более или равным 5 баллам в исследовании не включались.

Пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу ( $n = 172$ ) составили пациенты с ХОБЛ, реконвалесценты COVID-19. Группа была сформирована с нарастающим итогом с 2021 по 2023 гг. по мере обращения пациентов в течение 3-х недель после лабораторно подтвержденной перенесенной инфекции. Степень тяжести COVID-19 оценена как легкая в 6,9% случаев ( $n = 12$ ), средняя степень тяжести определена у 55,8% человек ( $n = 96$ ), тяжелая – у 37,2% ( $n = 64$ ). Во 2-ю группу ( $n = 60$ ) вошли амбулаторные пациенты с ХОБЛ, не имеющие ковидного анамнеза. Группы были сопоставимы по возрасту, гендерному составу, индексу курящего человека, длительности ХОБЛ, степени тяжести бронхиальной обструкции и ЧОГ. Основными контрольными точками были: первичный осмотр ( $K_0$ ), осмотр через 1 год ( $K_1$ ), 2 года ( $K_2$ ) и 3 года ( $K_3$ ) от момента включения в наблюдение. По истечении полного периода наблюдения для полноты сбора данных о случаях обращений по поводу обострения ХОБЛ и минимизации риска их потери дополнительно был проведен ретроспективный анализ медицинских карт всех пациентов в единой медицинской информационно-аналитической системе Амурской области.

Помимо традиционных методов обследования у респондентов проводился тщательный сбор информации о наличии, тяжести и количестве обострений за предыдущий год, временном промежутке между обострениями ( $t_{\text{мес}}$ ), случаях госпитализации по поводу обострения ХОБЛ.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом (протокол №5 от 20.10.2021) ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России. Всеми пациентами подписано добровольное информированное согласие.

За годы наблюдения по случаю смерти от всех возможных причин выбыло: из 1-й группы – 30 (17,4%) человек, из 2-й группы – 4 (6,7%) пациента, что, в целом, оказалось выше среднестатистического уровня

летальности лиц, перенесших COVID-19. Например, согласно данным отечественного проспективного исследования в рамках регистра ТАРГЕТ-ВИП доля умерших в течение 3-х лет после перенесенного COVID-19, приведшего к госпитализации, составила 7,5% [14]. Следует отметить, что в вышеупомянутом исследовании, наблюдаемая когорта не была ранжирована по наличию или отсутствию хронических респираторных заболеваний и возрасту.

Статистический анализ производился в русифицированном программном пакете StatSoft STATISTICA 10.0. Описательные статистики данных представлены в виде медианы с указанием первого и третьего квартиля (Me [Q1;Q3]). Проведена оценка соответствия признаков закону нормального распределения и, исходя из полученных результатов, дальнейший анализ был проведен методами непараметрической статистики. Для сравнения независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, для зависимых групп – Т-критерий Вилкоксона. Наличие и сила взаимосвязей была оценена методом ранговой корреляции Спирмена (R). Сравнение относительных частот качественных признаков проводилось методом построения таблиц сопряженности расчетом критерия  $\chi^2$ , при значении менее 5 хотя бы в одной ячейке использовался точный критерий Фишера. Отношение частоты неблагоприятного исхода в двух группах выражено величиной - относительный риск (OR) с указанием специфичности (Sp) и чувствительности (Se). Уровень статистических различий был принят значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Исходно (в точке  $K_0$ ) ЧОГ в 1-й и 2-й группах была сопоставима (соответственно, 1[1;2] и 1[1;2] раз/год; при  $p = 0,222$ ) (табл.). В 1-й группе 37 больных (19,8%) не имели эпизоды обострений ХОБЛ любой степени тяжести за предыдущий год; 14 человек (8,1%) обращались за помощью по поводу обострения заболевания более 3 раз за год.

В точке  $K_1$  между группами средняя ЧОГ стала существенно отличаться (1[1;3] против 1[1;1] раз в год, при  $p = 0,037$ ). Вероятно, за счет пациентов с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями (2 и более эпизодов в год или один эпизод, приведший к госпитализации). В 1-й группе количество таких лиц через 12 месяцев наблюдения было достоверно больше, чем во 2-й группе ( $\chi^2 = 7,25$ ; при  $p = 0,008$ ). Также удалось установить, что риск перехода пациента ХОБЛ в группу частых обострений через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 был выше, чем у лиц, не имеющих ковидный анамнез более, чем в 4,5 раза (OR = 4,71[1,19;18,62]; Se 0,93, Sp 0,32). Одновременно с этим было определено, что в точке  $K_1$  риск развития обострений, приведших к госпитализации в 1-й группе был выше, чем во 2-й, более чем в 7 раз (OR = 7,33[1,02;52,1]; Se 0,96, Sp 0,31). Нельзя не отметить, что в течение первых 12 месяцев после перенесенного

COVID-19 мужчины госпитализировались по поводу обострения ХОБЛ достоверно чаще, чем женщины ( $p = 0,039$ ). Важно подчеркнуть, что в точке  $K_1$  не было

выявлено связи между ЧОГ,  $t_{\text{мес}}$  между обострениями, частотой госпитализации по поводу ХОБЛ и степенью тяжести перенесенного COVID-19.

Таблица

Динамика частота обострений в году у больных ХОБЛ в зависимости от наличия ковидного анамнеза

Показатель	Контрольная точка	1-я группа	2-я группа	p
ЧОГ, раз/год	$K_0$	1[1;2]	1[1;2]	0,222
	$K_1$	1[1;3]*	1[1;1]	<b>0,038</b>
	$K_2$	1[1;2]*	1[1;1]	0,895
	$K_3$	1[1;2]*	1[1;1]	0,078
$t_{\text{мес}}$ до наступления 1-го обострения, месяц	$K_1$	11[4;12]	12[12;12]	<b>0,002</b>
$t_{\text{мес}}$ между обострениями, месяц	$K_1$	10[4;12]	12[12;12]	<b>0,001</b>
	$K_2$	11[5;12]	12[6;12]	<b>0,026</b>
	$K_3$	11[6;12]	12[6;12]	<b>0,014</b>

Примечание: p - значения уровня статистической значимости между группами. Символом \* обозначены существенные различия внутри 1-й группы между точкой  $K_0$  и точками  $K_1, K_2, K_3$  ( $p < 0,001$ ).

В научной литературе встречаются сведения об участии вирусно-бактериальных обострений в первый год после перенесенного COVID-19 [15]. Однако не найдено данных о степени тяжести перенесенных обострений и частоте госпитализаций. Также по-прежнему существуют научные разногласия в вопросе дифференциальной разницы между обострением ХОБЛ, вызванным вирусом SARS-CoV-2 и случаем Long-COVID, протекающим по сценарию обострения ХОБЛ.

Анализ данных в точке  $K_2$  показал, что в 1-й группе эпизоды обострений ХОБЛ стали наблюдаться реже, ЧОГ составила 1[1;2] раз/год. Однако, статистически значимых различий в частоте обострений между группами не выявлялось (1[1;2] против 1[1;1] раз/год;  $p = 0,895$ ). Важно отметить, что даже при положительной тенденции к увеличению времени между обострениями ( $t_{\text{мес}}$ ) в первой группе, этот интервал в итоге оставался достоверно меньше, чем у пациентов из 2-й группы (10[5;12] и 10[6;12] месяцев; при  $p = 0,026$ ).

За время последующего года наблюдения было выявлено, что значение ЧОГ в 1-й группе практически не изменилось, и было равно 1[1;2] раз/год. Однако, мы обнаружили, что в точке  $K_3$  этот показатель не достиг своего исходного уровня, который был до пандемии ( $K_0$ ).

При сравнении между группами мы не нашли существенной разницы в частоте случаев обострения ( $p = 0,078$ ). Тем не менее, продолжительность  $t_{\text{мес}}$  между

обострениями в 1-й группе оставалась устойчиво меньше, чем во 2-й группе (11[6;12] и 12[6;12] месяцев, соответственно;  $p = 0,014$ ).

### Выводы

1. Для пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, независимо от степени тяжести инфекции, характерно стойкое повышение ЧОГ и укорочение временных промежутков между ними (в течение трёх лет), преимущественно за счет увеличения количества пациентов с фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями.

2. Относительный риск развития обострений ХОБЛ, приведших к госпитализации, у реконвалесцентов COVID-19 в течение 1-го года выше в 7,33 раза, чем у лиц, не имеющих ковидный анамнез.

3. Риск перехода пациента в фенотип ХОБЛ с частыми обострениями через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 в 4,5 раза выше, чем у больных, не имеющих ковидный анамнез.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия) // Респираторная медицина. 2025. Т.1, №2. С.5–16. <https://doi.org/10.17116/respm202510215>

2. Архипов В.В., Авдеев С.Н., Трофимов В.И., Осипова Г.Л., Вишнева Е.М., Шангина О.А., Кириллова Н.А., Лагутина Т.А., Ванькова Е.И., Шипилова И.А., Илькович Ю.М., Ананьева О.Ю. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких и ее терапии в Российской Федерации: результаты кросс-секционной оценки в рамках наблюдательного исследования CORSAIR // Пульмонология. 2024. Т.34, №5. С.676–687. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-5-676-687>
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: 2022 report. URL: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>
4. Шпагина Л.А., Котова О.С., Шпагин И.С., Кармановская С.А., Локтин Е.М., Рукавицына А.А., Кузнецова Г.В., Герасименко Д.А., Аникина Е.В. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких после вирус-ассоциированных обострений // Терапевтический архив. 2023. Т.95, №3. С.217–222. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202086>
5. Balavenkataraman A., Saunders H., Helgeson S.A. Trends in outcomes of hospitalizations from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease during the COVID-19 pandemic // Lung India. 2024. Vol.41, №1. P.77–79. [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_472\\_23](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_472_23)
6. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M., Mendes R.G., Alghamdi S.M., Miravittles M., Mandal S., Hurst J.R. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2021. Vol.16, №8. Article number:e0255659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255659>
7. Ko F.W.S., Lau L.H.S., Ng S.S., Yip T.C.F., Wong G.L.H., Chan K.P., Chan T.O., Hui D.S.C. Respiratory admissions before and during the COVID-19 pandemic with mediation analysis of air pollutants, mask-wearing and influenza rates // Respirology. 2023. Vol.28, №1. P.47–55. <https://doi.org/10.1111/resp.14345>
8. Andreen N., Westin J., Vanfleteren L.E.G.W. Hospital admission rates in patients with COPD throughout the COVID-19 pandemic // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2023. №18. P.1763–1772. <https://doi.org/10.2147/COPD.S409452>
9. Клестер Е.Б., Елыкомов В.А., Клестер К.В., Яркова В.Г. Анализ клинико-функциональных параметров системы дыхания у больных ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в отдаленном периоде наблюдения // Медицинская наука и образование Урала. 2023. Т.24, №1(113). С.27–33. [https://doi.org/10.36361/18148999\\_2023\\_24\\_1\\_27](https://doi.org/10.36361/18148999_2023_24_1_27)
10. Kim S.H., Lee H., Kim M.J., Kim Y., Min K.H., Yoo K.H., Kim J.S., Moon J.Y. Risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19 recovery: a nationwide population-based cohort study // Respir. Res. 2025. Vol.26, №1. Article number:116. <https://doi.org/10.1186/s12931-025-03123-x>
11. Эргешова Л.А., Карпина Н.Л. Влияние COVID-19 на течение хронических респираторных заболеваний у больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2022. Т.10, №4. С.65–66. EDN: TZAAWJ.
12. Choi J.Y., Kim K.J., Rhee C.K. Change in exacerbation rate of COPD patients before and after COVID-19 infection // Sci. Rep. 2025. Vol.15, №1. Article number:2427. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86426-9>
13. Lee C.T., Wang P.H., Cheng S.L. Long-term effects of COVID-19 on chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2025. №20. P.2539–2548. <https://doi.org/10.2147/COPD.S523149>
14. Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Андреев Е.Ю., Воронина В.П., Диндикова В.А., Дмитриева Н.А., Кудрявцева М.М., Лерман О.В., Маковеева А.Н., Окшина Е.Ю., Смирнов А.А., Пулин А.А., Кузина Н.Н., Нефедова Д.А., Кляшторный В.Г., Карпов О.Э., Драпкина О.М. Отдаленные исходы у больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные трехлетнего наблюдения) // Профилактическая медицина. 2024. Т.27, №12. P.114–121. <https://doi.org/10.17116/profmed202427121114>
15. Алекперов Р.И., Макарьянц Н.Н., Чушкин М.И., Абубикиров А.Ф., Кудрявцева Э.З., Абдуллаев Р.Ю. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, перенесших COVID-19 // Доктор.Ру. 2024. Т.23. №1. С.7–14. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-1-7-14>

## REFERENCES

1. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD 2024). Clinical guidelines (short version)]. *Respiratornaya meditsina = Journal of Respiratory Medicine* 2025; 1(2):5–16 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/respm202510215>
2. Arkhipov V.V., Avdeev S.N., Trofimov V.I., Osipova G.L., Vishneva E.M., Shangina O.A., Kirillova N.A., Lagutina T.A., Van'kova E.I., Shipilova I.A., Ilkovich Ju.M., Ananeva O.Y. [Chronic obstructive pulmonary disease and its treatment in the Russian Federation: Results of a cross-sectional assessment from the CORSAIR observational study]. *Pul'monologiya = Pulmonology* 2024; 34(5):676–687 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-5-676-687>
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: 2022 report. Available at: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>
4. Shpagina L.A., Kotova O.S., Shpagin I.S., Karmanovskaya S.A., Loktin E.M., Rukavitsyna A.A., Kuznetsova G.V., Gerasimenko D.A., Anikina E.V. [Clinic and functional features of chronic obstructive pulmonary disease after virus-induced acute exacerbations]. *Terapevticheskiy arkhiv* 2023; 95(3):217–222 (in Russian).

<https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202086>

5. Balavenkataraman A., Saunders H., Helgeson S.A. Trends in outcomes of hospitalizations from acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease during the COVID-19 pandemic. *Lung India* 2024; 41(1):77–79. [https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia\\_472\\_23](https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_472_23)

6. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M., Mendes R.G., Alghamdi S.M., Miravitlles M., Mandal S., Hurst J.R. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021; 16(8):e0255659. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255659>

7. Ko F.W.S., Lau L.H.S., Ng S.S., Yip T.C.F., Wong G.L.H., Chan K.P., Chan T.O., Hui D.S.C. Respiratory admissions before and during the COVID-19 pandemic with mediation analysis of air pollutants, mask-wearing and influenza rates. *Respirology* 2023; 28(1):47–55. <https://doi.org/10.1111/resp.14345>

8. Andreen N., Westin J., Vanfleteren L.E.G.W. Hospital admission rates in patients with COPD throughout the COVID-19 pandemic. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18:1763–1772. <https://doi.org/10.2147/COPD.S409452>

9. Klester E.B., Elykomov V.A., Klester K.V., Yarkova V.G. [Analysis of the clinical and functional parameters of the respiratory system in COPD patients who underwent a new coronavirus infection in the long-term follow-up period]. *Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala = Medical science and education of Ural* 2023; 24(1):27–33 (in Russian). [https://doi.org/10.36361/18148999\\_2023\\_24\\_1\\_27](https://doi.org/10.36361/18148999_2023_24_1_27)

10. Kim S.H., Lee H., Kim M.J., Kim Y., Min K.H., Yoo K.H., Kim J.S., Moon J.Y. Risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease after COVID-19 recovery: a nationwide population-based cohort study. *Respir. Res.* 2025; 26(1):116. <https://doi.org/10.1186/s12931-025-03123-x>

11. Ergeshova L.A., Karpina N.L. [The effect of COVID-19 on the course of chronic respiratory diseases in tuberculosis patients]. *Tuberkulëz i sotsial'no znachimyye zabolevaniya = Tuberculosis and socially significant diseases* 2022; 10(4):65–66 (in Russian).

12. Choi J.Y., Kim K.J., Rhee C.K. Change in exacerbation rate of COPD patients before and after COVID-19 infection. *Sci. Rep.* 2025; 15(1):2427. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-86426-9>

13. Lee C.T., Wang P.H., Cheng S.L. Long-term effects of COVID-19 on chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2025; 20:2539–2548. <https://doi.org/10.2147/COPD.S523149>

14. Lu'kyanov M.M., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Andreenko E.Yu., Voronina V.P., Dindikova V.A., Dmitrieva N.A., Kudryavtseva M.M., Lerman O.V., Makoveeva A.N., Okshina E.Yu., Smirnov A.A., Pulin A.A., Kuzina N.N., Nefedova D.A., Klyashorny V.G., Karpov O.E., Drapkina O.M. [Long-term outcomes in patients after hospital treatment for COVID-19 (three-year follow-up data)]. *Profilakticheskaya meditsina = Russian Journal of Preventive Medicine* 2024; 27(12):114–121 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/profmed202427121114>

15. Alekperov R.I., Makaryants N.N., Chushkin M.I., Abubikirov A.F., Kudryavtseva E.Z., Abdullayev R.Yu. [Chronic obstructive pulmonary disease in post-COVID-19 patients]. *Doctor.Ru* 2024; 23(1):7–14 (in Russian). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-1-7-14>

---

**Информация об авторах:**

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

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

**Светлана Владимировна Нарышкина**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: [agmapedfac@mail.ru](mailto:agmapedfac@mail.ru)

**Author information:**

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

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

**Svetlana V. Naryshkina**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Professor of Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Amur State Medical Academy, e-mail: [agmapedfac@mail.ru](mailto:agmapedfac@mail.ru)

---

Поступила 28.01.2026  
Принята к печати 27.02.2026

Received January 28, 2026  
Accepted February 27, 2026

УДК 611-018.74:616-008.64]616-08-059-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-42-54

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ ЭНДОТЕЛИНА-1 И АНГИОТЕНЗИНА-2 У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ПОСТУПЛЕНИЯ НА ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Л.Ш.Дудченко<sup>1</sup>, В.А.Белоглазов<sup>2</sup>, И.А.Яцков<sup>2</sup>, Г.Н.Андреева<sup>1</sup>, Е.А.Соловьева<sup>1</sup>, И.В.Шуляк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический Научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина 10/3

<sup>2</sup>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. Введение.** Постковидный синдром (ПКС) вызывает нарушения в различных органах и системах, первопричиной которых рассматривают эндотелиальную дисфункцию, как дисбаланс вазоактивных и ангиогенных факторов. **Цель.** Оценить клиническое значение уровней эндотелина-1 и ангиотензина-2 у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от сроков прохождения восстановительного лечения. **Материалы и методы.** В исследование было включено 190 пациентов с диагнозом ПКС и 30 практически здоровых человек, не болевших ранее COVID-19. Проводился анализ по результатам клинико-функционального и лабораторного обследований, включающий иммуноферментный анализ крови на определение содержания ангиотензина-2 (ANG-2), эндотелина-1 (EDN1), бактерицидного белка, повышающего проницаемость клеток (BPI), С-реактивного белка (CRP). Функцию внешнего дыхания оценивали методом спирографии. Определение физической работоспособности проводили по 6 минутному шаговому тесту (6МШТ). Для оценки степени одышки применяли опросник BDI (Baseline Dyspnea Index). Психологическое тестирование включало оценку усталости по шкале FAS (Fatigue Assessment Scale) и качества жизни по опроснику SF-36 (Short Form-36). **Результаты.** В зависимости от длительности ПКС было выделено четыре группы: I группа – до 6 месяцев; II группа – от 6 до 12 месяцев; III группа – от 12 до 24 месяцев; IV группа – более 24 месяцев. В I и II группах преобладали пациенты с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. В III и IV группах – пациенты с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. У 11,5% пациентов заболевания органов дыхания возникли после COVID-19 впервые. Уровень ANG-2 во всех группах пациентов с диагнозом ПКС был повышенным по сравнению с группой контроля. Концентрация EDN1 в крови пациентов I группы была выше (52,3[33,3;62,5] пг/мл), чем в группе контроля (44,4[39,81;47,22] пг/мл), но имела тенденцию к снижению при увеличении длительности ПКС соответственно: II – 39,4[26,4;50,0] пг/мл, III – 23,2[16,0;40,7] пг/мл и IV – 18,7[16,5;21,7] пг/мл. Показатели опросников FAS и SF36 выявили признаки хронической усталости и снижение качества жизни как физического, так и психического компонентов у пациентов, перенесших COVID-19. **Заключение.** В течение 2х лет после COVID-19 у пациентов сохраняются признаки незавершенного воспаления и нарушение вазомоторной функции эндотелия, что влечет за собой сохранение симптоматики ПКС в виде снижения качества жизни и синдрома хронической усталости.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, низкоинтенсивное воспаление, постковидный синдром, COVID-19, эндотелин-1, ангиотензин-2, бактерицидный, повышающего проницаемость белок, С-реактивный белок.

### Контактная информация

Галина Николаевна Андреева, научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический Научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», 298603, Россия, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина 10/3. E-mail: galinaandreeva2901@internet.ru

### Correspondence should be addressed to

Galina N. Andreeva, Staff Scientist, Research Department of Pulmonology, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation. E-mail: galinaandreeva2901@internet.ru

### Для цитирования:

Дудченко Л.Ш., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Андреева Г.Н., Соловьева Е.А., Шуляк И.В. Клиническое значение уровней эндотелина-1 и ангиотензина-2 у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от сроков поступления на восстановительное лечение // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.42–54. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-42-54

### For citation:

Dudchenko L.Sh., Beloglazov V.A., Yatskov I.A., Andreeva G.N., Solovyova E.A., Shulyak I.V. Clinical significance of endothelin-1 and angiotensin-2 levels in patients with post-COVID syndrome according to the timing of rehabilitation therapy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):42–54 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-42-54

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF ENDOTHELIN-1 AND ANGIOTENSIN-2 LEVELS IN PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME ACCORDING TO THE TIMING OF REHABILITATION THERAPY

L.Sh.Dudchenko<sup>1</sup>, V.A.Beloglazov<sup>2</sup>, I.A.Yatskov<sup>2</sup>, G.N.Andreeva<sup>1</sup>, E.A.Solovyova<sup>1</sup>, I.V.Shulyak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov, 10/3 Muchin Str., Yalta, 298603, Republic of Crimea, Russian Federation

<sup>2</sup>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. Introduction.** Post-COVID syndrome (PCS) leads to multiorgan dysfunction, the primary pathophysiological basis of which is considered to be endothelial dysfunction – a state of imbalance among vasoactive and angiogenic mediators. **Aim.** To evaluate the clinical relevance of endothelin-1 (EDN1) and angiotensin-2 (ANG-2) levels in PCS patients in relation to the timing of enrollment in rehabilitation treatment. **Materials and methods.** The study included 190 patients diagnosed with PCS and 30 healthy controls with no prior history of COVID-19. Assessments encompassed clinical, functional, and laboratory evaluations, including enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for serum levels of ANG-2, EDN1, bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), and C-reactive protein (CRP). Pulmonary function was assessed by spirometry. Physical performance was measured using the 6-minute step test (6MST), dyspnea severity via the Baseline Dyspnea Index (BDI). Fatigue was assessed using the Fatigue Assessment Scale (FAS), and health-related quality of life by the SF-36 questionnaire. **Results.** Patients were stratified into four groups based on PCS duration: Group I (<6 months), Group II (6–12 months), Group III (12–24 months), and Group IV (>24 months). Cardiovascular comorbidities predominated in Groups I and II, whereas bronchial asthma and chronic bronchitis were more common in Groups III and IV. Notably, 11.5% of patients developed respiratory diseases de novo after COVID-19. ANG-2 levels were elevated across all PCS groups compared to controls. EDN1 concentrations were highest in Group I (52.3 [33.3; 62.5] pg/mL) versus controls (44.4 [39.81; 47.22] pg/mL) and showed a progressive decline with longer PCS duration: Group II – 39.4 [26.4; 50.0] pg/mL; Group III – 23.2 [16.0; 40.7] pg/mL; Group IV – 18.7 [16.5; 21.7] pg/mL. FAS and SF-36 scores revealed persistent chronic fatigue and reduced quality of life – both physical and mental – among PCS patients. **Conclusion.** For up to two years following acute COVID-19, patients exhibit signs of unresolved low-grade inflammation and impaired endothelial vasomotor function, which underlie persistent PCS symptoms, including chronic fatigue and diminished quality of life.

*Key words: endothelial dysfunction, low-grade inflammation, post-COVID syndrome, COVID-19, endothelin-1, angiotensin-2, bactericidal/permeability-increasing protein, C-reactive protein.*

Постковидный синдром (ПКС) – состояние, возникающее после острого периода заболевания, вызванного SARS-CoV-2 и характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями. Как правило, симптомокомплекс ПКС включает усталость, снижение физической работоспособности, тревогу, одышку, стрессовое расстройство и депрессию. Появление симптомов возникает через 30–90 дней после начала COVID-19 и может продолжаться длительный период времени [1–3].

SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным путем, поэтому первыми с инфекционным агентом встречаются эпителиальные клетки. На их поверхности находятся Толл-подобные рецепторы (TLR) и рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), стимуляция которых приводит в действие каскад иммунных реакций с выбросом цитокинов и вазоактивных факторов, таких как эндотелин-1 (EDN1) и ангиотензин-2 (ANG-2), нарушающих функциональную активность клеток эндотелия сосудов с формированием эндотелиальной дисфункции [4–8].

Сохраняет свою актуальность концепция COVID-19 как эндотелиального заболевания, что даёт целостную патофизиологическую картину этой инфекции. Опубликованные результаты проведенного морфоло-

гического исследования продемонстрировали повреждение эндотелия, особенно в легочных артериях и артериолах, заключающееся в вакуолизации цитоплазмы эндотелиальных клеток и их десквамации. Маркером такого повреждения является увеличение уровня ANG-2 [9]. По мнению исследователей, эндотелиальная дисфункция, низкоинтенсивное воспаление и иммунологический дисбаланс могут явиться причиной длительного сохранения ПКС [10, 11].

В результате патологических процессов, протекающих в организме человека на фоне ПКС, могут возникать или прогрессировать хронические заболевания, такие как сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология [12]. Длительное течение ПКС влияет на качество жизни пациентов, вызывая астенический, тревожный и депрессивный синдромы. В исследовании А.В. Перетчиковой с соавторами выявлено снижение физического и, в большей степени, психологического компонентов качества жизни пациентов с ПКС [13]. Пациенты, перенесшие COVID-19, восстанавливаются с различной вариабельностью и, как правило, длительно. Представляет интерес изучение состояния вазоактивных и ангиогенных факторов у пациентов с ПКС через призму времени от момента острой стадии COVID-19.

Цель: оценить клиническое значение уровней эндотелина-1 и ангиотензина-2 у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от сроков прохождения восстановительного лечения.

### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 190 пациентов, перенесших COVID-19. При поступлении на санаторно-курортное лечение в отделение пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова» (г. Ялта) критериями включения в исследование были: наличие в анамнезе подтвержденного факта перенесенной коронавирусной инфекции (учитывали анамнестические данные о наличии положительного ПЦР-теста на вирус COVID-19 во время острого периода заболевания, степень поражения легких (методом компьютерной томографии (КТ)), обнаружение иммуноглобулина (Ig) G/суммарных IgM и IgG к SARS-CoV-2) и комплекс симптомов, сохранившихся после нее. Диагноз ПКС (МКБ-10: U09) ставили пациентам, в соответствии с установленными критериями: на основании наличия стойких симптомов, отсутствовавших до заболевания коронавирусной инфекцией, появившихся спустя более 4 недель от начала заболевания и длившихся не менее 2 месяцев, которые не могли быть объяснены альтернативными диагнозами. По наличию ПКС пациенты попадали в исследование. Разделение на группы происходило в зависимости от сроков после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Возраст, включенных в исследование пациентов составил от 21 до 75 лет. Критерии исключения: возраст более 75 лет, хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания.

Контрольную группу составили 30 относительно здоровых человек, по возрастному и гендерному распределению соответствовавших больным основной группы, не переносившие COVID-19 и не вакцинированные от SARS-CoV-2 на момент включения в исследование (2021 г.). Все пациенты подписали добровольное согласие на участие в исследовании. Все использованные процедуры исследования соответствовали Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Исследования было проведено в рамках научно-исследовательской работы «Комплексная респираторная терапия в программе санаторно-курортной реабилитации больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию», одобрена локальной комиссией по вопросам этики при ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова» (г. Ялта), протокол № 3 от 22 декабря 2020 года.

Дизайн работы включал анализ исходного состояния пациентов, перенесших COVID-19, при поступлении на санаторно-курортное лечение по результатам комплексного клинико-лабораторного и функционального обследования.

Помимо рутинного лабораторного исследования, включающего клинический и биохимический анализы крови, были проведены исследования сыворотки крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). С ис-

пользованием наборов для ИФА согласно протоколу производителя Cloud Clone corp. (Китай) определяли уровни ANG-2, EDN1, бактерицидного белка, повышающего проницаемость клеток (BPI), С-реактивного белка (CRP).

Функцию внешнего дыхания оценивали методом спирографии с регистрацией петли «поток-объем» на аппарате Quark PFT, компании «COSMED» (Италия). Анализу подвергались стандартизованные показатели ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду. Исследование проводилось с соблюдением необходимых требований Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS). Сатурацию (SpO<sub>2</sub> – уровень насыщения крови кислородом) определяли с помощью пульсоксиметра.

Определение физической работоспособности проводили по 6 минутному шаговому тесту (6МШТ) в соответствии с рекомендациями ATS [14]. Для оценки степени одышки применяли опросник BDI/TDI (Baseline Dyspnea Index/Transition Dyspnea Index, исходный индекс одышки/индекс транзитной одышки). Каждый из показателей (нарушение функций, деятельность и степень усилий) оценивался от 0 (выраженное) до 4 баллов (отсутствие изменений), то есть общее число баллов по шкале BDI могло составить от 0 (максимальная выраженность одышки) до 12 (нет одышки). BDI измеряет выраженность одышки в исходных данных (или в начале клинических исследований) [15].

Психологическое тестирование состояло из оценки усталости по шкале FAS (Fatigue Assessment Scale). Пять вопросов опросника FAS отражали физическую утомляемость и еще 5 – ментальную утомляемость. На каждый вопрос предлагалось 5 вариантов ответов по шкале Likert (от 1 – никогда до 5 – всегда). Значения по опроснику могли колебаться от 10 до 50 баллов. Чем выше балл – тем выше степень усталости [16].

Качество жизни оценивали по опроснику SF-36 (Short Form-36), каждый показатель оценивался по 100-балльной шкале. Основные показатели опросника были объединены в два суммарных компонента. Физический компонент (ФК) включал домены опросника, касающиеся физического состояния человека: физическая активность, роль физических проблем, ощущения, связанные с болью и общее здоровье. Психический компонент (ПК) включал шкалу жизнеспособности, социальную активность, роль эмоциональных проблем и психическое здоровье [17].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного пакета «Statistica 12.0». Соответствие нормальному распределению устанавливали с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Статистическую значимость различий для несвязанных выборок проводили по U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ осуществляли с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Сила коэффициента корреляции ( $r_s$ ) интерпретировалась следующим образом:  $\pm 0,01$  –  $\pm 0,29$  – слабая,  $\pm 0,3$  –  $\pm 0,69$  – уме-

ренная,  $\pm 0,7 - \pm 1,0$  – сильная. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и процентов, количественные – медианы и квартилей 1, 3 (Ме [Q1; Q3]). Критерием статистической значимости оценок служил уровень с указанием вероятности ошибочной оценки (p). Оценки считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В зависимости от времени после перенесенного

COVID-19 было выделено 4 группы: I группа (27 человек (14,1%)) – до 6 месяцев; II группа (39 человек (20,3%)) – от 6 до 12 месяцев; III группа (64 человека (33,3%)) – от 12 до 24 месяцев; IV группа (62 человека (32,3%)) – более 24 месяцев. В таблице 1 представлен средний возраст и гендерный состав сформированных групп. Во всех группах преобладал женский пол. Статистически значимых различий по возрасту между группами не было выявлено.

Таблица 1

#### Возрастное и гендерное распределение в группах пациентов с постковидным синдромом

Показатель		Группы			
		I	II	III	IV
		n = 27	n = 39	n = 64	n = 62
Возраст (годы) (Ме [Q1; Q3])		65,00 [58,50; 69,50]	65,00 [57,00; 68,50]	65,00 [59,25; 71,25]	66,10 [62,00; 69,00]
Пол	Женщины/ абс., (%)	22 (81,48)	36 (92,31)	58 (90,63)	45 (72,58)
	Мужчины/ абс., (%)	5 (18,52)	3 (7,69)	6 (9,37)	17 (27,42)

Был проведен анализ сопутствующих заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19 (табл. 2). В I-й и II-й группах (до 12 месяцев после перенесенной инфекции) преобладали пациенты с основным диагнозом ПКС и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. В более поздний период (более 12 месяцев) – па-

циенты с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. В период более 24 месяцев – пациенты с заболеваниями органов дыхания составили 95,2%. У 11,5% (21 человек) пациентов бронхиальная астма была диагностирована после COVID-19 впервые.

Таблица 2

#### Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с постковидным синдромом в зависимости от времени, прошедшего после COVID-19 (абс., %)

Сопутствующие заболевания	Группы				Всего
	I	II	III	IV	
	n = 27	n = 39	n = 64	n = 62	
Бронхиальная астма	5 18,5%	4 10,2%	17 26,6%	26 41,9%	52
Хроническая обструктивная болезнь легких	1 3,7%	1 2,6%	4 6,3%	3 4,8%	9
Хронический бронхит	2 7,4%	5 12,8%	14 21,8%	30 48,5%	51
Гипертоническая болезнь	9 33,4%	19 48,7%	17 26,5%	3 4,8%	48
Без сопутствующей патологии	10 37,0%	10 25,7%	12 18,8%	0 0%	32

Состояние пациентов при поступлении характеризовалось такими симптомами, как кашель, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, слабость, вялость, нарушение памяти. Статически значимых различий по клиническим проявлениям ПКС между группами не было выявлено.

Результаты иммуноферментного анализа показателей системного воспаления, вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели системного воспаления, вазоконстрикции и эндотелиальной дисфункции у пациентов в зависимости от времени, прошедшего после COVID-19 (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная группа	Группы				Значимость различий
		I	II	III	IV	
ANG2, пг/мл	31,5 [18,5; 314,8]	295,3** [153,7; 396,9]	214,8** [53,7; 517,7]	375,2** [277,8; 426,7]	375,6* [328,0; 398,1]	p = 0,608
EDN1, пг/мл	44,4 [39,81; 47,22]	52,3** [33,3; 62,5]	39,4* [26,4; 50,0]	23,2 [16,0; 40,7]	18,7** [16,5; 21,7]	p = 0,003 p <sub>3</sub> = 0,03 p <sub>5</sub> = 0,02
BPI, нг/мл	10,61 [9,68; 11,04]	22,1** [7,94; 50,5]	14,8 [2,84; 37,7]	55,9** [18,9; 63,8]	63,2** [57,5; 68,1]	p = 0,001 p <sub>3</sub> = 0,04 p <sub>5</sub> = 0,001
CRP, мг/мл	3,50 [3,0-4,0]	4,00* [4,00; 4,50]	3,00 [3,00; 4,00]	4,00 [3,00; 4,00]	4,00* [4,00; 4,00]	p = 0,0004 p <sub>1</sub> = 0,002 p <sub>2</sub> = 0,006 p <sub>5</sub> = 0,017 p <sub>6</sub> = 0,011

*Примечание:* здесь и в таблице 4: \* – значимость различий с контрольной группой по критерию Манна-Уитни < 0,05; \*\* – значимость различий с контрольной группой по критерию Манна-Уитни < 0,01; p – значимость различий между группами исследования с помощью рангового анализа вариаций Краскела-Уоллиса. Парное сравнение по критерию Манна-Уитни: p<sub>1</sub> – между I и II группами; p<sub>2</sub> – I и III группами; p<sub>3</sub> – I и IV группами; p<sub>4</sub> – II и III группами; p<sub>5</sub> – II и IV группами; p<sub>6</sub> – III и IV группами.

Уровень ANG2 во всех группах наблюдения был статистически значимо выше, чем в группе контроля. Значимых различий между группами пациентов, перенесших COVID-19, не было выявлено. Содержание EDN1 в крови пациентов I группы было достоверно выше, чем в группе контроля, и имело тенденцию к снижению в зависимости от сроков начала восстановительного лечения. По прошествии 2-х лет после перенесенной инфекции уровень EDN1 статистически значимо был ниже, чем у пациентов, поступивших в течение первого года после COVID-19. Статистически значимые различия были выявлены между группами II и IV, I и IV. Уровень BPI имел другую тенденцию. Отмечалось его повышенное содержание у пациентов первой группы по сравнению с группой контроля (p < 0,01). В II-ой группе уровень BPI не отличался от величин показателей в группе контроля, однако в III и IV группах он был выше, чем в контрольной группе (p < 0,01), достоверные различия наблюдались также между группами II и IV (p = 0,001), I и IV (p = 0,04). Уровень CRP во всех группах пациентов, перенесших COVID-19, свидетельствовал о вялотекущем хроническом низкоинтенсивном воспалении. По сравнению с группой контроля различия (p < 0,05) были выявлены у I и IV групп пациентов, при межгрупповом сравнении наиболее выраженные изменения обнаруживались между I и II (p = 0,002), I и III (p = 0,006) группами.

Сравнения исходных характеристик функционального (SpO<sub>2</sub>, ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, 6МШТ) и психологического обследования между выделенными группами пациен-

тов приведены в таблице 4.

Анализ показателей функции внешнего дыхания (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ) и физической работоспособности (6МШТ) при межгрупповом сравнении не выявил статистически значимой разницы у пациентов с различными сроками прохождения восстановительного лечения после перенесенной инфекции. Однако, ОФВ<sub>1</sub> в IV группе был на 4,01% ниже, чем в I группе и на 15,5% – чем во II группе, что соответствовало составу групп. В I группе было 22,2% больных с сопутствующими обструктивными заболеваниями легких (бронхиальной астмой и ХОБЛ), во II – 12,8%, в IV-й – 46,7%. Уровень сатурации был ниже в III-й и IV-й группах по сравнению с I-й и II-й группами.

Данные шкалы FAS показывали состояние, соответствующее «хронической усталости», во всех группах наблюдения при поступлении на санаторно-курортное лечение (суммарный балл шкалы FAS выше 22). Разницы между группами пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от сроков от перенесенного заболевания не было выявлено. Показатели опросника SF-36 отражали выраженное снижение качества жизни, причем как физического, так и психического компонентов. Статистически значимых различий между группами также не было выявлено, однако, наметилась тенденция к повышению значений психического компонента качества жизни во II, III и IV группах, тогда как величина физической составляющей качества жизни оставалась на одном уровне во всех группах наблюдения.

Таблица 4

Показатели оценки исходного состояния пациентов в зависимости от времени, прошедшего после острого периода заболевания COVID-19 (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Группы				Значимость различий
	I	II	III	IV	
SpO <sub>2</sub> , %	97,00 [97,00; 97,50]	97,00 [96,00; 98,00]	96,00 [95,00; 97,00]	96,00 [95,00; 97,00]	p = 0,022 p <sub>2</sub> = 0,02 p <sub>4</sub> = 0,04
ОФВ <sub>1</sub> , %	93,51 [76,25; 106,50]	105,00 [88,00; 114,00]	92,50 [77,50; 103,50]	89,50 [77,75; 108,25]	p = 0,086
ФЖЕЛ, %	99,50 [87,75; 106,25]	110,00 [98,00; 120,00]	99,00 [89,00; 110,00]	97,00 [81,75; 115,50]	p = 0,324
6МШТ, метры	529,00 [488,0; 564,00]	507,00 [488,75; 549,25]	513,00 [468,50; 552,75]	501,00 [424,75; 554,00]	p = 0,417
BDI, баллы	7,00 [6,00; 8,00]	7,00 [6,00; 8,00]	6,00 [5,00; 8,00]	7,00 [6,00; 8,00]	p = 0,192
FAS, баллы	25,5 [23,00; 29,00]	26,00 [22,00; 28,00]	26,50 [23,25; 29,75]	25,00 [22,00; 29,00]	p = 0,662
SF36 ПК, баллы	42,58 [35,59; 69,06]	52,58 [44,69; 67,33]	47,40 [38,35; 62,58]	53,79 [40,13; 70,17]	p = 0,200
SF36 ФК, баллы	42,38 [28,25; 58,94]	43,50 [32,38; 57,38]	40,13 [31,50; 53,75]	42,75 [32,75; 59,00]	p = 0,757

Был проведен корреляционный анализ, для которого отобраны показатели, отражающие состояние эндотелия (ANG-2, EDN1), уровень воспаления (BPI, CPB), функциональных резервов (6МШТ, BDI, ОФВ<sub>1</sub>, SpO<sub>2</sub>) и психического состояния (SF-36, FAS) (рис. 1–4).

В I-й группе (до 6 месяцев после перенесенного COVID-19) в результате анализа (рис. 1) были выявлены корреляции качества жизни и патогенетических факторов – достоверные сильные связи вазоконстрикторного фактора ANG2 и показателя оценки усталости FAS ( $r_s = 0,92, p < 0,05$ ), ANG2 и ПК SF-36 ( $r_s = -0,83, p < 0,05$ ), CPB и ПК SF-36 ( $r_s = -0,69, p < 0,05$ ). Статистически значимые связи средней силы были определены между значениями 6МШТ и физической составляющей опросника SF-36 ( $r_s = 0,62, p < 0,05$ ), а также 6МШТ и степенью одышки по BDI ( $r_s = 0,49, p < 0,05$ ), которые представлялись вполне логичными и подтверждали доминирование в состоянии пациентов симптомов, связанных со снижением толерантности к физической нагрузке. Показатель, характеризующий синдром хронической усталости FAS, имел обратную корреляционную связь с уровнем качества жизни (ПК SF-36 ( $r_s = -0,65, p < 0,05$ ) и ФК SF-36 ( $r_s = -0,48, p < 0,05$ )), то есть, чем больше выражена усталость у пациентов, тем ниже было их качество жизни.

Во II группе (рис. 2) у пациентов значения END и BPI не были повышены, однако выявлялись сильные корреляции между показателями воспаления CPB и BPI ( $r_s = 0,89, p < 0,05$ ) и обратная связь CPB с END1 ( $r_s = -0,84, p < 0,05$ ). ANG2 имел высокий уровень и был связан с BPI прямой связью ( $r_s = 0,61, p < 0,05$ ). Состояние хронической усталости по FAS имело прямую связь BPI ( $r_s = 0,59, p < 0,05$ ) и обратную – с физическими показателями качества жизни ( $r_s = -0,48, p < 0,05$ ).

В III группе (рис. 3) была обнаружена обратная связь END1 и BPI ( $r_s = -0,79, p < 0,05$ ), что и наблюдалось у пациентов этой группы – повышение значение BPI и понижение END1. Как и в других группах, хроническая усталость пациентов имела обратную связь с качеством жизни: с ФК SF-36 ( $r_s = -0,49, p < 0,05$ ) и с ПК SF-36 ( $r_s = -0,43, p < 0,05$ ).

В IV группе (рис. 4) была установлена обратная зависимость ANG2 с ОФВ<sub>1</sub> ( $r_s = -0,57, p < 0,05$ ) и CPB с SpO<sub>2</sub> ( $r_s = -0,35, p < 0,05$ ), что могло говорить о влиянии низкоинтенсивного воспаления и нарушения функции эндотелия на снижение функциональных показателей. У пациентов этой группы сохранилась выраженная хроническая усталость и низкое качество жизни, корреляционный анализ подтвердил их обратную зависимость: FAS с ФК SF-36 ( $r_s = -0,53, p < 0,05$ ), FAS с ПК SF-36 ( $r_s = -0,54, p < 0,05$ ).

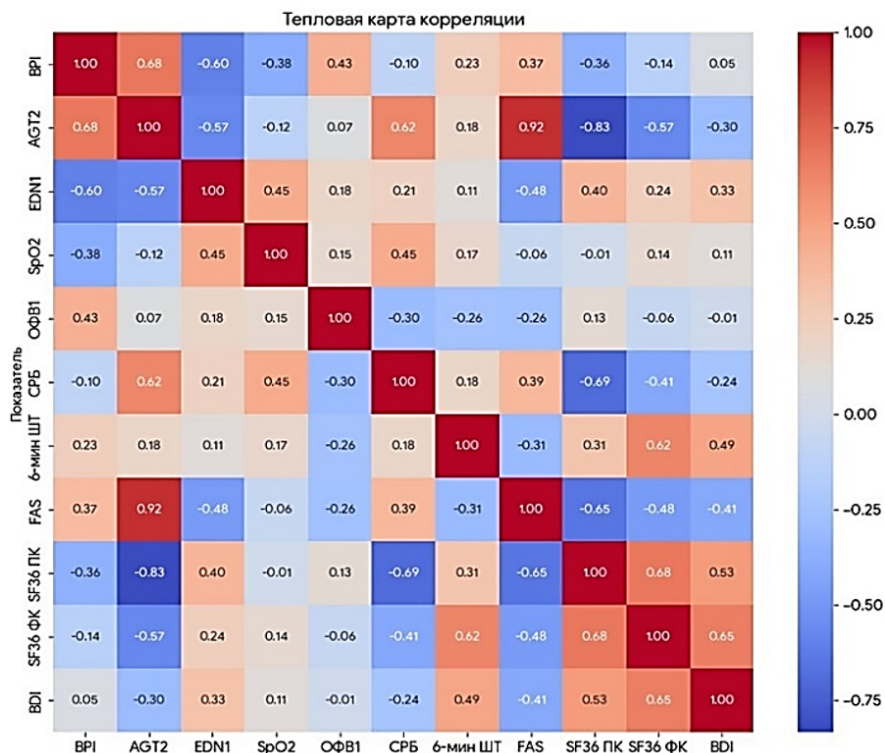


Рис. 1. Результаты корреляционного анализа у пациентов, перенесших COVID-19, I группы. Здесь и на рисунках 2–4 каждая ячейка тепловой карты корреляции показывает степень взаимосвязи между двумя параметрами, а интенсивность цвета (шкала справа) отражает силу этой взаимосвязи. Показатели: ангиотензин-2 (ANG-2), эндотелин-1 (EDN1), бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток (BP1), С-реактивный белок (СРБ), объем форсированного выдоха, сделанный за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>), шестиминутный шаговый тест (6-мин ШТ), шкала оценки усталости (FAS), опросник качества жизни SF-36 (Short Form-36) психический компонент (SF36 ПК), опросник качества жизни SF-36 (Short Form-36) физический компонент (SF36 ФК), исходный индекс одышки (BDI).

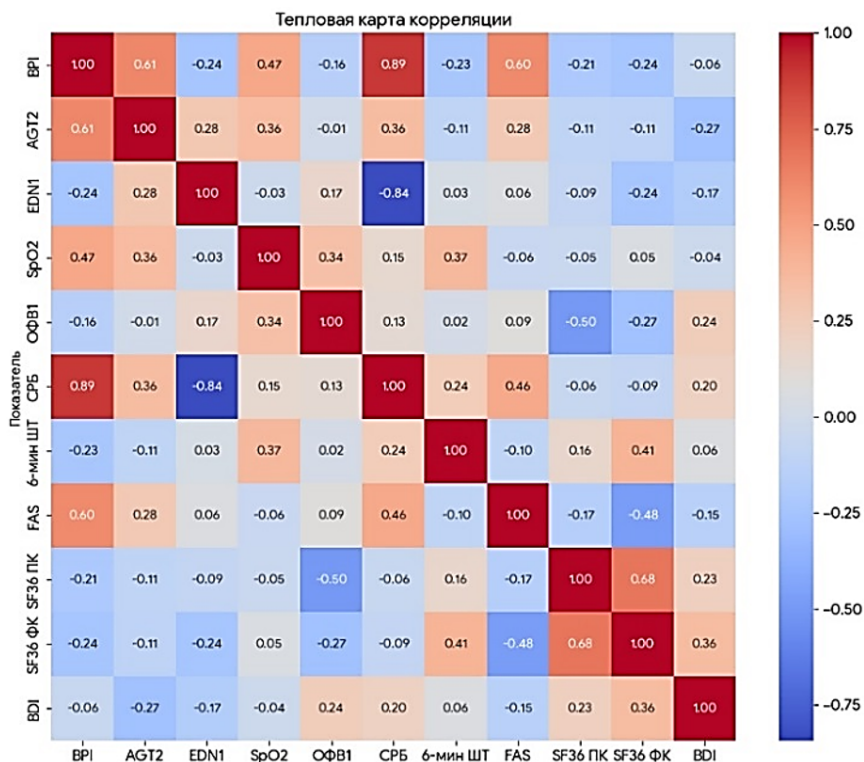


Рис. 2. Результаты корреляционного анализа во II группе пациентов, перенесших COVID-19.

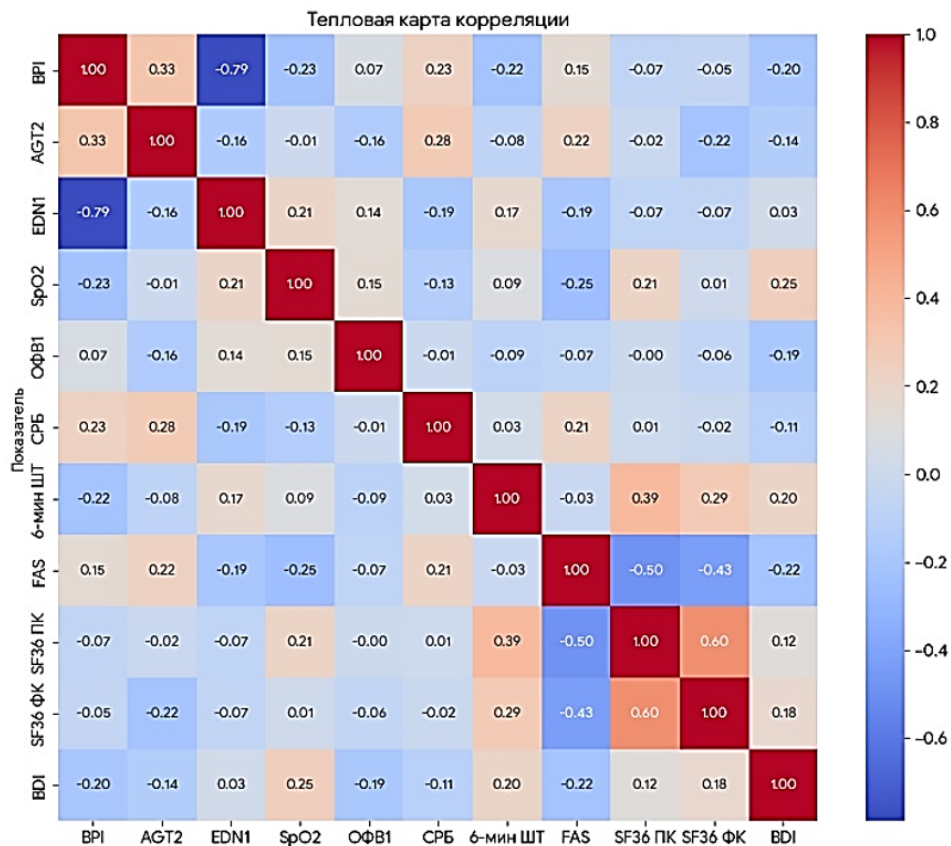


Рис. 3. Результаты корреляционного анализа в III группе пациентов, перенесших COVID-19.

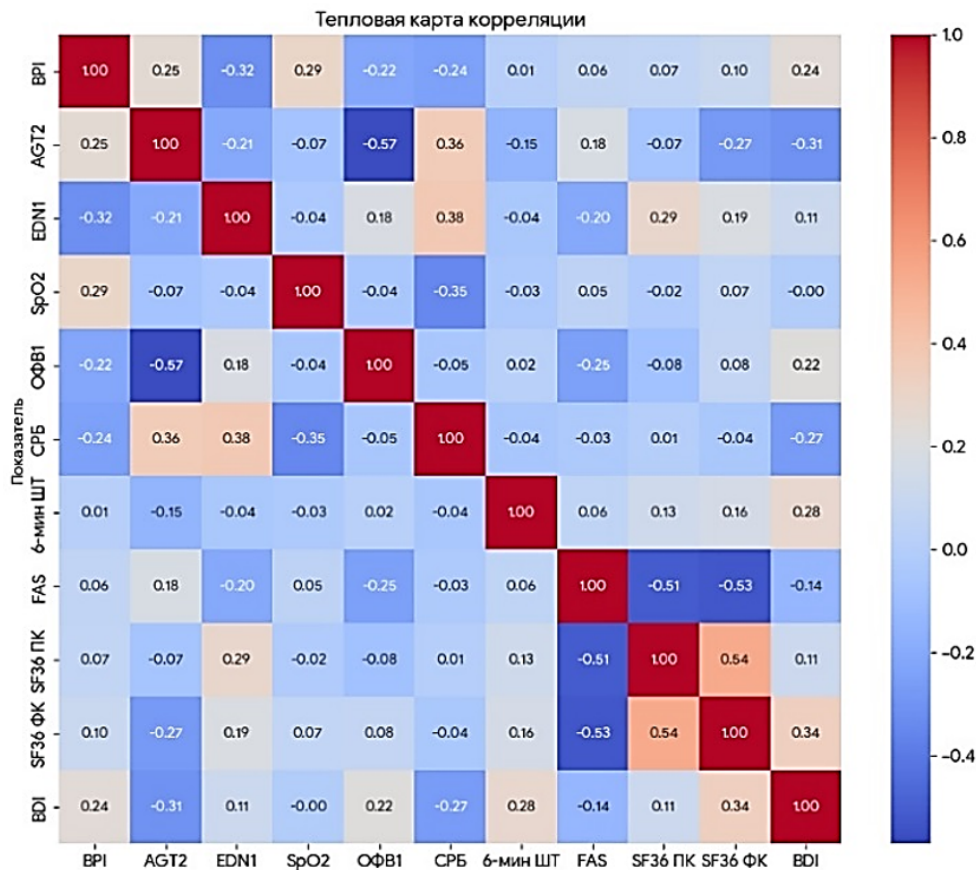


Рис. 4. Результаты корреляционного анализа в IV группе пациентов, перенесших COVID-19.

В настоящее время медицинское сообщество продолжает сталкиваться с различными последствиями пандемии COVID-19. Наблюдение за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию, должно быть длительным. Симптоматический комплекс, сложившийся после острой фазы COVID-19, не укладывался в критерии обычного состояния после острых вирусных инфекций и со временем получил название постковидного синдрома. Предполагается, что причинами столь длительного периода осложнений может быть низкоинтенсивное воспаление и несостоятельность функции эндотелия сосудистого русла. Гипотезой данного исследования было определение клинического значения показателей сохраняющегося воспаления, вазоконстрикции и функции эндотелия у пациентов, которые поступали на санаторно-курортное лечение в разные периоды, после перенесенной COVID-19. Нами был выявлен дисбаланс вазоактивных факторов, таких как EDN1 и ANG-2, что приводило к нарушению функции клеток эндотелия сосудов. Установлены корреляционные связи между ANG2, EDN1 и уровнем качества жизни пациентов, перенесших COVID-19.

В многоцентровом исследовании, проведенном в Великобритании, описаны факторы, способствующие сохранению нарушений физического и психического здоровья у пациентов с COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара. Среди пациентов в гендерном соотношении преобладали женщины среднего возраста с наличием двух или более сопутствующих заболеваний и острым течением инфекции COVID-19. В исследуемой нами когорте также преобладали пациенты женского пола (83,8%), а сопутствующая патология была выявлена у 160 (83,3%) человек, что коррелирует с данными R.A. Evans и соавторов [18].

Особенность коморбидного фона пациентов с ПКС, как уже говорилось выше, заключалась в преобладании сердечно-сосудистой патологии по частоте встречаемости в группах до 6 и до 12 месяцев, и высокой распространенности заболеваний органов дыхания в более поздний период (более 24 месяцев).

Рассматривая первичные характеристики пациентов, перенесших COVID-19, не было выявлено значимых различий в показателях спирометрии, клиническом анализе крови и функциональных пробах. У 162 (84,3%) пациентов выявлен синдром хронической усталости (согласно критериям валидации русскоязычной версии опросника FAS [19]). Чичановская Л.В. с соавторами [20], изучая качество жизни пациентов с ПКС, выявили снижение показателей физического и психологического компонентов у большинства больных, что подтвердили и наши данные. По результатам анкетирования с помощью опросника SF36 все показатели качества жизни были снижены у всех обследованных пациентов основной группы. В более поздние сроки после COVID-19 показатель пси-

хического состояния пациентов был несколько выше, чем физического, однако оставался на уровне 53%. Это говорило о тревожности и склонности к депрессии, как об эмоциональном истощении пациентов с ПКС.

При интерпретации лабораторных показателей нами были выявлены следующие закономерности: в ранние сроки после перенесенной коронаральной инфекции наблюдалось снижение концентрации ВР1, что было рассмотрено как нарушение факторов естественной резистентности и иммунитета; уровень эндотелина-1 имел тенденцию к снижению в более поздние сроки после болезни, что указывало на процесс нормализации вазомоторной функции эндотелия сосудов. Однако, независимо от сроков начала восстановительного лечения, у пациентов сохранялся высокий уровень вазоконстрикторного фактора – ANG2. Содержание С-реактивного белка соответствовало наличию низкоинтенсивного воспаления во все периоды ПКС. Полученные данные свидетельствовали о тесных связях функции эндотелия и системного воспаления [21].

Корреляционный анализ позволил выявить патогенетические факторы состояния пациентов, перенесших COVID-19. По нашему мнению, влияние факторов эндотелиальной дисфункции привело к формированию астенического синдрома и синдрома хронической усталости, что способствовало снижению физического, психологического, эмоционального и социального здоровья. Незавершенность воспалительного процесса сказалась на снижении физической работоспособности, плохой переносимости физических нагрузок и повлияло на качество жизни пациентов.

Независимо от сроков поступления на санаторно-курортное лечение у лиц, перенесших COVID-19 и имеющих симптомы ПКС, степень выраженности патологического процесса сохранялась во всех группах наблюдения, что говорило, по нашему мнению, о продолжающемся влиянии эндотелиальной дисфункции и низкоинтенсивного воспаления на состояние пациентов в течение двух лет и более.

### Заключение

В работе впервые проведен анализ состояния здоровья пациентов с ПКС, направленных на санаторно-курортное лечение, в зависимости от сроков после перенесенного COVID-19. Выявлен дисбаланс вазоактивных факторов, таких как EDN1 и ANG-2, а также их роль в формировании астенического синдрома и синдрома хронической усталости. Проявления эндотелиальной дисфункции, в виде повышения уровня EDN1 на ранних сроках и длительно сохраняющегося высокого уровня ANG-2, а также наличие низкоинтенсивного воспаления играют роль в формировании симптоматики ПКС и низкого уровня качества жизни пациентов. Отсутствие своевременной коррекции ПКС может быть причиной развития стойкого хронического

заболевания, в частности патологии органов дыхания. Наше исследование демонстрирует необходимость длительного наблюдения за пациентами с ПКК и целесообразность восстановительного лечения, направленного на повышение качества жизни. Процесс восстановления пациентов с ПКК связан с нормализацией уровней ANG-2, EDN1, что необходимо учитывать в определении сроков и объема санаторно-курортного 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. Иванников А.А., Эсауленко А.Н., Васильченко М.К., Алиджанова Х.Г., Петриков С.С. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021. Т.10, №2. С.248–258. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258>
2. Blann A.D., Heitmar R. SARS-CoV-2 and COVID-19: a narrative review // Br. J. Biomed. Sci. 2022. Vol.79. Article number:10426. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2022.10426>
3. Goertz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C., Houben-Wilke S., Burtin C., Posthuma R., Franssen F.M.E., van Loon N., Hajian B., Spies Y., Vijlbrief H., van 't Hul A.J., Janssen D.J.A., Spruit M.A. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? // ERJ Open Res. 2020. Vol.6, №4. Article number: 00542-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
4. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol.382, №17. P.1653–1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>
5. Викулова О.К., Зураева З.Т., Нинканкина Л.В., Шестакова М.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2020. Т.23, №3. С.242–249. <https://doi.org/10.14341/DM12527>
6. Хайтович А.Б. Коронавирусы (систематика, структура вируса) // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020. Т.10, №3. С.69–75. <https://doi.org/10.37279/2224-6444-2020-10-3-69-81>
7. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor // Nature. 2020. Vol.581, №7807. С.215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
8. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective // Eur. Respir. J. 2020. Vol.55, №4. Article number:2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
9. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // Eur. Heart J. 2020. Vol.41, №32. P.3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
10. Zhang H., Penninger J., Li Y., Zhong N., Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // Intensive Care Med. 2020. Vol.46, №4. С.586–590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
11. Щукина Е.В., Шестерина Ю.Б., Майлян Д.Э., Черкащенко С.О., Пивнев Б.А., Мартыненко А.Ю., Мельников А.Ю. Роль системного воспаления в реализации риска тяжелого течения коронавирусной инфекции и вероятности развития постковидного синдрома // Актуальные проблемы медицины. 2023. Т.46, №2. С.113–122. <https://doi.org/10.52575/2712-7456-2023-46-2-113-122>
12. Mansell V., D'Cruz R., Fry S. Long COVID and older people // Lancet Healthy Longev. 2022. Vol.3, №12. P.e849–e854. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00265-2](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00265-2)
13. Перетечикова А.В., Воскресенская О.Н. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов при неврологических проявлениях постковидного синдрома // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т.124, №9. С.44–50. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412409144>
14. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol.166, №1. P.111–117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
15. Куколь Л.В., Пупышев С.А., Пупышев А.В., Эрднеев Б.А. Оценка одышки у пожилых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2012. №3. С.34–42. EDN: PDRHDJ.
16. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/777/original/VMR\\_medreabilit\\_COVID-19\\_v3.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/777/original/VMR_medreabilit_COVID-19_v3.pdf) (дата обращения 02.11.2025).

17. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36. Physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1994. P.23–38.
18. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., Shikotra A., Singapuri A., Sereno M., Elneima O., Docherty A.B., Lone N.I., Leavy O.C., Daines L., Baillie J.K., Brown J.S., Chalder T., De Soyza A., Diar Bakerly N., Easom N., Geddes J.R., Greening N.J., Hart N., Heaney L.G., Heller S., Howard L., Hurst J.R., Jacob J., Jenkins R.G., Jolley C., Kerr S., Kon O.M., Lewis K., Lord J.M., McCann G.P., Neubauer S., Openshaw P.J.M., Parekh D., Pfeffer P., Rahman N.M., Raman B., Richardson M., Rowland M., Semple M.G., Shah A.M., Singh S.J., Sheikh A., Thomas D., Toshner M., Chalmers J.D., Ho L.P., Horsley A., Marks M., Poinasamy K., Wain L.V., Brightling C.E.; PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study // *Lancet Respir. Med.* 2021. Vol.9, №11. С.1275–1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)
19. Визель А.А., Белевский А.С., Визель И.Ю., Колесников П.Е., Салахова И.Н. Шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale): валидизация русскоязычной версии // *Практическая пульмонология.* 2025. №1. С. 62–65. <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2025-13222>
20. Чичановская Л.В., Слюсарь Т.А., Абраменко Ю.В., Некрасова Т.М., Слюсарь И.Н. Клинико-психологический профиль и качество жизни пациентов с постковидным синдромом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023. Т.123, №4. С.53–58. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304153>
21. Сазонова Е.Н., Жмеренецкий К.В., Животова Е.Ю., Яковенко И.Г. Эндотелиопатия и системное воспаление: обратимость причинно-следственных связей в патологической функциональной системе (обзор литературы) // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2022. Т.21, №4. С.5–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15>

## REFERENCES

1. Ivannikov A.A., Esaulenko A.N., Vasil'chenko M.K., Alidzhanova Kh.G., Petrikov S.S. [COVID-19 and the cardiovascular system. Part II. Post-COVID-19 syndrome]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'. Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo = Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care* 2021; 10(2):248–258 (in Russian). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258>
2. Blann A.D., Heitmar R. SARS-CoV-2 and COVID-19: a narrative review. *Br. J. Biomed. Sci.* 2022; 79:10426. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2022.10426>
3. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C., Houben-Wilke S., Burtin C., Posthuma R., Franssen F.M.E., van Loon N., Hajian B., Spies Y., Vijlbrief H., van 't Hul A.J., Janssen D.J.A., Spruit M.A. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 6(4):00542-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
4. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17):1653–1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>
5. Vikulova O.K., Zuraeva Z.T., Nikankina L.V., Shestakova M.V. [Role of the renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme type 2 in the development and course of COVID-19 virus infection in patients with diabetes mellitus]. *Sakharniy diabet = Diabetes Mellitus* 2020; 23(3):242–249 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/DM12527>
6. Khaytovich A.B. [Coronaviruses (taxonomy, virus structure)]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimea Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2020; 10(3):69–75 (in Russian). <https://doi.org/10.37279/2224-6444-2020-10-3-69-81>
7. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020; 581(7807):215–220. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
8. Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(4):2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
9. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.* 2020; 41(32):3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
10. Zhang H., Penninger J., Li Y., Zhong N., Slutsky A. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4):586–590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
11. Shchukina E.V., Shesterina Yu.B., Maylyan D.E., Cherkashchenko S.O., Pivnev B.A., Martynenko A.Yu., Mel'nikov A.Yu. [The role of systemic inflammation in the implementation of the risk of severe coronavirus infection and the probability of developing post-COVID syndrome]. *Aktual'nye problemy meditsiny = Actual Problems of Medicine* 2023; 46(2):113–122 (in Russian). <https://doi.org/10.52575/2712-7456-2023-46-2-113-122>
12. Mansell V., D'Cruz R., Fry S. Long COVID and older people. *Lancet Healthy Longev.* 2022; 3(12):e849–e854. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(22\)00265-2](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(22)00265-2)
13. Peretechikova A.V., Voskresenskaya O.N. [Factors influencing the quality of life of patients with neurological manifestations of post-COVID syndrome]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of*

*Neurology and Psychiatry* 2024; 124(9):44–50 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412409144>

14. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166(1):111–117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>

15. Kukol L.V., Pupyshev S.A., Pupyshev A.V., Erdneev B.A. [Dyspnea assessment in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina = Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine* 2012; 3(34–42) (in Russian).

16. [Temporary guidelines of the Russian Ministry of Health. Medical rehabilitation for patients with novel coronavirus infection (COVID-19). Version 3 (01.11.2022)]. Moscow; 2022 (in Russian). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/777/original/VMR\\_medreabilit\\_COVID-19\\_v3.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/777/original/VMR_medreabilit_COVID-19_v3.pdf) (accessed 11.02.2025).

17. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36. Physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1994: 23–38.

18. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., Shikotra A., Singapuri A., Sereno M., Elneima O., Docherty A.B., Lone N.I., Leavy O.C., Daines L., Baillie J.K., Brown J.S., Chalder T., De Soyza A., Diar Bakerly N., Easom N., Geddes J.R., Greening N.J., Hart N., Heaney L.G., Heller S., Howard L., Hurst J.R., Jacob J., Jenkins R.G., Jolley C., Kerr S., Kon O.M., Lewis K., Lord J.M., McCann G.P., Neubauer S., Openshaw P.J.M., Parekh D., Pfeffer P., Rahman N.M., Raman B., Richardson M., Rowland M., Semple M.G., Shah A.M., Singh S.J., Sheikh A., Thomas D., Toshner M., Chalmers J.D., Ho L.P., Horsley A., Marks M., Poinasamy K., Wain L.V., Brightling C.E.; PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(11):1275–1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)

19. Vizel A.A., Belevskiy A.S., Vizel I.Yu., Kolesnikov P.E., Salakhova I.N. [Fatigue assessment scale: validation of the Russian-language version]. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical pulmonology* 2025; 1:62–65 (in Russian). <https://doi.org/10.24412/2409-6636-2025-13222>

20. Chichanovskaya L.V., Slyusar T.A., Abramenko Yu.V., Nekrasova T.M., Slyusar I.N. [Clinical and psychological profile and quality of life in patients with post-COVID syndrome]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2023; 123(4):53–58 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304153>

21. Sazonova E.N., Zhmerenetskiy K.V., Zhivotova E.Yu., Yakovenko I.G. [Endotheliopathy and systemic inflammation: reversibility of causal relationships in a pathological functional system (literature review)]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrookulyaciya = Regional Blood Circulation and Microcirculation* 2022; 21(4):5–15 (in Russian). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-4-5-15>

---

#### Информация об авторах:

**Лейла Шамилевна Дудченко**, д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отделом пульмонологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический Научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1506-4758>; e-mail: [vistur@mail.ru](mailto:vistur@mail.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)

**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)

#### Author information:

**Leila Sh. Dudchenko**, MD, PhD (Med.), Head of the Research Department of Pulmonology, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1506-4758>; e-mail: [vistur@mail.ru](mailto:vistur@mail.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)

**Igor A. Yatskov**, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine №2, Order of the Red Banner of Labor Medical institute named after S.I. Georgievsky V.I. Vernadsky Crimean Federal University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; e-mail: [egermd@yandex.ru](mailto:egermd@yandex.ru)

**Галина Николаевна Андреева**, научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический Научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>; e-mail: [galinaandreeva2901@internet.ru](mailto:galinaandreeva2901@internet.ru)

**Galina N. Andreeva**, Staff Scientist, Research Department of Pulmonology, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1876-0011>; e-mail: [galinaandreeva2901@internet.ru](mailto:galinaandreeva2901@internet.ru)

**Елена Александровна Соловьёва**, научный сотрудник научно-исследовательского отдела пульмонологии Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический Научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7882-8885>; e-mail: [cameliaaol@yandex.ru](mailto:cameliaaol@yandex.ru)

**Elena A. Solovyova**, Staff Scientist, Research Department of Pulmonology, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7882-8885>; e-mail: [cameliaaol@yandex.ru](mailto:cameliaaol@yandex.ru)

**Ирина Владимировна Шуляк**, зав. клинико-диагностической лабораторией, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Академический Научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова»; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2696-7337>; e-mail: [shulyak.i.v.300482@yandex.ru](mailto:shulyak.i.v.300482@yandex.ru)

**Irina V. Shulyak**, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Academic Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2696-7337>; e-mail: [shulyak.i.v.300482@yandex.ru](mailto:shulyak.i.v.300482@yandex.ru)

*Поступила 06.11.2025  
Принята к печати 30.01.2026*

*Received November 06, 2025  
Accepted January 30, 2026*

УДК 616.85-002:61-037]578.834.1«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-55-67

## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО АСТЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА И НЕЙРОКОГНИТИВНОГО СТАТУСА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) У ДЕТЕЙ

Л.И.Жмаева<sup>1</sup>, Е.Н.Серебрякова<sup>2</sup>, С.В.Батуева<sup>2</sup>, О.А.Шумакова<sup>2</sup>, С.Н.Крюков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая поликлиника №1 г. Челябинск», 454080, г. Челябинск, ул. Худякова, 25

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454141, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Постинфекционный астенический синдром (ПАС) и когнитивные нарушения являются значимыми последствиями перенесенной инфекции COVID-19 у взрослых, однако их особенности у детей изучены недостаточно. **Цель.** Охарактеризовать особенности астенического синдрома и когнитивного статуса у детей после перенесенной инфекции COVID-19. **Материалы и методы.** В проспективном одноцентровом исследовании участвовали 209 детей с подтвержденным диагнозом COVID-19. Оценка проводилась с помощью анализа медицинской документации, субъективной шкалы оценки астении MFI-20, динамического наблюдения в течение 6 месяцев. Нейрокогнитивное тестирование (память, внимание, мышление) проводилось у 46 пациентов с ПАС (основная группа) в сравнении с 12 условно здоровыми детьми (контрольная группа). **Результаты.** ПАС был диагностирован у 31,6% (n = 66) детей со средней продолжительностью 2 месяца. В структуре ПАС доминировали общая физическая слабость (69,7%) и повышенная утомляемость при умственной нагрузке (36,4%). Статистический анализ не выявил связи между тяжестью острого периода COVID-19 и развитием ПАС. Нейрокогнитивное тестирование выявило достоверное (p < 0,05) снижение показателей моторно-слуховой и зрительно-слуховой-моторной памяти у детей основной группы по сравнению с контрольной. **Заключение.** Перенесенный COVID-19 ассоциирован с развитием астенического синдрома, который проявляется комплексом нарушений, включающих общую физическую слабость, снижение толерантности к физическим и умственным нагрузкам, повышенную утомляемость, снижение мнестических функций, эмоциональную лабильность, цефалгию, головокружение и специфическими нарушениями памяти в педиатрической популяции. Полученные данные подчеркивают необходимость динамического наблюдения и разработки таргетированных реабилитационных программ для данной категории пациентов.

*Ключевые слова:* дети, постинфекционный астенический синдром, когнитивные нарушения, COVID-19, нейрокогнитивное тестирование.

## FEATURES OF POST-INFECTIOUS ASTHENIC SYNDROME AND NEUROCOGNITIVE STATUS ASSOCIATED WITH PREVIOUS CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) IN CHILDREN

L.I.Zhmaeva<sup>1</sup>, E.N.Serebryakova<sup>2</sup>, S.V.Batueva<sup>2</sup>, O.A.Shumakova<sup>2</sup>, S.N.Kryukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Autonomous Healthcare Institution "Children's City Outpatients Clinic No. 1, Chelyabinsk", 25 Khudyakova Str., Chelyabinsk, 445048, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 64 Vorovsky Str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

### Контактная информация

Лилия Ильдаровна Жмаева, врач-педиатр, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая поликлиника №1 г. Челябинск», 454080, Россия, г. Челябинск, ул. Худякова, 25. E-mail: liliya\_khamitova-medicine@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Liliya I. Zhmaeva, Pediatrician, State Autonomous Healthcare Institution "Children's City Outpatients Clinic No. 1, Chelyabinsk", 25 Khudyakova Str., Chelyabinsk, 454080, Russian Federation. E-mail: liliya\_khamitova-medicine@mail.ru

### Для цитирования:

Жмаева Л.И., Серебрякова Е.Н., Батуева С.В., Шумакова О.А., Крюков С.Н. Особенности структуры постинфекционного астенического синдрома и нейрокогнитивного статуса, ассоциированные с перенесенной коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.55–67. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-55-67

### For citation:

Zhmaeva L.I., Serebryakova E.N., Batueva S.V., Shumakova O.A., Kryukov S.N. Features of post-infectious asthenic syndrome and neurocognitive status associated with previous coronavirus infection (COVID-19) in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):55–67 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-55-67

**SUMMARY. Introduction.** Post-infectious asthenic syndrome (PAS) and cognitive impairments are well-documented consequences of COVID-19 in adults; however, their characteristics in children remain insufficiently studied. **Aim.** To characterize the features of asthenic syndrome and neurocognitive status in children following SARS-CoV-2 infection. **Materials and methods.** A prospective single-center study included 209 children with confirmed COVID-19. Assessment was performed through medical record review, the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), and 6-month dynamic follow-up. Neurocognitive testing (assessing memory, attention, and executive function) was conducted in 46 children with PAS (main group) and compared with 12 apparently healthy children (control group). **Results.** PAS was diagnosed in 31.6% (n = 66) of children, with a median duration of 2 months. The predominant symptoms were generalized physical weakness (69.7%) and increased mental fatigue (36.4%). Statistical analysis revealed no significant association between the severity of acute COVID-19 and subsequent PAS development. Neurocognitive evaluation demonstrated significantly lower scores ( $p < 0.05$ ) in motor-auditory and visual-auditory-motor memory domains in the main group compared to controls. **Conclusion.** Previous COVID-19 infection in children is associated with a distinct post-infectious asthenic syndrome characterized by physical weakness, reduced tolerance to physical and mental exertion, excessive fatigue, impaired mnemonic functions, emotional lability, headache, dizziness, and specific memory deficits. These findings underscore the necessity for long-term monitoring and the development of targeted rehabilitation programs for pediatric patients recovering from COVID-19.

*Key words:* children, post-infectious asthenic syndrome, cognitive impairment, COVID-19, neurocognitive testing.

Постинфекционный астенический синдром (ПАС) представляет собой патологическое состояние, патогенетическую основу которого составляет стойкое снижение толерантности к психофизическим нагрузкам. ПАС является следствием перенесенной инфекции различной этиологии, включая вирусные, бактериальные и иные формы микроорганизмов. Ввиду того, что верификация инфекционного агента сопряжена с определёнными диагностическими сложностями, а установление прямой патогенетической связи между перенесённой инфекцией и последующей манифестацией астено-вегетативной симптоматики не всегда представляется возможным, правомерным является отнесение клинических случаев данной категории к постинфекционному (поствирусному) астеническому синдрому [1, 2]. ПАС может выступать значимым фактором, приводящим к существенному снижению качества жизни пациентов [3]. Постинфекционный астенический синдром и когнитивные нарушения являются значимыми последствиями перенесенной инфекции COVID-19 у взрослых, однако их особенности у детей изучены недостаточно, учитывая единичные исследования, включающие углубленную нейрокогнитивную диагностику [4, 5]. Согласно данным исследований, в структуре астенического симптомокомплекса значимое место занимают когнитивные дисфункции [6, 7]. Этиология персистирующих симптомов COVID-19, в том числе таких как ПАС и снижение когнитивных функций, объясняется совокупностью патогенетических механизмов. Согласно современным представлениям, их развитие инициируется и поддерживается каскадом взаимозависимых патологических событий, ключевыми среди которых являются: иммунная дисрегуляция, аутоиммунные реакции, дисбиоз, эндотелиальная дисфункция, поражение структур и дисфункция нервной системы [8–19].

Цель настоящего исследования – охарактеризовать особенности астенического синдрома и когнитивного статуса у детей после перенесенной инфекции COVID-19.

### Материалы и методы исследования

На базе ГАУЗ «ДГКП №1 г. Челябинск» было проведено одноцентровое проспективное исследование методом систематической вероятностной выборки. У включенных в исследование детей диагноз «Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2)» был установлен с апреля 2020 г. по декабрь 2024 г. Пациенты наблюдались и проходили лечение амбулаторно на базе поликлиники в период острого периода SARS-CoV-2. Критерии включения в исследование на первом этапе: 1) возраст от 1 года до 17 лет; 2) перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19). Когорту исследования на первом этапе составили 209 детей (96 лиц женского пола, 113 – мужского). Критерием невключения в исследование считали: отсутствие информированного согласия. Критерием исключения из исследования считали: наличие у ребенка установленных на момент исследования хронических заболеваний, требующих госпитализации и ограничения общего режима. Информированные добровольные согласия на участие в исследовании были подписаны законными представителями исследуемых детей.

Исследовательский план, направленный на оценку отдалённых последствий COVID-19 у детей в течение 6 месяцев после перенесенной инфекции, включал первичную диагностику и последующее динамическое наблюдение для выявления стойких изменений в состоянии здоровья, диагностику ПАС, оценку нейрокогнитивных функций. Обязательные контрольные точки в рамках диагностики постинфекционных (поствирусных) изменений состояния здоровья и их динамики у детей: 1) через 1 месяц после выздоровления; 2) через 3 месяца после выздоровления; 3) через 6 месяцев после выздоровления.

На первом этапе исследования изначально в когорту были включены 158 детей с лабораторно подтвержденным диагнозом (положительный ПЦР (полимеразная цепная реакция)-тест на РНК SARS-CoV-2). Далее с целью формирования более широкой выборки детей с

перенесенной острой респираторной инфекцией и оценкой риска развития постинфекционных осложнений, развития ПАС, кроме пациентов с положительным ПЦР-тестом на РНК SARS-CoV-2, в исследование дополнительно были включены дети ( $n = 51$ ) с диагнозом «вероятный COVID-19», установленным на основании клинико-эпидемиологических критериев (наличие типичной симптоматики острой респираторной инфекции, тесный контакт с больным COVID-19).

В рамках исследования осуществлялся анализ данных электронных медицинских карт, на каждой контрольной точке проводились сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, диагностика астении. Отбор детей с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция» был проведен ретроспективно. Из электронных медицинских карт была собрана информация, включавшая следующие сведения: 1) пол, возраст и идентификационные параметры пациента; 2) анамнестические сведения об иммунизации против SARS-CoV-2; 3) информацию о фоновой хронической соматической патологии; 4) регистрацию развившихся осложнений, в том числе мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C); 5) информацию о терапии.

Клиническая картина острого периода, включая симптомы и температурную реакцию, была верифицирована методом структурированного интервью с законными представителями несовершеннолетних пациентов. Также детализировалась актуальная симптоматика, имеющаяся на момент обследования, с фиксацией продолжительности каждого симптома. Диагностика ПАС включала в себя сбор и анализ жалоб, данные анамнеза и проведения тестирования по опроснику (шкале) MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) [20], в формате совместного заполнения ребенка и родителя. Для идентификации ПАС у детей школьного возраста ( $\geq 7$  лет) мы применяли бинарную диагностическую модель, интегрирующую качественный (феноменологический) и количественный (шкальный) подходы. Качественный критерий требовал доказательств временной связи между перенесенной вирусной инфекцией и манифестацией ранее отсутствовавших астенических симптомов, что обеспечивало специфичность диагноза. Количественный порог ( $>20$  баллов) устанавливал клинический релевантный уровень выраженности синдрома, исключая транзиторные и субклинические состояния. Диагностика астении у детей дошкольного возраста осуществлялась методом опосредованной оценки на основании структурированного опроса родителей. В рамках клинической беседы подробно изучался анамнез, особое внимание уделялось срокам возникновения изменений в поведении, эмоциональной сфере и общему состоянию ребенка.

Шкала многомерной оценки утомляемости MFI-20 представляет собой стандартизированный опросник, предназначенный для оценки астенического синдрома. Инструментарий (стандартизированный бланк опросника

и пишущая принадлежность) предоставлялся респондентам с инструкцией отметить варианты ответов, максимально соответствующие текущему состоянию ребенка. Количество вопросов – 20, они сформулированы как в позитивном, так и в негативном ключе для повышения достоверности ответов. За каждый ответ на вопрос могло быть начислено от 1 до 5 баллов. Для клинической интерпретации отслеживали изменения результатов у пациента во времени, где снижение баллов свидетельствовало о положительной динамике (снижение выраженности астении или ее редукции).

Верификация диагноза ПАС у детей служила основанием для перехода ко второму, нейрокогнитивному этапу обследования. На этой стадии исследования у 46 пациентов с ПАС (основная группа) была проведена диагностика уровня когнитивной сферы (нейрокогнитивное тестирование) в рамках первой контрольной точки (через 1 месяц после перенесенного COVID-19): оценка уровня мышления по методике А.З. Зака, устойчивости внимания с помощью корректурной пробы Б. Бурдона, а также оценка четырех видов памяти (слуховой, зрительной, моторно-слуховой и зрительно-слуховой-моторной) по методике А.Р. Лурия [21–23]. Целью данного этапа исследования стало выявление и объективизация специфических паттернов нарушений высших психических функций (мышления, внимания, памяти) в рамках астенического синдрома после перенесенной инфекции COVID-19 у детей школьного возраста. Стандартизированное тестирование по специальным методикам позволило дифференцировать характер для последующей разработки специальных методов коррекции. Использовались стандартизированные методики, валидизированные для детского возраста (одинаковые тесты для детей в возрасте от 7 до 14 лет), что обеспечило методологическую сопоставимость данных внутри всей исследуемой когорты. Инструменты диагностики были рассчитаны на когнитивные возможности детей указанного возраста, уже обладающих необходимым уровнем произвольной регуляции и понимания инструкций, и предлагаемые задания не вызывали у детей младшего школьного возраста значимых затруднений в выполнении. Критериями включения в исследование на втором этапе, с учетом валидности используемых для нейрокогнитивного тестирования методик были: 1) возраст детей от 7 до 14 лет; 2) наличие ПАС в исходе перенесенной новой коронавирусной инфекции. Устанавливались следующие критерии невключения: 1) наличие расстройств аутистического спектра (РАС); 2) синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ); 3) иные заболевания нервной системы органического или функционального генеза; 4) нарушения слуховой функции; 5) некорригируемые нарушения зрения; 6) возраст младше 7 лет и старше 14 лет; 7) отказ от проведения нейрокогнитивного тестирования. Критерий исключения на втором этапе исследования: наличие у ребенка на момент проведения нейрокогнитивного тестирова-

ния, или в течение 1 месяца, предшествующего его проведению, острого заболевания. Отсев при нейрокогнитивном тестировании ( $n = 20, 30,3\%$ ) был обусловлен преимущественно следующими факторами: 1) 10 детей не соответствовали возрастным требованиям (4 ребёнка младше 7 лет, 6 подростков старше 14 лет); 2) 10 пациентов или их законные представители отказались от углублённого нейрокогнитивного обследования.

Контрольную группу на втором этапе составили 12 условно здоровых детей со включением в исследование на основании критериев: 1) негативные результаты тестирования на SARS-CoV-2 в анамнезе; 2) отсутствие эпизодов острых заболеваний в течение 6 месяцев, предшествующих включению в исследование; 3) отсутствие диагностированных хронических патологий либо наличие таковых исключительно в стадии стойкой клинико-лабораторной ремиссии (не менее 6 месяцев) без необходимости активного медицинского вмешательства; 4) отсутствие на момент обследования симптомов астении и «отрицательных» результатов опросника MFI-20. Дети основной и контрольной группы обучались в общеобразовательной школе.

Тестирование осуществлялось клиническим психологом на базе ГАУЗ «ДГКП №1 г. Челябинск» в специально оборудованном кабинете. Процедура занимала приблизительно от 40 до 60 минут и включала выполнение детьми заданий на бланках с использованием выданных материалов (бумага, ручка). Специалист предварял каждую активность четкой вербализацией предстоящей задачи, обеспечивая тем самым снижение тревожности и формирование понятных поведенческих ожиданий. В случае затруднений в понимании инструкции, проводилось ее структурированное разъяснение с использованием адаптированных для возраста когнитивных схем. Каждый этап деятельности осуществлялся в рамках строго регламентированного временного интервала, что позволило стандартизировать процедуру, объективизировать оценку динамики работоспособности и выявить индивидуальные особенности темпоральной регуляции деятельности ребенка. В рамках комплексной нейрокогнитивной диагностики были последовательно применены три ключевые упомянутые методики: «Логические задачи» А.З. Зака (22 задачи на анализ и планирование для оценки теоретического мышления), корректурная проба Б. Бурдона (5-минутное монотонное вычёркивание букв для изучения динамики внимания) и методика А.Р. Лурии (запоминание 4 рядов по 10 слов через разные сенсорные каналы для определения преобладающего типа памяти). Детальный анализ результатов выявил следующее: по методике Зака высокий уровень мышления (не менее 16 решённых задач, включая ключевые 5–16 задачи на абстрагирование) свидетельствовал о сформированности дедукции и внутреннего плана действий, средний (5–10 задач) – о фрагментарности логических операций, а

низкий (<5 задач или провал в задачах с искусственными словами) – о конкретном мышлении и дефиците произвольной регуляции; в пробе Б. Бурдона показатель устойчивости внимания, рассчитываемый как темп выполнения ( $A = S / t$ ) по минутам, в диапазоне 0–2 усл. ед. – очень высокая устойчивость внимания, 3–4 усл. ед. трактовался как высокая устойчивость, 5–6 усл. ед. – как средняя норма, а 7–8 – низкая, 9–10 единиц – как очень низкая устойчивость, являющаяся прямым маркером патологической истощаемости, что дополнительно могло быть подтверждено ростом ошибок и обвальным падением темпа к концу работы; в методике Лурии преобладающая модальность и объём памяти определялись через коэффициент воспроизведения ( $C = A/10 \cdot 100\%$ , где  $A$  – количество правильно воспроизведенных слов), значение которого >80% указывало на высокую эффективность канала, 60–79% – на возрастную норму, а <60% – на его дефицитарность.

На проведение исследования было получено разрешение от Этического комитета ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол заседания от 17.01.2020 №1 о результатах проверки протокола исследования).

Для проведения статистического анализа был применен пакет статистических программ IBM SPSS Statistics 20 (США). В качестве центра распределения была рассчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (данные представлены в формате  $Me [Q1; Q3]$ ) [24]. Часть данных представлена в виде абсолютных значений и частот (%). Проверка распределения количественных показателей осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка [24]. Учитывая, что данные имели распределение, отличное от нормального, для сравнения несвязанных выборок использовался двухсторонний тест Фишера с последующим пост-хок анализом попарных сравнений долей с поправкой Бонферрони, критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции по Спирмену [24]. Уровень статистической значимости был установлен как  $p < 0,05$  [24].

#### Результаты исследования и их обсуждение

Отсутствие вакцинации (100%) у всех участников минимизировало влияние гибридного иммунитета на клиническую картину поствирусной астении. У 77 (36,8%) детей с хроническими заболеваниями была зафиксирована следующая структура патологии: оториноларингологическая ( $n = 27; 35,1\%$ ), аллергодерматологическая ( $n = 24; 31,2\%$ ), гастроэнтерологическая ( $n = 9; 11,7\%$ ), офтальмологическая ( $n = 16; 20,8\%$ , включая 1 случай атопического конъюнктивита), эндокринная ( $n = 4; 5,2\%$ ), пульмонологическая ( $n = 3; 3,9\%$ ), неврологическая ( $n = 2; 2,6\%$ ), сезонная аллергическая респираторно-офтальмологическая ( $n = 8; 10,4\%$ ), ортопедическая ( $n = 6; 7,8\%$ ), а также иные дерматозы ( $n = 3; 3,9\%$ ). Анализ возрастного распределения в исследуемой когорте на первом этапе исследования показал преобладание пациентов

младшего школьного возраста, медиана возраста составила 9 лет [6;12]. Возрастной диапазон – от 2 до 17 лет. Подробная характеристика состояния здоровья детей острого и отдаленного периодов представлена в таблице 1. Следует отметить, что схожие клинические проявления течения COVID-19 у детей были отмечены в аналогичном исследовании, проведенном в г. Санкт-Петербург [25]. Распределение по степени тяжести основывались на критериях, указанных в клинических рекомендациях по ведению детей с новой коронавирусной инфекцией [26].

Возрастное распределение детей, перенесших COVID-19, в острый период заболевания, а также в катмнезе (через 1 месяц после выздоровления) представлено в таблице 2.

Статистически значимая связь между течением острого COVID-19 (бессимптомная форма, лёгкое течение, среднетяжёлое течение) и риском поствирусной астении была установлена с помощью точного критерия Фишера ( $p = 0,021$ ). Поствирусная астения не была зафиксирована ни у одного пациента с бессимптомным течением инфекции. Пост-хок анализ с поправкой Бонферрони (скорректированный уровень значимости  $\alpha = 0,017$ ) показал, что выявленная общая связь обусловлена исключительно значимым различием между группами с бессимптомным (0% астении) и лёгким течением ( $p = 0,016$ ). Различия между другими парами групп статистической значимости не достигли. Длительность поствирусной астении не зависела от степени тяжести острого периода ( $p = 0,988$ ; критерий Краскела-Уоллиса). Следует отметить, что в работе L. Townsend et al. (2020) у взрослых у лиц, перенесших COVID-19, связь данных показателей не была обнаружена [27]. В то же время, в проспективном многоцентровом исследовании T.J. Hartung et al. (2022) отмечается связь между количеством симптомов в острой фазе COVID-19 и вероятностью возникновения астении [28]. Полученные результаты могут говорить о гетерогенности патогенетических механизмов формирования постинфекционной (поствирусной) астении. Индивидуальные преморбидные, иммунологические [19] и генетические [9] факторы, включая выработку аутоантител [11, 18], модифицируют течение инфекции и риск осложнений. Многие из этих детерминант могут оставаться за пределами рутинного клинического мониторинга, что может объяснить существенную вариабельность в восприимчивости к заболеванию, тяжести его проявлений и характер постинфекционных последствий. Отсутствие их учёта обуславливает широкое разнообразие исходов – от тяжести острого периода [3] до развития поствирусной астении [27].

ПАС был диагностирован у 31,6% пациентов ( $n = 66$ ), его средняя длительность составила 2 [1; 2] месяца, с максимальной продолжительностью ПАС до 6 месяцев ( $n = 1$ ). Были идентифицированы следующие клинические проявления астении/сочетания симптомов, выявленных на 1-й контрольной точке: общая физическая слабость / снижение толерантности к физическим нагрузкам ( $n = 46, 69,7\%$ ), повышенная утомляемость при умственной нагрузке / снижение мнестической функции ( $n = 24, 36,4\%$ ), эмоциональная лабильность ( $n = 10, 15,2\%$ ), цефалгия ( $n = 10, 15,2\%$ ), головокружение ( $n = 7, 10,6\%$ ), эпизодическое чувство сердцебиения и тревоги ( $n = 4, 6,1\%$ ), абдоминалгии / функциональные нарушения кишечника ( $n = 3, 4,5\%$ ), инсомнические расстройства, преимущественно в виде нарушения засыпания ( $n = 3, 4,5\%$ ), артралгии ( $n = 2, 3\%$ ), миалгии ( $n = 2, 3\%$ ). Схожие симптомы были также отмечены другими авторами при исследовании длительного течения COVID-19 [5].

Динамика астении и результатов опросника MFI-20 представлены в таблице 3. В связи с единичным случаем астении на этапе 3 контрольной точки ( $n = 1$ ) представление данных в виде медианы и квартилей было невозможно. Медиана возраста составила 10 [8;13] лет. Статистический анализ (коэффициент корреляции по Спирмену) не выявил значимой корреляции между суммарным баллом по шкале MFI-20 и степенью тяжести в остром периоде заболевания ( $p = 0,127$ ;  $p = 0,322$ ;  $p > 0,05$ ). Однако была обнаружена статистически значимая положительная связь между количеством баллов MFI-20 и длительностью астении ( $p = 0,487$ ;  $p = 0,000052$ ;  $p < 0,001$ ).

Нейрокогнитивное тестирование было проведено 46 детям основной группы (29 мальчиков, 17 девочек, средний возраст 9 [8;10] и у 12 детей контрольной группы (8 мальчиков, 4 девочки, средний возраст 9 [8;10]). Группы детей были сопоставимы по полу ( $p = 1,00$ ) и возрасту ( $p = 0,57$ ). Сравнение показателя моторно-слуховой памяти между группами с использованием U-критерия Манна-Уитни выявило статистически значимые различия ( $U = 168, p = 0,025$ ), при этом доля детей с низким уровнем развития данного показателя в основной группе (54,3%,  $n = 25$ ) значимо превышала таковую в контрольной (25%,  $n = 3$ ) (рис. 1). Также было выявлено статистически значимое различие по аналогичному критерию в отношении зрительно-слуховой-моторной памяти ( $U = 176, p = 0,04$ ) (рис. 2). Следует отметить, что наши данные согласуются с результатами других исследователей, диагностировавших астенические проявления и когнитивные нарушения после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов детского возраста [5].

Таблица 1

Общая характеристика состояния здоровья детей острого и отдаленного периодов после перенесенной  
инфекции COVID-19

Характеристика	n	%
Мальчики	113	54,1%
Девочки	96	45,9%
Дети с коморбидной патологией	77	36,8%
Дети без коморбидной патологии	132	63,2%
<b>Острый период COVID-19</b>		
Бессимптомное течение	10	4,8%
Легкое течение	131	62,7%
Среднетяжелое течение	68	32,5%
<b>Температурная реакция</b>		
Субфебрильная	63	30,1%
Фебрильная	84	40,2%
Пиретическая	27	12,9%
<b>Клинические симптомы</b>		
Насморк	132	63,2%
Фарингит/тонзиллит/боль в горле	108	51,7%
Слабость/вялость	113	54,1%
Кашель	71	34%
Миалгия	6	2,9%
Рвота	7	3,3%
Диарея	5	2,4%
Снижение аппетита	13	6,2%
Головокружение	6	2,9%
Цефалгия	12	5,7%
Аносмия	10	4,8%
Отит	1	0,5%
Конъюнктивит	1	0,5%
<b>Симптомы через 1 месяц после COVID-19 (1 контрольная точка)</b>		
Астенический синдром	66	31,6%
Упорный ксероз	1	0,5%
Изменение пищевого поведения (снижение аппетита, отвращение к еде, дизгевзия)	2	1%
Длительный субфебрилитет	2	1%
Аносмия	2	1%
Блефароспазм	1	0,5%
Цервико-окулярный синдром	1	0,5%
Сонный паралич	1	0,5%
Потеря массы тела	1	0,5%
Алопеция	2	1%
<b>Симптомы через 3 месяца после COVID-19 (2 контрольная точка)</b>		
Астенический синдром	15	7,2%
Упорный ксероз	1	0,5%
Изменение пищевого поведения (снижение аппетита, отвращение к еде, дизгевзия)	1	0,5%
Аносмия	2	1%
Блефароспазм	1	0,5%
Цервико-окулярный синдром	1	0,5%
Потеря массы тела	1	0,5%
Алопеция	2	1%
<b>Симптомы через 6 месяцев после COVID-19 (3 контрольная точка)</b>		
Астенический синдром	1	0,5%
Блефароспазм	1	0,5%
Цервико-окулярный синдром	1	0,5%

Таблица 2

**Возрастное распределение детей, перенесших COVID-19, в острый период заболевания и в катамнезе  
(1 месяц после выздоровления)**

Характеристика	1-2 года (n = 7)	3–6 лет (n = 47)	7–11 лет (n = 92)	12–17 лет (n = 63)
<b>Острый период COVID-19</b>				
Бессимптомное течение	14,3% (1)	6,4% (3)	5,4% (5)	1,6% (1)
Легкое течение	57,1% (4)	57,4% (27)	69,6% (64)	57,1% (36)
Среднетяжелое течение	28,6% (2)	36,2% (17)	25% (23)	41,3% (26)
<b>Температурная реакция</b>	85,7% (6)	80,9% (38)	77,2% (71)	93,7% (59)
Субфебрильная	28,6% (2)	25,5% (12)	30,4% (28)	33,3% (21)
Фебрильная	57,1% (4)	38,3% (18)	37% (34)	44,4% (28)
Пиретическая	-	17% (8)	9,8% (9)	15,9% (10)
<b>Клинические симптомы</b>				
Насморк	28,6% (2)	46,8% (22)	62% (57)	81% (51)
Фарингит/тонзиллит/боль в горле	28,6% (2)	46,8% (22)	52,2% (48)	57,1% (36)
Слабость/вялость	28,6% (2)	44,7% (21)	48,9% (45)	71,4% (45)
Кашель	28,6% (2)	29,8% (14)	33,7% (31)	38,1% (24)
Миалгия	-	-	4,3% (4)	3,2% (2)
Рвота	-	2,1% (1)	5,4% (5)	1,6% (1)
Диарея	-	2,1% (1)	3,3% (3)	1,6% (1)
Снижение аппетита	-	12,8% (6)	2,2% (2)	7,9% (5)
Головокружение	-	4,3% (2)	1,1% (1)	4,8% (3)
Цефалгия	-	4,3% (2)	4,3% (4)	9,5% (6)
Аносмия	-	2,1% (1)	2,2% (2)	11,1% (7)
Отит	-	2,1% (1)	-	-
Конъюнктивит	-	-	1,1% (1)	-
<b>Симптомы через 1 месяц после COVID-19</b>				
Астенический синдром	-	8,5% (4)	42,4% (39)	36,5% (23)
Упорный ксероз	-	-	-	1,6% (1)
Изменение пищевого поведения (снижение аппетита, отвращение к еде, дизгевзия)	-	-	-	3,2% (2)
Длительный субфебрилитет	-	-	1,1% (1)	1,6% (1)
Аносмия	-	-	1,1% (1)	1,6% (1)
Блефароспазм	-	2,2% (1)	-	-
Цервико-окулярный синдром	-	2,1% (1)	-	-
Сонный паралич	-	-	-	1,6% (1)
Потеря массы тела	-	-	-	1,6% (1)
Алопеция	-	-	-	3,2% (2)

Таблица 3

Динамика астении и результатов тестирования по шкале MFI-20 детей, перенесших COVID-19, с 1 по 6  
месяц после выздоровления

Период динамического наблюдения	Количество детей с ПАС, % (n)	Баллы по шкале MFI-20, Me [Q1;Q3]
1 контрольная точка	31,6% (66)	35 [33;43]
2 контрольная точка	7,2% (15)	35 [31;37]
3 контрольная точка	0,5% (1)	32

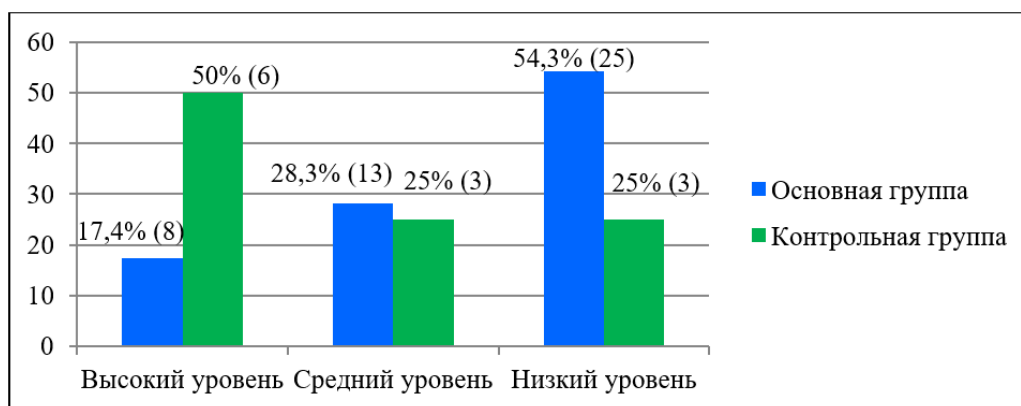


Рис. 1. Результаты диагностики моторно-слуховой памяти у детей на втором этапе исследования.

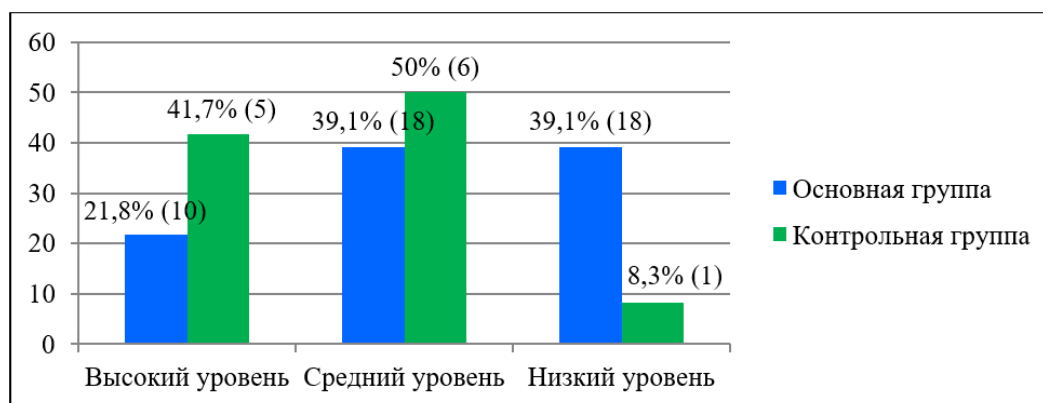


Рис. 2. Результаты диагностики зрительно-слуховой-моторной памяти у детей на втором этапе исследования.

Полученные результаты подчеркивают клиническую значимость диагностики ПАС для коррекции синдрома, а также нейрокогнитивного дефицита, которые могут влиять на школьную успеваемость у детей [29]. Данная категория пациентов требует пристального внимания со стороны врача-педиатра и клинического психолога с целью достижения стойкой ремиссии астенической симптоматики, что является необходимым условием для оптимизации показателей качества жизни и успешной реадаптации в учебном процессе.

Настоящее исследование имело ряд ограничений, требующих внимания при интерпретации выводов. Формирование контрольной группы на основе клинических критериев без серологического подтверждения, продиктованное этическими и практическими соображениями, могло привести к включению лиц с бессимптомным течением COVID-19, что, вероятно,

нивелировало межгрупповые различия и делало полученные результаты более консервативными. На динамику изучаемых показателей в течение 6-месячного наблюдения могли влиять неконтролируемые немедицинские факторы, такие как учебная нагрузка и психосоциальная адаптация. Выводы применимы к амбулаторным пациентам, перенесшим COVID-19 в бессимптомной форме в легкой и средней степени тяжести, и не могут быть автоматически распространены на детей, потребовавших госпитализации. Также имеются ограничения, связанные с возрастными особенностями вербализации субъективных состояний у детей дошкольного возраста, что может влиять на точность диагностики астенических проявлений.

#### Заключение

Проведенное исследование позволяет заключить,

что постинфекционный астенический синдром в исходе перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 в педиатрической популяции характеризуется клинической картиной с доминированием таких проявлений, как общая физическая слабость, снижение адаптационного резерва к физическим нагрузкам и повышенная истощаемость при умственной деятельности, снижение мнестических функций, эмоциональная лабильность, цефалгия, головокружение и специфические нарушения памяти. Оценка когнитивных функций у детей с постинфекционным астеническим синдромом в исходе перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 выявила статистически значимое снижение показателей моторно-слуховой и зрительно-слуховой-моторной памяти в сравнении с результатами детей контрольной группы. Полученные данные актуализируют необходимость разработки таргетированных интервенций, направленных на купирование симптомов астении у пациентов педиатрического профиля в постковидном периоде. Реализация подобных реабилитационных программ будет способствовать не только нивелированию клинических проявлений и повышению уровня качества жизни, но и предотвращению нарушений в когнитивно-аффективной сфере, детерминирующих снижение академической продуктивности.

#### **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

#### **Выражение признательности**

Авторы выражают благодарность главному врачу ГАУЗ «ДГКП №1 г. Челябинск» Гриценко Елене Васильевне за предоставленную возможность проведения научного исследования на клинической базе поликлиники и клиническому психологу ГАУЗ «ДГКП №1 г. Челябинск» Галямовой Анне Александровне - за помощь в проведении нейрокогнитивного тестирования

#### **Acknowledgements**

The authors express their gratitude to E.V. Gritsenko, Chief Physician of the State Autonomous Healthcare Institution "Children's City Outpatients Clinic No. 1, Chelyabinsk", for the opportunity to conduct this research at the clinic's clinical site, and A.A. Galyamova, Clinical Psychologist of the State Autonomous Healthcare Institution "Children's City Outpatients Clinic No. 1, Chelyabinsk", for her assistance in conducting neurocognitive testing

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Preedy V.R., Smith D.G., Salisbury J.R., Peters T.J. Biochemical and histological studies in patients with acute onset post-viral fatigue syndrome // J. Clin. Pathol. 1993. Vol.46, №8. P.722–726. <https://doi.org/10.1136/jcp.46.8.722>
2. Carruthers B.M., van de Sande M.I., De Meirleir K.L., Klimas N.G., Broderick G., Mitchell T., Staines D., Powles A.C., Speight N., Vallings R., Bateman L., Baumgarten-Austrheim B., Bell D.S., Carlo-Stella N., Chia J., Darragh A., Jo D., Lewis D., Light A. R., Marshall-Gradisnik S., Mena I., Mikovits J.A., Miwa K., Murovska M., Pall M.L., Stevens S., Westermeier L. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols // Journal of Chronic Fatigue Syndrome. 2003. Vol.11, №1. P.7–115. [https://doi.org/10.1300/J092v11n01\\_02](https://doi.org/10.1300/J092v11n01_02)
3. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J., McDonald D., Magedson A., Wolf C.R., Chu H.Y. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection // JAMA Netw. Open. 2021. Vol.4, №2. Article number:e210830. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>. Erratum in: JAMA Netw. Open. 2021. Vol.4, №3. Article number:e214572. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4572>
4. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л., Шавловская О.А. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т.121, № 4. С.25–30. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104125>
5. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Ayuzo Del Valle N.C., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses // Sci. Rep. 2022. Vol.12, №1. Article number:9950. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
6. Ceban F., Ling, S., Lui L.M.W., Lee Y., Gill H., Teopiz K.M., Rodrigues N.B., Subramaniapillai M., Di Vincenzo J.D., Cao B., Lin K., Mansur R.B., Ho R.C., Rosenblat J.D., Miskowiak K.W., Vinberg M., Maletic V., McIntyre R.S. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis // Brain Behav. Immun. 2022. Vol.101. P.93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
7. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A.E., Grant J.E., Patrick F., Mazibuko N., Williams S.C., Barnby J.M., Hellyer P., Mehta M.A. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 // EClinicalMedicine. 2021. Vol.39. Article number:101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>
8. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z., Yu X.G., Li J.Z., Alter G., Walt D.R. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae // Clin. Infect. Dis. 2023. Vol.76, №3. P.e487–e490. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac722>

9. Peluso M.J., Deeks S.G. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID // Trends Immunol. 2022. Vol.43, №4. P.268–270. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.02.008>
10. Liu Q., Mak J.W.Y., Su Q., Yeoh Y.K., Lui G.C., Ng S.S.S., Zhang F., Li A.Y.L., Lu W., Hui D.S., Chan P.K., Chan F.K.L., Ng S.C. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome // Gut. 2022. Vol.71, №3. P.544–552. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325989>
11. Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W., Kennedy J.L., Owens S., Herzog C., Liu J., Harville T.O. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection // PLoS One. 2021. Vol.16, №9. Article number:e0257016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016>
12. Haffke M., Freitag H., Rudolf G., Seifert M., Doehner W., Scherbakov N., Hanitsch L., Wittke K., Bauer S., Ko-nietschke F., Paul F., Bellmann-Strobl J., Kedor C., Scheibenbogen C., Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) // J. Transl. Med. 2022. Vol.20, №1. Article number:138. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>
13. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I., Ghrab A., Elghoul J., Meddeb Z., Thabet Y., Kammoun S., Bouslama K., Milouchi S., Abdesslem S., Abid L. Long COVID-19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV study // Front. Cardiovasc. Med. 2021. Vol.8. P.745–758. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.745758>
14. Spudich S., Nath A. Nervous system consequences of COVID-19 // Science. 2022. Vol.375, №6578. P.267–269. <https://doi.org/10.1126/science.abm2052>
15. Weinstock L.B., Brook J.B., Walters A.S., Goris A., Afrin L.B., Molderings G.J. Mast cell activation symptoms are prevalent in long-COVID // Int. J. Infect. Dis. 2021. Vol.112. P.217–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.043>
16. Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2022. Т. 6, №7. С.367–375. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375>
17. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C., Cheung C.P., Tso E.Y., Fung K.S., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S., Chow K.M., Ng S.S.S., Li T.C., Ng R.W., Yip T.C., Wong G.L., Chan F.K., Wong C.K., Chan P.K., Ng S.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // Gut. 2021. Vol.70, №4. P.698–706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>
18. Fujii H., Tsuji T., Yuba T., Tanaka S., Suga Y., Matsuyama A., Omura A., Shiotsu S., Takumi C., Ono S., Horiguchi M., Hiraoka N. High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: a case-based review: high levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 // Clin. Rheumatol. 2020. Vol.39, №11. P.3171–3175. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05359-y>
19. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S., Myles P., Williams T., Gokhale K.M., Taverner T., Chandan J.S., Brown K., Simms-Williams N., Shah A.D., Singh M., Kidy F., Okoth K., Hotham R., Bashir N., Cockburn N., Lee S.I., Turner G.M., Gkoutos G.V., Aiyegbusi O.L., McMullan C., Denniston A.K., Sapey E., Lord J.M., Wraith D.C., Leggett E., Iles C., Marshall T., Price M.J., Marwaha S., Davies E.H., Jackson L.J., Matthews K.L., Camaradou J., Calvert M., Haroon S. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. // Nat. Med. 2022. Vol.28, №8. P.1706–1714. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>
20. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // J. Psychosom. Res. 1995. Vol.39, №3. P.315–325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0)
21. Зак А.З. Как определить уровень развития мышления школьника. М.: Знание, 1982. 96 с. EDN: RPQXML.
22. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога // Система работы психолога с детьми разного возраста: учебное пособие: в 2-х кн., 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС. 1999. 384 с. ISBN: 5-691-00180-9.
23. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога. Система работы психолога с детьми разного возраста: практическое пособие (часть 2). М.: Издательство Юрайт. 2016. 412 с. EDN: VTWIOF.
24. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера. 2002. 312 с. EDN: UISZQM.
25. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Начинкина Т.А., Тетюшин К.В., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Булина О.В., Афанасьева О.И. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста // Детские инфекции. 2021. Т.20, №2. С.5–9. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9>
26. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. 2020. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf)
27. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F., O'Connor L., Leavy D., O'Brien K., Dowds J., Sugrue J.A., Hopkins D., Martin-Loeches I., Ni Cheallaigh C., Nadarajan P., McLaughlin A.M., Bourke N.M., Bergin C., O'Farrelly C., Bannan C., Conlon N. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent

of severity of initial infection // *PLoS One*. 2020. Vol.15, №11. Article number:e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>

28. Hartung T.J., Neumann C., Bahmer T., Chaplinskaya-Sobol I., Endres M., Geritz J., Haeusler K.G., Heuschmann P.U., Hildesheim H., Hinz A., Hopff S., Horn A., Krawczak M., Krist L., Kudelka J., Lieb W., Maetzler C., Mehnert-Theuerkauf A., Montellano F.A., Morbach C., Schmidt S., Schreiber S., Steigerwald F., Störk S., Maetzler W., Finke C. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: a prospective multicentre study // *EClinicalMedicine*. 2022. Vol.53. Article number:101651. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101651>

29. Buonsenso D., Espuny Pujol F., Munblit D., Pata D., McFarland S., Simpson F.K. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children // *Future Microbiol*. 2022. T.17, №8. P.577–588. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0285>

## REFERENCES

1. Preedy V.R., Smith D.G., Salisbury J.R., Peters T. J. Biochemical and muscle studies in patients with acute onset post-viral fatigue syndrome. *J. Clin. Pathol*. 1993; 46(8):722–726. <https://doi.org/10.1136/jcp.46.8.722>

2. Carruthers B. M., van de Sande M. I., De Meirleir K. L., Klimas N. G., Broderick G., Mitchell T., Staines D., Powles A. C., Speight N., Vallings R., Bateman L., Baumgarten-Austrheim B., Bell D.S., Carlo-Stella N., Chia J., Darragh A., Jo D., Lewis D., Light A. R., Marshall-Gradisnik S., Mena I., Mikovits J.A., Miwa K, Murovska M., Pall M.L., Stevens S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11(1):7–115. [https://doi.org/10.1300/J092v11n01\\_02](https://doi.org/10.1300/J092v11n01_02)

3. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J., McDonald D., Magedson A., Wolf C.R., Chu H.Y. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw. Open*. 2021; 4(2):e210830. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>. Erratum in: *JAMA Netw. Open*. 2021; 4(3):e214572. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4572>

4. Zolotovskaya I.A., Shatskaya P.R., Davydkin I.L., Shavlovskaya O.A. [Asthenic syndrome in patients who have undergone COVID-19]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2021; 121(4):25–30 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112104125>

5. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Ayuzo Del Valle N.C., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci. Rep*. 2022; 12(1):9950. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>

6. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W., Lee Y., Gill H., Teopiz K.M., Rodrigues N.B., Subramaniapillai M., Di Vincenzo J.D., Cao B., Lin K., Mansur R.B., Ho R.C., Rosenblat J.D., Miskowiak K.W., Vinberg M., Maletic V., McIntyre R.S. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun*. 2022; 101:93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>

7. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A.E., Grant J.E., Patrick F., Mazibuko N., Williams S. C., Barnby J.M., Hellyer P., Mehta M.A. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine* 2021; 39:101044. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>

8. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z., Yu X.G., Li J.Z., Alter G., Walt D.R. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin. Infect. Dis*. 2023; 76(3):e487–e490. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac722>

9. Peluso M.J., Deeks S.G. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. *Trends Immunol*. 2022; 43(4):268–270. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.02.008>

10. Liu Q., Mak J.W.Y., Su Q., Yeoh Y.K., Lui G.C., Ng S.S.S., Zhang F., Li A.Y.L., Lu W., Hui D. S., Chan P. K., Chan F.K.L., Ng S.C. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut* 2022; 71(3):544–552. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325989>

11. Arthur J.M., Forrest J.C., Boehme K.W., Kennedy J.L., Owens S., Herzog C., Liu J., Harville T.O. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One* 2021; 16(9):e0257016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016>

12. Haffke M., Freitag H., Rudolf G., Seifert M., Doehner W., Scherbakov N., Hanitsch L., Wittke K., Bauer S., Konietzschke F., Paul F., Bellmann-Strobl J., Kedor C., Scheibenbogen C., Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J. Transl. Med*. 2022; 20(1):138. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>

13. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J., Torjmen S., Kraiem S., Hammami R., Bahloul A., Kallel N., Moussa N., Touil I., Ghrab A., Elghoul J., Meddeb Z., Thabet Y., Kammoun S., Bouslama K., Milouchi S., Abdesslem S., Abid L. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV study. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021; 8:745–758. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.745758>

14. Spudich S., Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science* 2022; 375(6578):267–269. <https://doi.org/10.1126/science.abm2052>

15. Weinstock L.B., Brook J.B., Walters A.S., Goris A., Afrin L.B., Molderings G.J. Mast cell activation symptoms are prevalent in long-COVID. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 112:217–226. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.043>
16. Bilichenko T.N. [Post-COVID syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (research review)]. *RMZh. Medicinskoe obozrenie = Russian medical inquiry* 2022; 6(7):367–375 (in Russian). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-37517>
17. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y., Chung A.C., Cheung C.P., Tso E.Y., Fung K.S., Chan V., Ling L., Joynt G., Hui D.S., Chow K.M., Ng S.S.S., Li T.C., Ng R.W., Yip T.C., Wong G.L., Chan F.K., Wong C.K., Chan P.K., Ng S.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70(4):698–706. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>
18. Fujii H., Tsuji T., Yuba T., Tanaka S., Suga Y., Matsuyama A., Omura A., Shiotsu S., Takumi C., Ono S., Horiguchi M., Hiraoka, N. High levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19 patients with severe respiratory failure: a case-based review: high levels of anti-SSA/Ro antibodies in COVID-19. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39(11):3171–3175. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05359-y>
19. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S., Myles P., Williams T., Gokhale K.M., Taverner T., Chandan J.S., Brown K., Simms-Williams N., Shah A.D., Singh M., Kidy F., Okoth K., Hotham R., Bashir N., Cockburn N., Lee S.I., Turner G.M., Gkoutos G.V., Aiyegbusi O.L., McMullan C., Denniston A.K., Sapay E., Lord J.M., Wraith D.C., Leggett E., Iles C., Marshall T., Price M.J., Marwaha S., Davies E.H., Jackson L.J., Matthews K.L., Camaradou J., Calvert M., Haroon S. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat. Med.* 2022; 28(8):1706–1714. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>
20. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res.* 1995; 39(3):315–325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0)
21. Zak A.Z. [How to determine the level of development of schoolchildren's thinking]. Moscow: Znanie; 1982 (in Russian).
22. Rogov E.V. [Handbook of a practical psychologist. (Vol.1): The system of work of a psychologist with children of different ages]. Moscow: Gumanitarnyy izdatel'skiy tsentr VLADOS; 1999 (in Russian). ISBN: 5-691-00180-9.
23. Rogov E.I. [Handbook of a practical psychologist. The system of work of a psychologist with children of different ages: a practical guide (Vol.1)]. Moscow: Izdatel'stvo Yurayt; 2016 (in Russian).
24. Rebrova O.Yu. [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package]. Moscow: Media Sfera; 2002 (in Russian).
25. Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N., Nachinkina T.A., Tetyushin K.V., Kaplina T.A., Subbotina M.D., Bulina O.V., Afanasyeva O.I. [Features of the new coronavirus infection in children of different ages]. *Detskie infektsii = Children's Infections* 2021; 20(2):5–9 (in Russian). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9>
26. [Methodological recommendations. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by the novel coronavirus infection (COVID-19) in children]. 2020 (in Russian). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf)
27. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., Dunne J., Mooney A., Gaffney F., O'Connor L., Leavy D., O'Brien K., Dowds J., Sugrue J.A., Hopkins D., Martin-Loeches I., Ni Cheallaigh C., Nadarajan P., McLaughlin A.M., Bourke N.M., Bergin C., O'Farrelly C., Bannan C., Conlon N. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020; 15(11):e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
28. Hartung T.J., Neumann C., Bahmer T., Chaplinskaya-Sobol I., Endres M., Geritz J., Haeusler K.G., Heuschmann P.U., Hildesheim H., Hinz A., Hopff S., Horn A., Krawczak M., Krist L., Kudelka J., Lieb W., Maetzler C., Mehnert-Theuerkauf A., Montellano F.A., Morbach C., Schmidt S., Schreiber S., Steigerwald F., Störk S., Maetzler W., Finke C. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: a prospective multicentre study. *EClinicalMedicine* 2022; 53:101651. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101651>
29. Buonsenso D., Espuny Pujol F., Munblit D., Pata D., McFarland S., Simpson F.K. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. *Future Microbiol.* 2022; 17(8):577–588. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0285>

**Информация об авторах:**

Лилия Ильдаровна Жмаева, врач-педиатр, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая поликлиника №1 г. Челябинск»; e-mail: [liliya\\_khamitova-medicine@mail.ru](mailto:liliya_khamitova-medicine@mail.ru)

**Author information:**

Liliya I. Zhmaeva, Pediatrician, State Autonomous Healthcare Institution "Children's City Outpatients Clinic No. 1, Chelyabinsk", e-mail: [liliya\\_khamitova-medicine@mail.ru](mailto:liliya_khamitova-medicine@mail.ru)

**Елена Николаевна Серебрякова**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: doctor-hit@yandex.ru

**Elena N. Serebryakova**, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: doctor-hit@yandex.ru

**Светлана Владимировна Батуева**, канд. пед. наук, доцент, доцент кафедры психологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: batuevas@mail.ru

**Svetlana V. Batueva**, PhD (Ped.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Psychology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: batuevas@mail.ru

**Ольга Алексеевна Шумакова**, д-р психол. наук, профессор, зав. кафедрой психологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: olgash37@yandex.ru

**Olga A. Shumakova**, PhD, DSc (Psych.), Professor, Head of the Psychology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: olgash37@yandex.ru

**Сергей Николаевич Крюков**, канд. культурологии, доцент кафедры психологии, специалист 2 категории отдела научной работы управления по научной и инновационной работе, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: psycholog\_sergey@mail.ru

**Sergey N. Kryukov**, PhD in Culturology, Associate Professor of the Psychology Department, 2nd Category Specialist of the Department of Research and Innovation, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; e-mail: psycholog\_sergey@mail.ru

*Поступила 25.12.2025  
Принята к печати 27.02.2026*

*Received December 25, 2025  
Accepted February 27, 2026*

УДК 616-053.4/-071(616.211-002/.193+616.323-007.61-036.12):616-08-07

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-68-75

## К ВОПРОСУ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА В СОЧЕТАНИИ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ У ДЕТЕЙ

А.А.Скродерис<sup>1</sup>, О.Г.Андросова<sup>1</sup>, Н.В.Симонова<sup>1,2</sup>, Д.Р.Аллазов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», медицинский институт, 248023, г. Калуга, ул. Степана Разина, 26

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с хроническим аденоидитом в сочетании с аллергическим ринитом назначают глюкокортикостероидные средства, при этом их длительное применение повышает вероятность развития осложнений и негативно влияет на иммунный статус ребенка. В этой связи представляется актуальным изучение динамики клинических проявлений данных заболеваний при применении антигистаминных препаратов с исключением из схемы лечения глюкокортикостероидов. **Цель.** Оценить возможность оптимизации фармакотерапии хронического аденоидита, ассоциированного с аллергическим ринитом, в педиатрической практике. **Материалы и методы.** На базе ГАУЗ АО «АОДКБ» (г. Благовещенск) было сформировано две группы пациентов в возрасте 6–15 лет с диагностированной гипертрофией аденоидов и аллергическим ринитом. Пациенты контрольной группы (n = 15) получали стандартную терапию с применением назального спрея мометазон по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (суммарно 100 мкг/сут) курсом от 1 до 3 месяцев. В основной группе (n = 12) был исключен мометазон и назначен дезлоратадин перорально, суточная доза 2,5 мг (для детей 6–11 лет) или 5 мг (для детей старше 12 лет) однократно в день. Мониторинг симптоматики (ринорея, заложенность носа, затруднение дыхания) проводился пациентами и их родителями на повторных осмотрах на 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день терапии с использованием критериев: «полное купирование симптомов», «улучшение» или «состояние без изменений». **Результаты.** В группе, получавшей дезлоратадин (по сравнению с контрольной), был зафиксирован статистически значимый рост количества пациентов с полным отсутствием клинических симптомов к концу второй (на 40%,  $\chi^2 = 14,25$ ,  $p = 0,00016$ ), третьей (на 42%,  $\chi^2 = 18,11$ ,  $p = 0,00002$ ) и четвертой недель терапии (на 43%,  $\chi^2 = 26,10$ ,  $p = 0,00000$ ). Подтверждением эффективности модифицированной терапии стали результаты эндовидеоскопии носоглотки на 28-й день исследования, которые свидетельствовали о положительной динамике практически у всех пациентов основной группы. **Заключение.** Результаты исследования подтверждают возможность оптимизации лекарственной терапии хронического аденоидита, ассоциированного с аллергическим ринитом, у детей включением в стандартную терапию антагониста гистаминовых рецепторов дезлоратадина без использования топического глюкокортикостероидного средства. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением объема выборок для достижения статистически значимых выводов.

**Ключевые слова:** хронический аденоидит, аллергический ринит, фармакотерапия, мометазон, дезлоратадин, клинические показатели, дети.

## ON OPTIMIZING PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC ADENOIDITIS COMBINED WITH ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN

A.A.Skroderis<sup>1</sup>, O.G.Androsova<sup>1</sup>, N.V.Simonova<sup>1,2</sup>, D.R.Allazov<sup>1</sup>

### Контактная информация

Ольга Геннадьевна Андросова, канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: shiza\_2025@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Olga G. Androsova, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: shiza\_2025@mail.ru

### Для цитирования:

Скродерис А.А., Андросова О.Г., Симонова Н.В., Аллазов Д.Р. К вопросу оптимизации фармакотерапии хронического аденоидита в сочетании с аллергическим ринитом у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.68–75. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-68-75

### For citation:

Skroderis A.A., Androsova O.G., Simonova N.V., Allazov D.R. On optimizing pharmacotherapy of chronic adenoiditis combined with allergic rhinitis in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):68–75 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-68-75

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

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kaluga State University named after  
K. E. Tsiolkovski", Medical Institute, 26 Razin Str., Kaluga, 248023, Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** According to current clinical guidelines, glucocorticosteroids are recommended for children with chronic adenoiditis combined with allergic rhinitis. However, their prolonged use increases the risk of adverse effects and may negatively impact the child's immune status. Therefore, it is clinically relevant to evaluate the dynamics of disease symptoms when replacing glucocorticosteroids with antihistamines. **Aim.** To assess the feasibility of optimizing pharmacotherapy for chronic adenoiditis associated with allergic rhinitis in pediatric practice. **Materials and methods.** Two groups of children aged 6–15 years with diagnosed adenoid hypertrophy and allergic rhinitis were formed at the Amur Regional Children's Clinical Hospital (Blagoveshchensk). The control group (n = 15) received standard therapy with intranasal mometasone furoate spray–1 dose (50 µg) per nostril once daily (total 100 µg/day)–for 1 to 3 months. In the main group (n = 12), mometasone was discontinued and oral desloratadine was administered once daily at 2.5 mg (for children 6–11 years) or 5 mg (for children ≥12 years). Symptom monitoring (rhinorrhea, nasal congestion, breathing difficulty) was performed by patients and their parents at follow-up visits on days 7, 14, 21, and 28 using three criteria: "complete symptom resolution", "improvement", or "no change". **Results.** By the end of the second week, the proportion of patients with complete symptom resolution in the desloratadine group was 40% higher than in the control group ( $\chi^2 = 14.25$ ,  $p = 0.00016$ ); by the third week, the difference increased to 42% ( $\chi^2 = 18.11$ ,  $p = 0.00002$ ); and by the fourth week, it reached 43% ( $\chi^2 = 26.10$ ,  $p < 0.00001$ ). Endoscopic nasopharyngeal examination on day 28 confirmed therapeutic efficacy, revealing positive dynamics in nearly all patients in the main group. **Conclusion.** The study demonstrates that pharmacotherapy for chronic adenoiditis associated with allergic rhinitis in children can be optimized by incorporating the histamine H1-receptor antagonist desloratadine into the treatment regimen while omitting topical glucocorticosteroids. Larger-scale studies with increased sample sizes are warranted to confirm these findings and establish robust statistical conclusions.

*Key words:* chronic adenoiditis, allergic rhinitis, pharmacotherapy, mometasone, desloratadine, clinical indicators, children.

Известно, что диапазон факторов, способствующих хронизации воспалительного процесса в носоглотке, включает частые эпизоды респираторно-вирусной инфекции, снижение иммунитета, несостоятельность аэрации носоглотки, сенсibiliзацию организма с формированием аллергических реакций, неблагоприятную экологическую обстановку и др. [1]. Согласно клиническим рекомендациям, пациентам с гипертрофией аденоидов при отсутствии противопоказаний рекомендуется проведение аденотомии по специальным показаниям с целью восстановления аэрации носоглотки [2–6]. Однако вопрос хирургического лечения аденоидов продолжает оставаться весьма дискуссионным ввиду теоретического обоснования значимости глоточной миндалины в иммунном ответе и клинической оценки степени эффективности операции и риска операционных и послеоперационных осложнений [7]. По данным Ю.Ю. Русецкого и соавт. [7], проведение аденотомии улучшает качество жизни детей, нормализует их физическое и умственное развитие, однако хирургическое лечение показано при условии неэффективности всех возможностей консервативного.

Как показывают исследования, консервативная терапия хронического аденоидита в 90,8% случаев (у детей) позволяет достичь стойкой ремиссии [1]. При этом персонализированный подход к фармакотерапии, учитывающий индивидуальные генетически-биохимические особенности детского организма, формирующие молекулярный портрет ребенка, позволяет повысить эффективность лечения [8, 9]. В фокусе обозначенной проблемы следует подчеркнуть, что в 20%

случаев у детей гипертрофия глоточной миндалины сочетается с аллергическим ринитом [10]. Отмечается, что назальная обструкция вызвана не истинной гипертрофией глоточной миндалины, а отеком слизистой оболочки полости носа и носоглотки аллергического генеза. В этой связи патогенетически обоснованным представляется первоочередное купирование проявлений аллергического ринита. Согласно А.Ю. Овчинникову и Н.А. Мирошниченко, именно аллергические реакции являются причиной в дальнейшем гипертрофии глоточной миндалины [11].

В соответствии с клиническими рекомендациями, при вышеуказанной сочетанной патологии при наличии клинических симптомов, в частности заложенности носа, зуда и чихания, лечение рекомендуется начинать с комбинации лекарственных средств, включающих топические глюкокортикостероидные препараты [2]. Многочисленными исследованиями последних лет продемонстрирована эффективность назального спрея, содержащего мометазон, и безопасность его применения у детей старше 3-х лет, более того, отмечается положительное влияние препарата на размер аденоидных вегетаций и клинические проявления заболевания [12–14]. Однако не стоит забывать о фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках препарата, относящегося к глюкокортикостероидным средствам последнего поколения. Несмотря на низкую системную биодоступность мометазона (менее 1%), продолжительное использование (по показаниям) интраназальной формы, несоблюдение соответствия принимаемой дозы рекомендуемой

схеме, использование препарата при наличии нелеченой локализованной инфекции с вовлечением слизистой оболочки носа формирует известную фармакологическую нагрузку на организм ребенка, затрагивая, кроме прочего, и его иммунный статус. При этом повышается вероятность развития осложнений глюкокортикостероидной терапии и местных побочных эффектов, включающих головную боль, носовое кровотечение, фарингит и язвенные дефекты слизистой оболочки носа, чувство жжения и раздражение, чихание, снижение обоняния.

Общеизвестно, что основным медиатором аллергического воспаления является гистамин. Поэтому применение селективных антагонистов H1-гистаминовых рецепторов третьего поколения, которые характеризуются выраженным антифлогенным действием при наименьшем количестве побочных эффектов, в терапии аллергического ринита у детей представляется обоснованным [15]. Дезлоратадин представляет собой трициклический антагонист гистамина длительного действия, обладающий высоким аффинитетом к гистаминовым H1-рецепторам человека, при этом, по мнению отдельных исследователей, противовоспалительное действие дезлоратадина может модулировать аспекты воспаления по другим механизмам, отличающимся от блокады H1-гистаминовых рецепторов [16]. Так как аллергическая реакция связана с гипертрофией глоточной миндалины и дальнейшей хронизацией процесса, изучение влияния гистаминоблокатора дезлоратадина на клиническую картину хронического аденоидита в сочетании с аллергическим ринитом явилось целью настоящего исследования.

#### Материалы и методы исследования

В соответствии с Правилами надлежащей клинической практики Евразийского союза, утвержденными решением Евразийской экономической комиссии (№ 79 от 03.11.2016), с положениями Хельсинкской декларации и руководства по надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use), с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 3 от 06.12.2023), с разрешения врачебной комиссии (протокол № 1198 от 03.11.2023) на базе оториноларингологического отделения Амурской областной детской клинической больницы (ГАУЗ АО «АОДКБ», г. Благовещенск) было проведено проспективное открытое исследование с участием 27 пациентов в возрасте от 6 до 15 лет с гипертрофией аденоидов (МКБ: J35.2), ассоциированной с аллергическим ринитом (МКБ: J30.2, J30.3). Наблюдение за пациентами осуществляли в течение месяца, при этом контрольными точками служили конец первой (7-й день), вто-

рой (14-й день), третьей (21-й день), четвертой (28-й день) недели лечения для определения эффективности терапии, которая оценивалась на основании результатов мониторинга клинической симптоматики (оценочные категории: «полное купирование симптомов», «улучшение», «состояние без изменений», «качество жизни»), риноскопии и эндовидеоскопии носоглотки. Критерии включения в исследование: наличие письменного информированного согласия одного из родителей/законного представителя пациента на участие в исследовании; дети старше 3-х лет; гипертрофия аденоидов в сочетании с аллергическим ринитом; отсутствие признаков бактериальной инфекции (слизисто-гнойные выделения из носа и по задней стенке глотки) и необходимости применения топической антибактериальной терапии; отсутствие тяжелой и средней степени тяжести общесоматической патологии; отсутствие гиперчувствительности к лекарственным средствам, используемым в схеме терапии. Критерии невключения в исследование: отказ от подписания письменного информированного согласия одного из родителей/законного представителя пациента на участие в исследовании; дети младше 3 лет; отсутствие аллергического ринита в качестве сопутствующего хроническому аденоидиту заболевания; наличие признаков бактериальной инфекции, требующих назначения топических антибактериальных средств; острые инфекции, в том числе вызванные ДНК- (вирус гепатита В) и РНК-содержащими (вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека) вирусами; наличие сопутствующей патологии и нестабильные гемодинамические показатели; гиперчувствительность к лекарственным средствам, используемым в схеме терапии. Критерии исключения: отказ одного из родителей/законного представителя пациента от дальнейшего участия в исследовании; присоединение бактериальной инфекции в процессе обследования с наличием слизисто-гнойных выделений из носа с назначением антибактериальной терапии; гиперчувствительность к лекарственным средствам, зарегистрированная в течение наблюдения.

При поступлении пациенты (или их официальные представители) предъявляли жалобы на стойкое затруднение носового дыхания, сухость во рту, периодические эпизоды продуктивного кашля в ночное и утреннее время, заложенность носа, приступы чихания и зуда крыльев носа. На основании классических ринологических, аллергологических и функциональных исследований, проведенных ранее (до включения в настоящее исследование), у всех детей выставлен диагноз «Аллергический ринит» (МКБ: J30.2, J30.3). При осмотре полости носа у всех пациентов отмечались характерные воспалительные изменения: «застойная» гиперемия слизистой оболочки с резко выраженным отеком носовых раковин с инъекциями сосудов; на фоне большого количества густого вязкого секрета слизистая оболочка полости носа имела цианотичный ха-

ракти с редкими участками «мраморности», причем очаги находились главным образом в области носовой перегородки (в средних и в задних её отделах); гипертрофия глоточной миндалины различных степеней выраженности обнаруживалась у всех пациентов, при этом миндалины характеризовались умеренным покрытием слизью, наличием участков гиперемии, отека и инфильтрации слизистой оболочки.

Для проведения исследования пациенты были рандомизированы на 2 группы случайным образом с помощью таблицы случайных чисел. Пациенты контрольной группы (n = 15) получали стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России, согласно которым, а также инструкции по медицинскому применению, курс лечения мометазоном в виде назального спрея составляет от 1 месяца по 1 дозе (50 мкг) в каждый носовой ход 1

раз в сутки (суммарно 100 мкг/сут); в основной группе (n = 12) пациенты получали дезлоратадин перорально 1 раз в сутки в виде сиропа 2,5 мг/сут (для детей 6–11 лет) или в таблетированной форме 5 мг/сут (для детей старше 12 лет); в обеих группах длительность курса терапии составила 1 месяц. При этом для сравнения показателей в контрольной и основной группах контрольными точками эффективности проводимой терапии служили 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни наблюдения от начала лечения; до настоящего обследования пациенты обеих групп не получали мометазон и/или дезлоратадин  $\geq 4$  недели.

Между пациентами контрольной и основной групп по нозологической форме, возрасту и полу не регистрировалось статистически значимых различий, что подтверждают данные таблицы 1.

Таблица 1

Количественное соотношение пациентов по группам в зависимости от нозологической формы, возраста и пола (n = 27)

№	Показатели	Группы		Статистические критерии
		Контрольная абс. (%)	Основная абс. (%)	
1	Хронический аденоидит. Гипертрофия глоточной миндалины I степени. Другие аллергические риниты (J30.3)	7 (47)	6 (50)	$\chi^2 = 0,83$ p = 0,36131
2	Хронический аденоидит. Гипертрофия глоточной миндалины II степени. Другие аллергические риниты (J30.3)	3 (20)	2 (17)	$\chi^2 = 0,90$ p = 0,34278
3	Хронический аденоидит. Гипертрофия глоточной миндалины I степени. Другие сезонные аллергические риниты (J30.2)	3 (20)	2 (17)	$\chi^2 = 0,90$ p = 0,34278
4	Хронический аденоидит. Гипертрофия глоточной миндалины II степени. Другие сезонные аллергические риниты (J30.2)	2 (13)	2 (17)	$\chi^2 = 0,03$ p = 0,56224
5	Возраст, 6–11 лет	10 (67)	8 (67)	$\chi^2 = 0,75$ p = 0,38648 $\chi^2 = 0,75$ p = 0,38648
	12–15 лет	5 (33)	4 (33)	
6	Пол, Мальчики	9 (60)	7 (58)	$\chi^2 = 0,77$ p = 0,37978 $\chi^2 = 0,96$ p = 0,29855
	Девочки	6 (40)	5 (42)	

Эффективность терапии оценивалась пациентами и их родителями при повторных осмотрах на основе мониторинга клинической симптоматики (ринорея, заложенность носа, затруднение дыхания), при этом оценочными категориями выступали «полное купирование симптомов», «улучшение» или «состояние без изменений»; регистрировали качество жизни пациента

по воздействию клинических симптомов на сон и повседневную активность ребенка. До лечения и через четыре недели терапии проводили риноскопию и эндовидеоскопию носоглотки всем пациентам, включенным в основную и контрольную группы.

Для проведения статистической обработки результатов использовали программу Statistica 10.0. Проверка

на нормальность распределения проводилась визуально и с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистические расчеты производились с использованием непараметрических статистических критериев (оценка о равенстве/неравенстве долей пациентов при их сравнении, при анализе частот сравниваемых признаков). С помощью частотного анализа проводили сравнение эффективности терапии между контрольной и основной группами (критерий  $\chi^2$ ). Показатели представлены в виде абсолютных значений и частот (%). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с полученными результатами (табл. 2), в ходе терапии у 50% пациентов, получавших дезлоратадин, уже на 7-й день отмечалась положительная динамика (со слов пациента/матери), что проявлялось значительным улучшением носового дыхания, уменьшением выраженности зуда и чихания в сравнении с группой контроля, в которой улучшение зарегистрировано у 27% детей ( $\chi^2 = 4,83$ ,  $p = 0,02792$ ); при этом на отсутствие динамики к 7-му дню наблюдения указали 17% пациентов основной группы и 53% – контрольной ( $\chi^2 = 18,90$ ,  $p = 0,00001$ ).

Таблица 2

Количественное соотношение пациентов контрольной и основной групп в зависимости от динамики клинических симптомов в процессе терапии, абс. (%)

Дни наблюдения	Показатели	Группы		Статистические критерии	
		Контрольная (n = 15)	Основная (n = 12)	$\chi^2$	p
7-й день	Купирование симптомов	3 (20)	4 (33)	2,25	0,13361
	Улучшение	4 (27)	6 (50)	4,83	<b>0,02792</b>
	Без изменений	8 (53)	2 (17)	18,90	<b>0,00001</b>
14-й день	Купирование симптомов	4 (27)	8 (67)	14,25	<b>0,00016</b>
	Улучшение	6 (40)	3 (25)	3,00	0,08327
	Без изменений	5 (33)	1 (8)	16,09	<b>0,00006</b>
21-й день	Купирование симптомов	5 (33)	9 (75)	18,11	<b>0,00002</b>
	Улучшение	5 (33)	3 (25)	1,44	0,22942
	Без изменений	5 (33)	0 (0)	0,33	0,56370
28-й день	Купирование симптомов	6 (40)	10 (83)	26,10	<b>0,00000</b>
	Улучшение	6 (40)	2 (17)	8,10	0,00442
	Без изменений	3 (20)	0 (0)	0,12	0,99854

К концу второй недели терапии у 67% детей основной группы было зарегистрировано полное купирование симптомов, в отличие от числа пациентов (27%) с аналогичным параметром в контрольной группе ( $\chi^2 = 14,25$ ,  $p = 0,00016$ ); при этом на отсутствие изменений жаловался 1 (8%) пациент основной группы и 33% – контрольной ( $\chi^2 = 16,09$ ,  $p = 0,00006$ ). Необходимо отметить, что к 14-му дню наблюдения в контрольной группе у 2 пациентов (17%) наблюдалось развитие побочных эффектов в виде раздражения в носовой полости с изменениями обоняния и вкуса при введении мометазона.

Лечение на протяжении 3-х недель привело к увеличению количества пациентов без клинических симптомов заболевания в основной группе до 75%, что на 42% превысило аналогичный показатель в контроле ( $\chi^2 = 18,11$ ,  $p = 0,00002$ ).

К концу четвертой недели наблюдения купирование симптомов было зарегистрировано у 83% детей основ-

ной группы и 40% – контрольной ( $\chi^2 = 26,10$ ,  $p = 0,00000$ ); при этом на улучшение состояния указывали 6 пациентов, получавших мометазон, и 2 пациента, получавшие дезлоратадин ( $\chi^2 = 8,10$ ,  $p = 0,00442$ ). Подтверждением эффективности модифицированной терапии стали результаты эндоскопии носоглотки на 28-й день исследования, которые свидетельствовали о положительной динамике практически у всех пациентов основной группы: слизистая оболочка глоточной миндалины была розовая без признаков воспаления на фоне сохраненной гипертрофии. При риноскопии у большинства пациентов контрольной группы отмечалось значительное уменьшение количества назального секрета и сухость слизистой оболочки, которая приняла «лаковый» вид в хрящевом отделе носовой перегородки, эндоскопическое исследование носоглотки позволило установить наличие невыраженной инфильтрации слизистой оболочки гипертрофированной глоточной миндалины; в основной группе подоб-

ных изменений не было зарегистрировано. Полное купирование клинических симптомов заболевания в основной группе определило отмену лекарственных препаратов и снижение фармакологической нагрузки на организм в сравнении с детьми, применявшими мометазон.

Отсутствие выраженной редукции клинических симптомов заболевания в контрольной группе можно трактовать с позиции формирования местного иммунодефицита, обеспеченного глюкокортикостероидными средствами, что является благодатной почвой для активации сапрофитной флоры [9]. Это способствует усугублению клинической картины и развитию бактериальных осложнений. Вероятно, что с учетом основного диагноза, данное следствие не рассматривается в качестве побочного эффекта топической глюкокортикостероидной терапии, а в большей степени его связывают с нарушением вентиляции и гипоксией, формирующих порочный круг взаимоусугубляющих факторов воспаления [16]. Однако не стоит забывать фармакодинамическую составляющую стероидной терапии, требующей четкого обоснования при назначении, особенно у детей. И если имеется альтернатива глюкокортикоидам в конкретной схеме лечения, нужно предпринимать попытки и апробировать более эффективные и безопасные для ребенка лекарственные средства.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют эффективность модификации фармакотерапии хронического аденоидита с сопутствующим аллергическим ринитом у детей путем включения в стандартную схему лечения антагониста гистаминовых рецепторов дезлоратадина и исключения топического глюкокортикостероидного средства. Необходимо проведение дальнейших исследований для увеличения объема клинических наблюдений и достижения стати-

стически значимых результатов относительно целесообразности назначения блокаторов H1-гистаминовых рецепторов.

### Выводы

1. Дополнение стандартной терапии хронического аденоидита в сочетании с аллергическим ринитом пероральным приемом гистаминоблокатора дезлоратадина в дозе 2,5 мг/сут (дети в возрасте 6–11 лет) и 5 мг/сут (дети старше 12 лет) 1 раз в день с исключением из схемы терапии назального спрея мометазон сопровождается статистически значимым увеличением числа пациентов без клинических симптомов заболевания к концу второй (на 40%,  $\chi^2 = 14,25$ ,  $p = 0,00016$ ), третьей (на 42%,  $\chi^2 = 18,11$ ,  $p = 0,00002$ ) и четвертой недель терапии (на 43%,  $\chi^2 = 26,10$ ,  $p = 0,00000$ ) в сравнении с пациентами группы контроля.

2. При эндоскопическом исследовании на 28-й день у большинства пациентов из контрольной группы наблюдалось выраженное уменьшение количества назального секрета и сухость слизистой оболочки носовой полости, невыраженная инфильтрация слизистой оболочки гипертрофированной глоточной миндалины; в то же время в основной группе практически у всех пациентов регистрировалось отсутствие проявлений воспаления.

### Конфликт интересов

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

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пискунова А.С. Современные возможности терапии аденоидных вегетаций в педиатрической практике // Практика педиатра. 2019. №2. С.24–27. EDN: ZAKPWP.
2. Карпова Е.П., Юнусов А.С., Тулупов Д.А., Карнеева О.В., Зябкин И.В., Полуни И.М., Геппе Н.А., Поляков Д.П. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин. Клинические рекомендации. М.: Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2024. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/662\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/662_2)
3. Becking B.E., Verweij J.P., Kalf-Scholte S.M., Valkenburg C., Bakker E.W.P., van Merkesteyn J.P.R. Impact of adenotonsillectomy on the dentofacial development of obstructed children: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Orthod. 2017. Vol.39, №5. P.509–518. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx005>
4. Boonacker C.W., Rovers M.M., Browning G.G., Hoes A.W., Schilder A.G., Burton M.J. Adenoidectomy with or without grommets for children with otitis media: an individual patient data meta-analysis // Health Technol. Assess. 2014. Vol.18, №5. P.1–118. <https://doi.org/10.3310/hta18050>
5. Ni J.S., Kompelli A.R., Nguyen S.A., Schlosser R.J., Clemmens C., Soler Z.M. Sinus and nasal quality of life survey (SN-5) in the management of pediatric chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2018. Vol.111. P.162–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.010>
6. Socarras M.A., Landau B.P., Durr M.L. Diagnostic techniques and surgical outcomes for persistent pediatric obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 2019. Vol.121. P.179–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.02.030>
7. Русецкий Ю.Ю., Поляков Д.П., Латышева Е.Н., Полунина Т.А. О «вреде» аденотомии // Педиатрия. Журнал

им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т.94, №6. С.82–86. EDN: VBBOOD.

8. Вавилова В.П., Вайман О.А., Чернюк О.С., Караульнова Т.А., Гаращенко Т.И. Тактика ведения детей с сочетанной патологией лимфоглоточного кольца и аллергией // *Детская оториноларингология*. 2011. №1. С.64–68.

9. Руководство по ринологии / под ред. Г.З. Пискунова, С.З. Пискунова. М.: Литтера, 2011. 960 с. ISBN: 978-5-4235-0028-3.

10. Абдулхаджиева Л.Р. Диагностика и лечение аденоидита у детей с атопией // *Российская оториноларингология*. 2008. №1(32). С.43–49. EDN: IJQFPB.

11. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А. Современный подход к лечению аденоидита // *Медицинский Совет*. 2016. №18. С.34–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-34-37>

12. Berlucchi M., Sessa M. Can adenoidal hypertrophy be treated with intranasal steroids? // *Rev. Recent. Clin. Trials*. 2010. Vol.5, №2. P.123–127. <https://doi.org/10.2174/157488710791233590>

13. Kuhle S., Urschitz M.S. Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnea in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol.19, №1. Article number:CD007074. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007074.pub2>. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol.17, №1. Article number:CD007074. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007074.pub3>

14. Rezende R.M., Silveira F., Barbosa A.P., Menezes U.P., Ferriani V.P., Rezende P.H., Anselmo-Lima W.T., Valera F.C. Objective reduction in adenoid tissue after mometasone furoate treatment // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012. Vol.76, №6. P.829–831. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.02.052>

15. Canonica G.W., Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence // *World Allergy Organ. J.* 2011. Vol.4, №2. P.47–53. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182093e19>

16. Ильина Н.И., Павлова К.С. Антигистаминные, противовоспалительные и противоаллергические свойства дезлоратадина // *Consilium Medicum*. 2015. Т.17, №3. С.79–83. EDN: TNXIAL.

#### REFERENCES

1. Piskunova A.S. [Modern possibilities for the treatment of adenoid vegetations in pediatric practice]. *Praktika pediatria = Pediatrician's Practice* 2019; 2:24–27 (in Russian).

2. Karpova E.P., Yunusov A.S., Tulupov D.A., Karneeva O.V., Zybkin I.V., Polunin I.M., Geppe N.A., Polyakov D.P. [Hypertrophy of the adenoids. Hypertrophy of the palatine tonsils. Clinical guidelines]. Moscow: Natsional'naya meditsinskaya assotsiatsiya otorinolaringologov; 2024 (in Russian). Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/662\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/662_2)

3. Becking B.E., Verweij J.P., Kalf-Scholte S.M., Valkenburg C., Bakker E.W.P., van Merkesteyn J.P.R. Impact of adenotonsillectomy on the dentofacial development of obstructed children: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Orthod.* 2017; 39(5):509–518. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjx005>

4. Boonacker C.W., Rovers M.M., Browning G.G., Hoes A.W., Schilder A.G., Burton M.J. Adenoidectomy with or without grommets for children with otitis media: an individual patient data meta-analysis. *Health Technol. Assess.* 2014; 18(5):1–118. <https://doi.org/10.3310/hta18050>

5. Ni J.S., Kompelli A.R., Nguyen S.A., Schlosser R.J., Clemmens C., Soler Z.M. Sinus and nasal quality of life survey (SN-5) in the management of pediatric chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2018; 111:162–169. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2018.06.010>

6. Socarras M.A., Landau B.P., Durr M.L. Diagnostic techniques and surgical outcomes for persistent pediatric obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2019; 121:179–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.02.030>

7. Rusetskiy Yu. Yu., Polyakov D.P., Latysheva E.N., Polunina T.A. [On the «harm» of adenotomy]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2015; 94(6):82–86 (in Russian).

8. Vavilova V.P., Vayman O.A., Chernyuk O.S., Karaul'nova T.A., Garashchenko T.I. [Tactics of management of children with combined pathology of the lymphopharyngeal ring and allergies]. *Detskaya otorinolaringologiya* 2011; 1:64–68 (in Russian).

9. Piskunova G.Z., Piskunova S.Z. [Guide to rhinology]. Moscow: Littera; 2011 (in Russian).

10. Abdulkhadzhiyeva L.R. [Diagnosis and treatment of adenoiditis in children with atopy]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology* 2008; 1:43–49 (in Russian).

11. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A. [Modern approach to therapy of adenoiditis]. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2016; 18:34–37 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-34-37>

12. Berlucchi M., Sessa M. Can adenoidal hypertrophy be treated with intranasal steroids? *Rev. Recent. Clin. Trials* 2010; 5(2):123–127. <https://doi.org/10.2174/157488710791233590>

13. Kuhle S., Urschitz M.S. Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnea in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 19(1):CD007074. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007074.pub2>. Update in: *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020; 17(1):CD007074. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007074.pub3>

14. Rezende R.M., Silveira F., Barbosa A.P., Menezes U.P., Ferriani V.P., Rezende P.H., Anselmo-Lima W.T., Valera F.C. Objective reduction in adenoid tissue after mometasone furoate treatment. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2012; 76(6):829–831. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.02.052>

15. Canonica G.W., Blaiss M. Antihistaminic, anti-inflammatory, and antiallergic properties of the non-sedating second-generation antihistamine desloratadine: a review of the evidence. *World Allergy Organ. J.* 2011; 4(2):47–53. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182093e19>

16. Пина N.I., Pavlova K.S. [Antihistamines, anti-inflammatory and anti-allergic properties of desloratadine]. *Consilium Medicum* 2015; 17(3):79–83 (in Russian).

---

**Информация об авторах:**

**Алексей Анатольевич Скродерис**, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: A.Skroderis@yandex.ru

**Ольга Геннадьевна Андросова**, канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: shiza\_2025@mail.ru

**Наталья Владимировна Симонова**, д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры медико-биологических дисциплин, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского»; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

**Дмитрий Русланович Аллазов**, студент 4 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: alldruss@mail.ru

**Author information:**

**Alexey A. Skroderis**, Assistant of Department of Hospital Therapy with a Course in Pharmacology, Amur State Medical Academy; e-mail: A.Skroderis@yandex.ru

**Olga G. Androsova**, PhD (Med.), Associate Professor of Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy; e-mail: shiza\_2025@mail.ru

**Natalia V. Simonova**, PhD, D.Sc. (Biol.), Professor, Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology, Amur State Medical Academy; Professor of the Department of Medical and Biological Disciplines, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kaluga State University named after K. E. Tsiolkovski", Medical Institute; e-mail: simonova.agma@yandex.ru

**Dmitriy R. Allazov**, 4th year Student of Medical Faculty, Amur State Medical Academy; e-mail: alldruss@mail.ru

---

Поступила 20.10.2025  
Принята к печати 30.01.2026

Received October 20, 2025  
Accepted January 30, 2026

УДК (616.248:616.21-002)-08-07:611-018.54:612.017.1]575.21

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-76-85

## СОДЕРЖАНИЕ Th2, Th1 И Th17 ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И КОНТРОЛЬ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Внимание исследователей направлено на изучение баланса цитокинов, контролируемых типов иммуно-воспалительных реакций, доминирующих у пациентов с бронхиальной астмой (БА). **Цель.** Оценить содержание Th1-, Th2- и Th17-цитокинов в крови и их взаимоотношений у больных БА в зависимости от степени тяжести и уровня контроля над заболеванием. **Материалы и методы.** У 144 больных БА разной степени тяжести измеряли концентрацию цитокинов: интерлейкина (IL)-4, IL-13, интерферона (IFN) $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-22 в сыворотке периферической крови, оценивали функцию внешнего дыхания методами спирометрии и общей плетизмографии. **Результаты.** У больных интермиттирующей астмой (1 группа) было зарегистрировано высокое содержание в сыворотке крови как IL-4, IL-13, IFN $\gamma$ , так и IL-2, IL-17F, IL-6. У больных с легкой персистирующей БА (2 группа) выявлялся низкий уровень IL-4 при увеличении содержания IFN $\gamma$ . У больных БА средней степени тяжести (3 группа) при неконтролируемом течении в периоде обострения болезни увеличивалась концентрация Th17-цитокинов: IL-17F и IL-22. Для больных 1 группы была установлена взаимосвязь между отношением объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной ёмкости легких (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ) и IL-6 ( $R_s = 0,44$ ;  $p = 0,037$ ), а также степенью ответа бронхов на бронхолитик ( $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub>) и IL-17A ( $R_s = -0,76$ ;  $p = 0,009$ ). У больных 2 группы прослеживалась тесная обратная связь между уровнем IL-17A и отношением остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) ( $R_s = -0,66$ ;  $p = 0,0015$ ). В 3 группе больных обнаруживалась связь между бронхиальным сопротивлением на выдохе (Raw ex) и IL-17A ( $R_s = 0,50$ ;  $p = 0,031$ ), IL-17F и ОЕЛ ( $R_s = -0,52$ ;  $p = 0,008$ ) и ЖЕЛ ( $R_s = -0,56$ ;  $p = 0,003$ ). У больных 3 группы с неконтролируемым течением БА концентрация IL-17F в крови коррелировала с суммой баллов Asthma Control Test (ACT), отражающей уровень контроля над болезнью ( $R_s = -0,7$ ;  $p = 0,014$ ), концентрация IL-17A – с ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ ( $R_s = -0,64$ ;  $p = 0,011$ ), а концентрация IL-2 с ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ ( $R_s = -0,54$ ;  $p = 0,026$ ) и мгновенной объемной скоростью выдоха (МОС<sub>50</sub>) ( $R_s = -0,43$ ;  $p = 0,043$ ). **Заключение.** Утяжеление заболевания приводит к изменению эндотипа БА, который формируется под влиянием регуляторных цитокинов, координирующих воспаление в респираторном тракте, что сопровождается ухудшением бронхиальной проходимости, связанным с уровнем контроля над болезнью и формированием фенотипических особенностей эндогенного воспаления.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, воспаление, Th2, Th1 и Th17-цитокины, эндотипы.

## LEVELS OF Th2, Th1, AND Th17 CYTOKINES IN PATIENTS WITH ASTHMA OF VARYING SEVERITY AND DISEASE CONTROL

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

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

**SUMMARY. Introduction.** Researchers are increasingly focused on the balance of cytokines that regulate the types of immune-inflammatory responses predominant in patients with asthma. **Aim.** To assess the levels of Th2, Th1, and Th17

### Контактная информация

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: prih-anya@ya.ru

### Correspondence should be addressed to

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: prih-anya@ya.ru

### Для цитирования:

Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Перельман Ю.М. Содержание Th2, Th1 и Th17 цитокинов у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести и контроля над заболеванием // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.76–85. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-76-85

### For citation:

Prikhodko A.G., Pirogov A.B., Perelman J.M. Levels of Th2, Th1, and Th17 cytokines in patients with asthma of varying severity and disease control. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):76–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-76-85

cytokines in blood and their interrelationships in asthma patients according to disease severity and level of asthma control. **Materials and methods.** Serum concentrations of interleukin (IL)-4, IL-13, interferon (IFN) $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-17F, and IL-22 were measured in 144 asthma patients of varying severity. Lung function was evaluated by spirometry and bodyplethysmography. **Results.** Patients with intermittent asthma (Group 1) exhibited elevated serum levels of both Th2 (IL-4, IL-13) and Th1/Th17 cytokines (IFN $\gamma$ , IL-2, IL-17F, IL-6). In patients with mild persistent asthma (Group 2), IL-4 levels were low, while IFN $\gamma$  was elevated. In patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma during exacerbation (Group 3), Th17 cytokines – IL-17F and IL-22 – were significantly increased. In Group 1, FEV $_1$ /FVC ratio positively correlated with IL-6 (Rs = 0.44; p = 0.037), and bronchodilator response ( $\Delta$ FEV $_1$ ) negatively correlated with IL-17A (Rs = -0.76; p = 0.009). In Group 2, IL-17A showed a strong inverse correlation with residual volume/total lung capacity ratio (RV/TLC) (Rs = -0.66; p = 0.0015). In Group 3, expiratory airway resistance (Raw ex) correlated positively with IL-17A (Rs = 0.50; p = 0.031); IL-17F correlated negatively with TLC (Rs = -0.52; p = 0.008) and FVC (Rs = -0.56; p = 0.003). Among uncontrolled moderate-to-severe asthma patients (Group 3), IL-17F negatively correlated with Asthma Control Test (ACT) score (Rs = -0.70; p = 0.014), indicating worse asthma control; IL-17A negatively correlated with FEV $_1$ /FVC (Rs = -0.64; p = 0.011); and IL-2 negatively correlated with both FEV $_1$ /FVC (Rs = -0.54; p = 0.026) and forced expiratory flow at 50% FVC (FEF $_{50}$ ) (Rs = -0.43; p = 0.043). **Conclusion.** Disease progression in asthma is associated with a shift in endotype, driven by regulatory cytokines that orchestrate airway inflammation. This shift correlates with declining bronchial patency, poor asthma control, and the emergence of distinct phenotypic features of endogenous inflammation.

*Key words:* bronchial asthma, inflammation, Th2, Th1, and Th17 cytokines, endotypes.

Гетерогенность бронхиальной астмы (БА) базируется на нескольких клинических фенотипах, характеризующихся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, различных по длительности и интенсивности, сопровождающихся динамической обструкцией дыхательных путей. Наиболее часто за медицинской помощью обращаются пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением болезни. Однако, по мнению ряда авторов, лидирующие позиции принадлежат легкой форме, которая составляет 50–75% от всех случаев БА, но, как и тяжелая, она не исключает риск утраты контроля над симптомами, угрожающими жизни обострениями и фатальными исходами. Тяжелые обострения наблюдаются при любой степени тяжести астмы [1–3].

Фенотипы БА находятся в ассоциации с факторами, обуславливающими степень тяжести заболевания – легкими, среднетяжелыми или тяжелыми обострениями, уровнем поддержания контроля над симптомами, приверженностью или рефрактерностью пациентов к кортикостероидной терапии. В основе каждого из изученных фенотипов БА лежат поляризация иммунного ответа и полиморфизм эффекторных воспалительных клеток, инфильтрирующих дыхательные пути, которые детерминируют развитие воспаления по эозинофильному, нейтрофильному или иному паттерну. Формирующийся воспалительный фенотип астмы нестабилен и может изменяться под влиянием многочисленных триггеров: аллергенов, респираторных вирусных инфекций, климатических воздействий, контакта с неспецифическими ирритантами [2, 3]. Интерес представляет изучение баланса цитокинов, контролирующих типы иммунно-воспалительных реакций, которые доминируют у пациентов с разными клиническими эндотипами. Они отличаются профилем медиаторов «Th2 низкого» или «Th2 высокого» подтипа воспаления, персистирующего в дыхательных путях [3, 4].

Иммунный ответ Th2, формирующийся в результате тканевой эозинофилии и воспаления аллергического типа у больных БА, связан с индукцией STAT6-зависимой (от англ. Signal Transducer and Activator of Transcription) экспрессии фактора транскрипции GATA-3, что подавляет специфичные активаторы транскрипции Th1-типа. Сигнальный путь T-bet, маркирующий иммунный ответ Th1, напротив, препятствует дифференцировке клеток Th2, угнетая экспрессию GATA-3 [4]. С Th17- и Th1-эндотипами, активизирующими нейтрофильный компонент неTh2-опосредованного хронического воспаления и снижающими активность его атопического компонента, отождествляется тяжелое течение БА, главной клинической чертой которого является резистентность к стандартной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [5–7].

Цель работы: оценить содержание Th1-, Th2- и Th17-цитокинов и их взаимоотношений у больных БА с разной степенью тяжести бронхиальной астмы.

#### Материалы и методы исследования

По дизайну работа относится к наблюдательным клиническим исследованиям с однократным обследованием больных. Объект исследования – пациенты, страдающие БА, старше 18 лет, обоего пола, проживающие в Амурской области и впервые обратившиеся за консультативной помощью в ДНЦ ФПД в период с августа по декабрь 2023 г. Набор материала для исследования выполнялся на базе лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы и консультативно-диагностического отделения ДНЦ ФПД.

Критерии включения: пациенты с клиническим диагнозом БА (интермиттирующая, персистирующая легкая и среднетяжелая), технически грамотно выполняющие инструментальное тестирование, давшие согласие на участие в исследовании и обработке

персональных данных. Критерии невключения: пациенты с тяжелой БА, лица с сопутствующими заболеваниями органов дыхания (пневмония, фиброзные заболевания легких, хроническая обструктивная болезнь легких и т.д.), лица с клинически значимой коморбидной патологией и принимающие по данному поводу лекарственные препараты, влияющие на дальнейшую интерпретацию функциональных и биохимических параметров, беременные женщины, нежелание сотрудничества со стороны пациента.

Из потенциально отобранных в исследование 157 больных на этапе анализа были исключены 13 участников, не соответствовавших критериям включения. Приняли участие 144 пациента с верифицированным диагнозом БА (табл. 1). Степень тяжести заболевания устанавливали в соответствии с кодами МКБ10 (J45), критериями GINA [3, 8]. У пациентов с впервые выявленной БА классификацию по степени тяжести проводили на основании клинической картины и функциональных параметров, у лиц, получавших лечение – исходя из уровня контроля и объема терапии.

Таблица 1

Схематическое представление дизайна клинического наблюдательного исследования

Отбор больных по критериям включения в исследование			
Больные бронхиальной астмой (n = 144)			
Распределение в группы по степени тяжести			
Параметры	Интермиттирующая бронхиальная астма (1 группа)	Легкая персистирующая бронхиальная астма (2 группа)	Средней тяжести персистирующая бронхиальная астма (3 группа)
Определение основных клинико-физиологических параметров пациентов основных групп			
Возраст, лет	33 ± 4,4	41 ± 2,1	54 ± 1,6 p < 0,001; p <sub>1</sub> < 0,001
Пол (м/ж), %	53/47	40/60	46/54
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м <sup>2</sup>	25,7 ± 0,99	27,0 ± 0,87	29,7 ± 0,75 p < 0,01; p <sub>1</sub> < 0,05
Доля курящих в группе, %	20	25	36 χ <sup>2</sup> = 0,75; p > 0,05 χ <sup>2</sup> = 1,88; p <sub>1</sub> > 0,05

Примечание: p – значимость различий между 1 и 3 группами, p<sub>1</sub> – между 2 и 3 группами.

В соответствии с клиническим диагнозом, установленным врачом-пульмонологом в условиях консультативного приема, больные были классифицированы на 3 основные группы: лица с интермиттирующей БА (1 группа, n = 15), легкой персистирующей БА (2 группа, n = 53), среднетяжелой персистирующей БА (3 группа, n = 76). Из 144 человек, только 33% получали противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Среди больных средней степени тяжести доля пациентов, получавших базисную терапию на постоянной основе, составила 57%. Больные 3-й группы были старше по возрасту, тяжелее по массе тела пациентов 1-й и 2-й групп, но сопоставимы по половому признаку и составу курящих (табл. 1). Кроме того, больные среднетяжелого течения плохо контролировали свое заболевание, среднее значение Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002) составляло 15,2 ± 0,6 баллов. В связи с этим, больные данной группы для дальнейшего анализа были разделены по уровню контроля болезни: с частично контролируемым (3а группа, n = 21), неконтролируемым течением (3б

группа, n = 20) и обострением БА (3в группа, n = 35).

План исследования включал: осмотр, объективизацию симптомов БА, опрос по вопроснику АСТ. Оценку вентиляционной функции легких проводили методами спирометрии на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) и бодиплетизмографии на аппарате PowerCube BODY+ (Гансхорн, Германия). Анализировали объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>); мгновенную объемную скорость выдоха на уровне 50% (МОС<sub>50</sub>) форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); среднюю объемную скорость выдоха (СОС<sub>25-75</sub>) на уровне 25–75% ФЖЕЛ; жизненную емкость легких (ЖЕЛ), в процентах к должным значениям (% долж.); максимальное изменение ОФВ<sub>1</sub> (ΔОФВ<sub>1</sub>) после проведения бронходилатационной пробы (%); бронхиальное сопротивление при выдохе (Raw ex), общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ) в процентах к должному значению (% долж.).

Забор периферической крови проводили из средней локтевой вены в вакутейнер (5 мл). Образцы сыво-

ротки хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до анализа. Измеряли концентрацию цитокинов: интерлейкина (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, интерферона (IFN) $\gamma$ , IL-17A, IL-17F, IL-22 (пг/мл) наборами LEGENDplex™ Human T Helper Cytokine Panels Version 2, соблюдая инструкцию производителя, на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США) с программным обеспечением FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США). Определение общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке периферической крови проводилось с помощью наборов Вектор-Бест (г. Новосибирск) методом иммуноферментного анализа (МЕ/мл).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы «Statistica 12.0» (США). Выбор критериев статистического анализа был обусловлен набором изучаемых параметров и их соответствием закону нормального распределения. На этапе предварительного анализа полученных данных использовали критерии Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса, асимметрии и эксцесса, позволяющие определить тип распределения количественных величин. Для дальнейшей оценки результатов при нормальном (гауссовом) типе распределения рядов применяли непарный критерий t (Стьюдент), при отсутствии такового (негауссовом) – критерий Манна-Уитни. Значения величин при описательной статистике представлены как  $M \pm m$  ( $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего) или как медиана и межквартиль-

ный интервал ( $Me[Q1;Q3]$ ). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию  $\chi^2$  (К.Пирсона) для четырехпольной таблицы. Для определения связи между независимыми (случайными) величинами использовали непараметрический корреляционный анализ по Спирмену ( $R_s$ ). Уровень значимости ( $p$ ) – менее 0,05 принимался для всех анализируемых величин.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Предварительная проверка цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IFN $\gamma$ , IL-17A, IL-17F, IL-22 на гомогенность рядов показала их неоднородность. Дальнейший статистический анализ полученных результатов исследования проводился непараметрическими методами. Чтобы оценить связь эффекторных цитокинов, координирующих иммунный воспалительный ответ, со степенью тяжести БА, мы сравнили их спектр у пациентов с интермиттирующей (1 группа), легкой персистирующей (2 группа) и среднетяжелой астмой с частично контролируемым течением (3а группа,  $n = 21$ ) (табл. 2). Отдельно был проведен анализ цитокинового профиля среди больных БА средней степени тяжести, но с разным уровнем контроля болезни – частично контролируемым течением (3а группа), неконтролируемым (3б группа) и обострением БА (3в группа) (табл. 3).

Таблица 2

#### Концентрация цитокинов и общего IgE в сыворотке крови больных бронхиальной астмой разной степени тяжести

Параметр	1 группа	2 группа	3а группа
IL-4, пг/мл	9,0[3,8;15,8]	3,9[0,96;11,0]; $p_2 = 0,029$	4,1[2,2;24,2]; $p_1 = 0,038$
IL-13, пг/мл	8,9[4,9;14,3]	3,9[2,1;8,2]; $p_2 = 0,037$	6,0[4,1;10,1]
IFN $\gamma$ , пг/мл	46,4[12,6;65,3]	14,4[2,4;30,8]	9,4[6,2;37,2]
IL-4/IFN $\gamma$	$0,80 \pm 0,09$	$0,70 \pm 0,13$	$0,30 \pm 0,07$ ; $p = 0,009$ ; $p_1 = 0,021$
IL-2, пг/мл	3,8[2,0;36,8]	1,7[0,8;11,3]; $p_2 = 0,049$	2,3[1,5;4,5]
IL-6, пг/мл	14,2[7,0;17,0]	7,5[3,9;11,5]; $p_2 = 0,036$	6,2[3,5;15,8]
IL-17A, пг/мл	0,20[0,14;0,88]	0,14[0,08;0,48]	0,16[0,06;0,46]
IL-17F, пг/мл	1,86[0,99;3,27]	1,29[0,30;5,94]	0,40[0,26;4,42]; $p = 0,049$
IL-22, пг/мл	9,3[3,5;13,3]	5,66[3,5;9,8]	5,2[3,7;14,6]
IgE, МЕ/мл	162[33,0;444,0]	84,8[33,5;177,0]; $p_2 = 0,049$	66,5[23,7;167,0]; $p = 0,047$

Примечание:  $p$  – значимость различий показателей между пациентами 1 и 3а;  $p_1$  – между пациентами 2 и 3а групп;  $p_2$  – между пациентами 1 и 2 групп.

Анализ баланса Th2, Th1 и Th17 цитокинов у пациентов разной степенью тяжести БА показал более высокое содержание IL-4, IL-13, IFN $\gamma$ , а также соотношения IL-4/IFN $\gamma$  в сыворотке крови больных 3а группы по отношению к больным 1 и 2 групп, с достоверными различиями у больных легкой персистирующей

формой БА, где значения IL-4, IL-13 были существенно ниже (табл. 2). Обращает на себя внимание, что в 3 группе содержание IL-2, IL-6 также было более высоким (табл. 2). Кроме того, 3 группа отличалась и повышенным содержанием IL-17F в крови. В отношении величин двух других Th17-цитокинов – IL-17A и

IL-22 – межгрупповых различий не было найдено (табл. 2).

Сравнивая цитокиновый статус пациентов со среднетяжелой БА частично контролируемого течения, пациентов с неконтролируемым течением и в период обострения болезни, мы наблюдали у первых более низкий коэффициент IL-4/IFN $\gamma$ , а также более низкие

значения медианных величин IL-17F и IL-22 (табл. 3). Утрата контроля над болезнью была сопряжена с увеличением содержания двух вышеуказанных цитокинов. По другим цитокинам большой разброс значений в группах не позволил достичь критического уровня межгрупповых различий, несмотря на видимые тенденции (табл. 3).

Таблица 3

**Концентрация цитокинов и общего IgE в сыворотке крови больных бронхиальной астмой средней степени тяжести с разным контролем над заболеванием**

Параметр	3а группа	3б группа	3в группа
IL-4, пг/мл	4,1[2,2;24,2]	5,3[3,1;11,5]	3,7[1,5;9,1]
IL-13, пг/мл	6,0[4,1;10,1]	4,6[2,1;10,9]	5,9[3,2;8,7]
IFN $\gamma$ , пг/мл	9,4[6,2;37,2]	11,5[7,24;30,8]	11,5[7,2;29,5]
IL-4/IFN $\gamma$	0,30 $\pm$ 0,07	0,65 $\pm$ 0,15; $p_1 = 0,043$	0,66 $\pm$ 0,15; $p_2 = 0,039$
IL-2, пг/мл	2,34[1,54;4,47]	1,94[0,92;4,38]	1,24[0,32;5,64]
IL-6, пг/мл	6,2[3,5;15,8]	15,0[7,4;20,5]	9,3[4,58;13,6]
IL-17A, пг/мл	0,16[0,06;0,46]	0,18[0,05;0,63]	0,16[0,06;0,22]
IL-17F, пг/мл	0,4[0,26;4,42]	1,64[0,92;5,18]; $p_1 = 0,048$	1,37[0,65;2,21]
IL-22, пг/мл	5,2[3,7;14,6]	7,5[5,4;12,4]	5,7[4,1;7,5]; $p_2 = 0,047$ , $p_3 = 0,009$
IgE, МЕ/мл	66,5[23,7;167,0]	147,2[84,9;282,5]	105,4[48,8;315,8]

*Примечание:*  $p_1$  – значимость различий показателей между пациентами 3а и 3б групп;  $p_2$  – между пациентами 3а и 3в групп;  $p_3$  – между пациентами 3б и 3в групп.

При характеристике функции внешнего дыхания у больных БА прослеживалось закономерное снижение всех скоростных параметров пропорционально нарастанию степени тяжести заболевания (табл. 4). Обращает на себя внимание, что больные со среднетяжелым

и частично контролируемым течением (3а группа) имели не только более значимое нарушение проходимости дыхательных путей, но и более выраженную реакцию бронхов на  $\beta_2$ -агонист короткого действия, относительно лиц 1 и 2 групп (табл. 4).

Таблица 4

**Функция внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести**

Параметр	1 группа	2 группа	3а группа
ОФВ $_1$ /ЖЕЛ %	79,9 $\pm$ 2,6	76,3 $\pm$ 1,3; $p_2 = 0,0009$	68,1 $\pm$ 2,1; $p_1 = 0,0012$
ЖЕЛ, % долж.	110,5 $\pm$ 4,2	99,4 $\pm$ 1,8	100,6 $\pm$ 3,0; $p = 0,005$
ОФВ $_1$ , % долж.	103,7 $\pm$ 4,1	90,7 $\pm$ 2,1; $p_2 = 0,0004$	83,3 $\pm$ 3,3; $p = 0,003$
МОС $_{50}$ , % долж.	89,9 $\pm$ 8,0	69,6 $\pm$ 3,2; $p_2 = 0,0008$	51,0 $\pm$ 3,7; $p = 0,006$ ; $p_1 = 0,0022$
СОС $_{25-75}$ , % долж.	85,2 $\pm$ 7,8	67,8 $\pm$ 3,4; $p_2 = 0,0006$	48,6 $\pm$ 3,8; $p = 0,019$ ; $p_1 = 0,002$
$\Delta$ ОФВ $_{16л}$ , %	5,3 $\pm$ 1,7	8,0 $\pm$ 1,2; $p_2 = 0,023$	14,6 $\pm$ 3,0; $p_1 = 0,032$
Raw ex, % долж.	111,0 $\pm$ 19,6	109,0 $\pm$ 9,5	154,0 $\pm$ 23,3; $p_1 = 0,038$
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	124,5 $\pm$ 6,0	115,5 $\pm$ 5,3	105,4 $\pm$ 8,8

*Примечание:*  $p$  – значимость различий показателей между пациентами 1 и 3а групп;  $p_1$  – между пациентами 2 и 3а групп;  $p_2$  – между пациентами 1 и 2 групп.

Проведенный корреляционный анализ параметров функции внешнего дыхания с содержанием в крови цитокинов выявил у больных 2-й и 3а групп тесную связь между уровнем IL-17A и отношением ООЛ/ОЕЛ ( $R_s = -0,86$ ;  $p = 0,007$ ;  $R_s = -0,66$ ;  $p = 0,0015$ , соответственно). У пациентов с интермиттирующим течением БА (группа 1) наблюдалась зависимость между содержанием IL-17A и выраженностью ответа бронхов ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ) на  $\beta_2$ -агонист короткого действия ( $R_s = -0,76$ ;  $p = 0,009$ ), а также прямая корреляция между содержанием IL-6 и  $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$  ( $R_s = 0,44$ ;  $p = 0,037$ ).

Среди пациентов средней степени тяжести, но с разным уровнем контроля над заболеванием более выраженная обструкция присутствовала у больных с обострением, о чем свидетельствовали результаты спирометрического исследования и бодиплетизмографии (табл. 5). В данной группе больных регистрировались генерализованные обструктивные нарушения не только во время форсированного выдоха, но и при спокойном дыхании, наблюдалось увеличение бронхиального сопротивления и воздухонаполненности легких (табл. 5).

Таблица 5

**Функция внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести и разным контролем над заболеванием**

Параметр	3а группа	3б группа	3в группа
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ %	68,1 ± 2,1	67,8 ± 1,9	64,8 ± 1,6
ЖЕЛ, % долж.	100,6 ± 3,0	89,8 ± 3,9; $p_1 = 0,033$	87,1 ± 3,8; $p_2 = 0,017$
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	83,3 ± 3,3	74,2 ± 4,0	67,5 ± 4,6; $p_2 = 0,018$
МОС <sub>50</sub> , % долж.	51,0 ± 3,7	48,4 ± 4,5	38,9 ± 3,63
СОС <sub>25-75</sub> , % долж.	48,6 ± 3,8	43,5 ± 4,1	41,1 ± 3,45
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{бл}}$ , %	14,6 ± 3,0	12,8 ± 3,9	13,9 ± 3,3
Raw ex, % долж.	154,0 ± 23,3	193,0 ± 38,1	258,4 ± 31,8; $p_1 = 0,018$
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	105,4 ± 8,8	111,0 ± 6,5; $p_3 = 0,045$	131,0 ± 6,6; $p_1 = 0,027$

*Примечание:*  $p_1$  – значимость различий показателей между пациентами 3а и 3б групп;  $p_2$  – между пациентами 3а и 3в групп;  $p_3$  – между пациентами 3б и 3в групп.

В общей группе больных БА средней степени тяжести была обнаружена прямая связь Raw ex с содержанием IL-17A ( $R_s = 0,50$ ;  $p = 0,031$ ), уровня IL-17F с ОЕЛ ( $R_s = -0,52$ ;  $p = 0,008$ ) и ЖЕЛ ( $R_s = -0,56$ ;  $p = 0,003$ ). Наблюдаемые корреляции прослеживались и отдельно у лиц 3б группы, с неконтролируемым течением болезни ( $R_s = 0,81$ ;  $p = 0,003$ ,  $R_s = -0,72$ ;  $p = 0,006$  и  $R_s = -0,63$ ;  $p = 0,022$ , соответственно). У больных 3б группы мы также обратили внимание на зависимость между содержанием в крови IL-17F и количеством баллов АСТ ( $R_s = -0,7$ ;  $p = 0,014$ ). В группе пациентов с обострением БА концентрация IL-17A в крови коррелировала со спирометрическим параметром  $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$  ( $R_s = -0,64$ ;  $p = 0,011$ ), а содержание IL-2 с  $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$  ( $R_s = -0,54$ ;  $p = 0,026$ ) и МОС<sub>50</sub> ( $R_s = -0,43$ ;  $p = 0,043$ ).

Анализ результатов позволяет предположить, что при сдвиге цитокинового фона в сторону уменьшения концентрации IL-4, одним из ключевых моментов изменения IL-4 и/или IL-13 и  $\text{IFN}\gamma$  служит их взаимное ингибирование. Сигнальный путь  $\text{IFN}\gamma/\text{STAT1}$  (T-bet) супрессирует развитие атопического фенотипа БА [4], ингибируя функцию фактора транскрипции GATA-3, который подавляет дифференцировку клеток Th1, активирует пролиферацию Th2, и STAT6-зависимая экс-

прессия которого контролируется IL-4 и/или IL-13 [4, 9]. Главный активатор Th2 иммунных реакций дыхательных путей – IL-4, секретируемый Т-хелперами 2 типа и врожденными лимфоидными клетками – ILC2 (от англ. innate lymphoid cell), регулирует синтез В-лимфоцитами IgE. Последний, взаимодействуя с высокоаффинным рецептором IgE на тучных клетках, стимулирует их дегрануляцию, запускает эозинофильное воспаление, ассоциированное с аллергией [4, 10]. Другой цитокин, играющий центральную роль в Th2 иммунном ответе астматиков, – IL-13, при непосредственном взаимодействии с гладкомышечными клетками инициирует гиперергический ответ гладкой мускулатуры дыхательных путей на действие бронхоконстрикторов. В гладкомышечных клетках, снабженных рецепторами к IL-13, данный цитокин регулирует экспрессию плейотропного белка CD38, экспрессируемого как лейомиоцитами, так и иммунокомпетентными клетками бронхов. Вышеуказанный белок выступает маркером иммунопатологических процессов, характерных для БА, контролируя кальций-зависимые процессы сокращения гладких мышц [11].

При аллергической эозинофильной инфильтрации в дыхательных путях увеличивается синтез эозинофилами IL-4, поддерживающего иммунный ответ Th2

и переключение В-клеток на продукцию изотипа Ig – Е. Между тем показано, что IL-12, продуцируемый эозинофилами, обработанными IL-4, способствует экспрессии мРНК IFN $\gamma$  в клетках Th1, из чего следует, что Th2-цитокины могут парадоксальным образом способствовать ответам Th1 в иммунocyтах [10]. В то же время экспрессируемый эозинофилами IFN $\gamma$ , обычно подавляющий аллергическое воспаление, усиливает его во время вирусных инфекций, активируя эозинофилы, что предполагает аутокринную роль этого цитокина [10]. Рекрутированные посредством IL-4 эозинофилы могут вовлекать нейтрофилы, секретируя нейтрофильный хемокин CXCL8(IL-8), плейотропный IL-6, участвующие в регуляции Т- и В-клеток и праймировании гранулоцитов, IL-12, индуцирующий экспрессию IFN $\gamma$  из Т-лимфоцитов, IL-2, способствующий росту и дифференциации Т-клеток [10]. Регулятор функции Т-лимфоцитов провоспалительный Th1-цитокин – IL-2 продуцируется преимущественно активированными CD4<sup>+</sup> Т-клетками путем воздействия на дифференцировку Т-хелперов, продукции NK-клеток (естественных киллеров) и стимулирования ими NK-производных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF)), способствуя генерации Th1-цитокінов и IFN $\gamma$  [12].

Более низкие концентрации в крови IL-4, обнаруженные нами у больных 2 группы, позволяют предположить, что легкое персистирующее течение болезни может быть связано с нивелированием воспалительных реакций, детерминированных активностью IL-4 и обусловленных индуцированной функцией IFN $\gamma$ , который выступает в качестве маркера Th1 иммунного ответа. В данном случае уместно отметить ранее найденную связь усиления продукции IFN $\gamma$  с ослаблением апоптоза Т-хелперов, содержащих IFN $\gamma$  (Th1), и усилением апоптоза клеток, содержащих IL-4 (Th2) [4]. Если исходить из первостепенного значения IL-4 и Th2-цитокінов для появления гиперреактивности и ремоделирования бронхов, то зарегистрированные изменения в цитокиновом профиле и найденные корреляционные зависимости могут свидетельствовать об ограничении Th2 иммунного ответа и возможной смене эндотипа БА.

Особенности эндотипа БА, формирующегося под влиянием регуляторных цитокинов, которые координируют воспаление в дыхательных путях, прослеживаются и у лиц с интермиттирующим течением астмы. Полученные в этой группе более высокие концентрации IL-4 и IL-13 могут свидетельствовать о связи заболевания с аллергией и превалирующем атопическом характере БА. Одновременно с этим, высокий уровень IL-17F, IL-6 и IL-2 предполагал у этих больных наличие достаточного молекулярно-воспалительного ресурса для появления не-Th2-эндотипа БА, который не ассоциируется с аллергической патологией. В этом

случае эпизоды астмы у таких пациентов могли быть спровоцированы воздействием респираторных вирусных инфекций, индуцирующих развитие Th1/Th17 иммунного ответа в дыхательных путях и формированием в дальнейшем нейтрофильного или смешанного воспалительного фенотипа астмы.

Согласно опубликованным данным, инфекционные агенты, повреждающие респираторный эпителий больных БА, оказывают стимулирующее влияние на воспаление за счет высвобождения из коллагеновых белков и гликозаминогликанов внеклеточного матрикса бронхов – матрикинов, регулирующих эффекторные функции фагоцитов, усиливающих бактерицидную активность нейтрофилов и синтез ими свободных радикалов [4, 13]. Вирусная инфекция воспринимается эпителием с помощью образ-распознающих рецепторов PRR, следствием чего является секреция CXCL8(IL-8) – хемоаттрактанта для нейтрофилов, и CCL17/TARC – основного хемокина для мобилизации в дыхательные пути клеток Th17 [4].

Цитокины семейства Th17 индуцируют транскрипцию генов нейтрофильных хемокинов, накопление и увеличение выживаемости нейтрофилов, как факторов противоинфекционного иммунитета при повреждении тканей дыхательных путей вирусными и/или бактериальными агентами. Помимо рекрутинга нейтрофилов, Th17-цитокіны участвуют в мобилизации воспалительного инфильтрата макрофагов, контроле над ферментативной активностью, синтезом бронхоконстрикторных лейкотриенов, гиперсекрецией слизи и реактивностью гладкой мускулатуры дыхательных путей [5].

Сопоставимое во всех группах содержание IL-17A (табл. 2, 4), первичного эффекторного цитокина линии Th17 [14], служило, по нашему мнению, отражением вовлеченности иммунного ответа пациентов с БА различной степени тяжести в реализацию IL-17A-опосредованных воспалительных реакций дыхательных путей. К исключению можно отнести иммунный ответ больных 3-й группы, в цитокиновом профиле которых уровень IL-6, рассматриваемого в качестве IL-17A-целевого провоспалительного цитокина, участвующего в дифференцировке Th17, был более высоким (табл. 2). В CD4<sup>+</sup> Т-клетках IL-6 индуцирует экспрессию ключевого для Th17 фактора транскрипции ROR $\gamma$ t и родственного ему ROR $\alpha$ , содержание которых зависит от активности транскрипционного фактора STAT3 [14, 15]. IL-6 действует через тирозиновые остатки сигнального преобразователя (субъединицы рецептора IL-6R) gp130, что необходимо для активации регулирующего дифференцировку Th17-белка STAT3. Стимулированные Th17-клетки характеризуются повышенной экспрессией генов IL-17A и STAT3 [15–17]. IL-6 также считается тем критическим фактором, в присутствии которого трансформирующий фактор роста (TGF)  $\beta$  поляризует обладающие регуляторной функцией CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>(Treg) в контролирующую

щие воспаление лимфоциты Th17 [15, 18].

Высокий уровень IL-6 и IL-17F у пациентов 3 группы следует расценивать в качестве фактора риска развития тяжелых обострений, который не может быть исключен даже при самом легком, интермиттирующем течении БА. Как указывают авторы, изучавшие клинико-диагностические особенности легкой астмы, длительное бессимптомное течение заболевания сопряжено со сложностями, приводящими к недостаточной и несвоевременной диагностике и тяжелым обострениям, частота встречаемости которых составляет 30–40% [1, 3].

Если оценивать содержание IL-17F среди пациентов со среднетяжелой БА, то его концентрация увеличивалась с потерей контроля над заболеванием. Данный цитокин продуцируется в дыхательных путях более широким, чем IL-17A, спектром клеток, включая, наряду с Th17 и ILC3, эпителиоциты, тучные клетки, базофилы и моноциты [5]. Известно, что IL-17F принимает участие в поддержании и усугублении хронического воспаления. С полиморфизмом IL-17F H161R связывают предрасположенность к развитию хронической обструктивной болезни легких и БА [5].

Обращает на себя внимание поведение в крови еще одного Th17-цитокина – IL-22, с усиленной экспрессией которого связана стимуляция процессов гиперплазии и гипертрофии бронхиальных лейомиоцитов, представляющих собой фундаментальные механизмы ремоделирования дыхательных путей [19]. У лиц с обострением БА мы наблюдали не только более значимое нарушение бронхиальной проходимости, но и сопряженность содержания IL-22 в крови с уровнем IL-17F ( $R_s = 0,45$ ;  $p = 0,035$ ). Возможно индуцирующее воздействие указанных цитокинов на гиперпластический, гипертрофический и пролиферативный потенциал лейомиоцитов с вероятной трансформацией гладких мышц бронхов от контрактильного к синтетическому фенотипу, составляющему у астматиков морфологическую основу для ремоделирования дыхательных путей.

Таким образом, интермиттирующая БА больше связана с воспалением «Th2 высокого» подтипа, о чем

свидетельствовал повышенный уровень в крови больных IL-4, IFN $\gamma$ , IL-13. Увеличение содержания IL-17F и Th17-связанного IL-6, сопряженных с воспалением «Th2 низкого» подтипа, следует расценивать в качестве фактора риска развития тяжелых обострений, который нельзя исключить при интермиттирующей форме БА. Легкая персистирующая форма БА ассоциировалась с частичным нивелированием Th2-опосредованного воспаления дыхательных путей и формированием иммунного ответа Th1 типа, что было видно по изменению содержания цитокинов IFN $\gamma$  и IL-4. Увеличение количества в системном кровотоке IFN $\gamma$  ингибировало активность IL-4 – главного регулятора механизма развития и поддержания атопического эндотипа астмы. При среднетяжелом течении БА, наряду с Th1 типом иммунного ответа, вероятнее всего присутствовал и иммунный ответ Th2, о чем свидетельствовал факт более высокого содержания в крови IL-4 по сравнению с легкой персистирующей формой заболевания, что могло способствовать утрате контроля и прогрессированию обструкции.

#### Заключение

Утяжеление заболевания приводит к изменению эндотипа БА, который формируется под влиянием регуляторных цитокинов, координирующих воспаление в респираторном тракте, что сопровождается закономерным ухудшением бронхиальной проходимости, контроля над болезнью и фенотипическими особенностями эндогенного воспаления, индуцированного иммунным ответом.

#### 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. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.99–106. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-99-106>
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
3. 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.
4. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis // Front. Immunol. 2020. Vol.11. Article number:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>
5. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol.44, №5.

P.1319–1331. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.02164.x>

6. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol.116, №5. P.394–401. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.12.024>

7. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. Th17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. Vol.149, №2. P.467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>

8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)

9. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // *Журнал инфектологии.* 2015. Т.7, №4. С.10–22. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>

10. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity // *Front. Immunol.* 2014. Vol.5. Article number:570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>

11. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2004. Vol.4, №2. P.123–131. <https://doi.org/10.1007/s11882-004-0057-6>

12. Khantakova J.N., Sennikov S.V. T-helper cells flexibility: the possibility of reprogramming T cells fate // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1284178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1284178>

13. Милешина С.Е., Николин А.А., Козлов И.Г. Влияние коллагеновых матрикинов на функциональное состояние лейкоцитов человека // *Иммунология.* 2020. Т.41, №4. С.295–303. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-295-303>

14. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity // *Clin. Dev. Immunol.* 2013. Vol.2013. Article number:986789. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/986789>

15. Singh P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T.W., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol.13, №12. P.1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>

16. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F., Aono H., Ishihara K., Huseby E., Betz U.A.K., Murakami M., Hirano T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state // *Int. Immunol.* 2007. Vol.19, №6. P.695–702. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm045>

17. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И., Корнеев А.В., Туренко В.Н., Каганова М.М., Брылина В.Е., Никонова А.А., Козлов И.Б., Кофиади И.А., Сергеев И.В., Марерле А.В., Петухова О.А., Кудлай Д.А., Хайтов М.Р. Влияние локального подавления экспрессии гена Stat3 на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышцах // *Иммунология.* 2021. Т.42, №6. С.600–614. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>

18. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation // *Int. Immunol.* 2008. Vol.20, №11. P.1361–1368. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn106>

19. Chang Y., Al-Alwan L., Risse P.-A., Halayko A.J., Martin J.G., Bagloli C.J., Eidelman D.H., Hamid Q. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation // *FASEB J.* 2012. Vol.26, №12. P.5152–5160. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208033>

## REFERENCES

1. Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ischenko O.P. [Clinical and diagnostic features of mild asthma]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):99–106 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-99-106>

2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S., Khaitov R.M., Ilyina N.I., Kurba-cheva O.M., Astafieva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. [Bronchial asthma: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2022; 32(3):393–447 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>

3. Chuchalin A.G., editor. [Respiratory medicine: a manual (Vol. 2)]. Moscow: PulmoMedia; 2024 (in Russian).

4. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020; 11:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>

5. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(5):1319–1331. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.02164.x>

6. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116(5):394–401. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.12.024>

7. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. Th17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149(2):467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf)
9. Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Y.V. [Interferon- $\gamma$ : biological function and application for study of cellular immune response]. *Jurnal Infektologii = Journal of Infectology* 2015; 7(4):10–22 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>
10. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front. Immunol.* 2014; 5:570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>
11. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2004; 4(2):123–131. <https://doi.org/10.1007/s11882-004-0057-6>
12. Khantakova J.N., Sennikov S.V. T-helper cells flexibility: the possibility of reprogramming T cells fate. *Front. Immunol.* 2023; 14:1284178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1284178>
13. Mileshina S.E., Nikolin A.A., Kozlov I.G. [Influence of collagen matrikines on the functional state of human leukocytes]. *Immunologiya = Immunology* 2020; 41(4):295–303 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-295-303>
14. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013:986789. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/986789>
15. Singh P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T.W., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(12):1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>
16. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F., Aono H., Ishihara K., Huseby E., Betz U.A.K., Murakami M., Hirano T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state. *Int. Immunol.* 2007; 19(6):695–702. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm045>
17. Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Jumashev K.V., Vishniakova L.I., Barvinskaia E.D., Kovchina V.I., Korneev A.V., Turenko V.N., Kaganova M.M., Brylina V.E., Nikonova A.A., Kozlov I.B., Kofiadi I.A., Sergeev I.V., Maerle A.V., Petuhova O.A., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Effect of local suppression of Stat3 gene expression in a mouse model of pulmonary neutrophilic inflammation. *Immunologiya = Immunology* 2021; 42(6):600–614 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>
18. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *Int. Immunol.* 2008; 20(11):1361–1368. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn106>
19. Chang Y., Al-Alwan L., Risse P.-A., Halayko A.J., Martin J.G., Baglole C.J., Eidelman D.H., Hamid Q. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation. *FASEB J.* 2012; 26(12):5152–5160. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208033>

---

**Информация об авторах:**

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

**Алексей Борисович Пирогов**, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.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](mailto:jperelman@mail.ru)

**Author information:**

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

**Aleksey B. Pirogov**, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; email: [dncfpd@dncfpd.ru](mailto:dncfpd@dncfpd.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](mailto:jperelman@mail.ru)

---

Поступила 26.08.2025  
Принята к печати 29.12.2025

Received August 26, 2025  
Accepted December 29, 2025

УДК 616.248-07:[575.113.2+575.174.015.3]:613.84

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-86-95

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ВАРИАНТОВ *TAS2R31* С  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, КУРЕНИЕМ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ  
ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Рецепторы горького вкуса *TAS2R31* могут быть экспрессированы на респираторном эпителии, лейкоцитах, гладкой мускулатуре бронхов, и способны опосредовать релаксацию гладкомышечных клеток. Несмотря на это, данные о взаимосвязи однонуклеотидных вариантов (ОНВ) *TAS2R31* с бронхиальной астмой (БА), а также различными фенотипическими признаками заболевания в настоящее время отсутствуют. **Цель.** Проанализировать спектр ОНВ гена *TAS2R31* у больных БА и практически здоровых добровольцев и оценить их возможную связь с наличием заболевания, курением, показателями функции внешнего дыхания и уровнем контроля БА. **Материалы и методы.** В исследование были включены 119 больных персистирующей БА (основная группа, 40% мужчин,  $48,5 \pm 1,51$  лет) и 72 практически здоровых добровольца (контрольная группа, 58% мужчин,  $38,2 \pm 1,15$  лет). Поиск и генотипирование ОНВ *TAS2R31* выполняли в амплифицированном фрагменте гена длиной 839 пар нуклеотидов методом секвенирования по Сэнгеру. Функцию внешнего дыхания исследовали с помощью стандартной спирометрии, контроль БА определяли по вопроснику АСТ. **Результаты.** В совокупности среди лиц основной и контрольной группы были выявлены пять ОНВ: rs10845295 (p.Arg35Trp), rs12370363 (p.Ala141=), rs10743938 (p.Leu162Met), rs10845293 (p.Ala227Val) и rs10772423 (p.Val240Ile). На предмет взаимосвязи с БА тестировали rs12370363 и rs10743938, ассоциации с курением, контролем и вентиляционной функцией легких изучали для rs10845295, rs12370363 и rs10743938. ОНВ rs10743938 был значимо ассоциирован с наличием БА (ОШ 1,95 95%ДИ(1,11-3,43),  $p = 0,02$  в лог-аддитивной модели после коррекции на пол, возраст и статус курения). Этот же ОНВ был взаимосвязан с курением среди больных БА (ОШ 1,9 95%ДИ(1,02-3,75),  $p = 0,04$  в лог-аддитивной модели после коррекции на пол и возраст). Значимые ассоциации исследованных ОНВ с показателями вентиляционной функции легких и уровнем контроля заболевания отсутствовали. **Заключение.** В обследованных выборках спектр частых ОНВ в гене *TAS2R31* оказался относительно ограниченным и лишь частично соответствовал обширному перечню частых ОНВ в открытых каталогах генетических данных. Проведенное исследование выявило ассоциацию аллеля А по rs10743938 с БА и курением у больных лиц, что может указывать на потенциальную роль вариаций *TAS2R31* в формировании генетической предрасположенности к заболеванию и курению на фоне БА.

*Ключевые слова:* *TAS2R31*, астма, полиморфизм, секвенирование, курение, вентиляционная функция легких.

ASSOCIATION ANALYSIS OF *TAS2R31* SINGLE-NUCLEOTIDE VARIANTS WITH  
ASTHMA, SMOKING, CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE DISEASE

D.E.Naumov, O.O.Nekrasova, A.V.Konev, D.A.Gassan, E.G.Sheludko, J.M.Perelman

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

**SUMMARY. Introduction.** Bitter taste receptors *TAS2R31* can be expressed on respiratory epithelium, leukocytes, bronchial smooth muscles, and are capable of mediating relaxation of smooth muscle cells. Nevertheless, data on the re-

**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. 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denn1985@bk.ru

**Для цитирования:**

Наумов Д.Е., Некрасова О.О., Конев А.В., Гассан Д.А., Шелудько Е.Г., Перельман Ю.М. Анализ ассоциаций однонуклеотидных вариантов *TAS2R31* с бронхиальной астмой, курением и клинико-функциональными характеристиками заболевания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.86–95. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-86-95

**For citation:**

Naumov D.E., Nekrasova O.O., Konev A.V., Gassan D.A., Sheludko E.G., Perlman J.M. Association analysis of *TAS2R31* single-nucleotide variants with asthma, smoking, clinical and functional features of the disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):86–95 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-86-95

relationship of *TAS2R31* single nucleotide variants (SNVs) with asthma, as well as with various phenotypic features of the disease, are currently lacking. **Aim.** To analyze the spectrum of *TAS2R31* SNVs in patients with asthma and practically healthy volunteers and to evaluate their possible relationship with the presence of the disease, smoking, lung function parameters and the level of asthma control. **Materials and methods.** The study included 119 patients with persistent asthma (main group, 40% males,  $48.5 \pm 1.51$  years) and 72 practically healthy volunteers (control group, 58% males,  $38.2 \pm 1.15$  years). Detection and genotyping of *TAS2R31* SNVs were performed within the amplified 839 bp gene fragment by Sanger sequencing. Lung function was assessed by standard spirometry, and asthma control was determined using the ACT questionnaire. **Results.** In total, five SNVs were identified in the combined sample of patients and controls: rs10845295 (p.Arg35Trp), rs12370363 (p.Ala141=), rs10743938 (p.Leu162Met), rs10845293 (p.Ala227Val), and rs10772423 (p.Val240Ile). The association with asthma was tested for rs12370363 and rs10743938, whereas associations with smoking, asthma control and lung function were analyzed for rs10845295, rs12370363 and rs10743938. SNV rs10743938 was significantly associated with the presence of asthma (OR 1.95 95% CI (1.11-3.43),  $p = 0.02$  in the log-additive model after adjusting for gender, age, and smoking status). The same SNV was associated with smoking among asthma patients (OR 1.9 95% CI (1.02-3.75),  $p = 0.04$  in the log-additive model after adjusting for gender and age). No significant associations were found between the studied SNVs with lung function parameters or asthma control. **Conclusion.** In the examined samples, the spectrum of common *TAS2R31* SNVs was relatively limited and only partially overlapped with the extensive list of common variants reported in public genetic databases. The present study revealed an association of the rs10743938 A allele with asthma and smoking among asthma patients, suggesting a potential role for *TAS2R31* variations in the development of genetic predisposition to the disease and smoking in the presence of asthma.

*Key words:* *TAS2R31*, asthma, polymorphism, sequencing, smoking, ventilatory lung function.

Известно, что рецепторы горького вкуса (taste 2 receptors, *TAS2R*) могут экспрессироваться не только в полости рта, но и различных органах и тканях, в том числе, в респираторном тракте (эпителии дыхательных путей, гладкой мускулатуре, клетках иммунной системы), где выполняют функции, не связанные с вкусовым восприятием [1]. Замечено, что агонисты *TAS2R* обладают рядом полезных терапевтических эффектов в отношении бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Например, они могут вызывать бронходилатацию, снижать воспаление, ограничивать пролиферацию гладкомышечных клеток, улучшать мукоцилиарный клиренс [2].

Ген *TAS2R31* (также известный, как *TAS2R44* или *T2R53*) – один из наиболее экспрессированных в гладкомышечных клетках дыхательных путей человека (после *TAS2R10* и *TAS2R14*) среди всех представителей семейства генов, кодирующих рецепторы горького вкуса. При этом активация соответствующих рецепторов на гладкой мускулатуре приводит к развитию выраженной релаксации, интенсивность которой превышает расслабление, вызываемое агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов [3]. *TAS2R31* в умеренных количествах также обнаруживается в эпителии верхних дыхательных путей [4], где его функция остается неисследованной. Кроме того, растворимая форма *TAS2R31* была найдена в сыворотке крови, при этом уровень экспрессии белка был выше у больных неаллергической БА, по сравнению с аллергической формой заболевания. Также, более высокие уровни *TAS2R31* были характерны для больных со сниженной бронхиальной проходимостью, а при аллергической БА сочетались со сниженными концентрациями общего иммуноглобулина E, кортизола, фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , но более высоким содержанием базофилов в крови и повышенным числом макрофагов, нейтрофилов и бронхиального эпителия в мокроте [5].

*TAS2R31* расположен на коротком плече 12 хромосомы в кластере генов, включающем *TAS2R20*, *TAS2R38P* (псевдоген), *TAS2R43* и *TAS2R46*, а также ген слюнного гликопротеина *PRH1* и гибридный ген *PRH1-TAS2R14*. Несмотря на небольшую протяженность (1021 пара нуклеотидов (п.н.)), *TAS2R31*, согласно данным базы «1000 геномов» и других аналогичных баз, содержит более шестидесяти однонуклеотидных вариантов (ОНВ) с частотой минорного аллеля  $>0,05$  в европейской популяции. Таким образом, в теории, ОНВ встречаются, как минимум, каждые 17 пар нуклеотидов, что делает практически невозможным их генотипирование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в различных вариантах, поскольку средняя длина типичных праймеров (18–24 нуклеотида) и зондов (20–25 нуклеотидов и более) не позволяет разместить их в участках последовательности гена, не содержащих ОНВ.

Исследования ОНВ *TAS2R31* в литературе немногочисленны, а у больных БА полностью отсутствуют. Обнаружено, что два из трех исследованных ОНВ в гене *TAS2R31* (rs10772423 и rs10845293) могут влиять на восприятие горечи синтетического подсластителя – ацесульфамата калия [6]. Позже, для этих же двух ОНВ была показана значимая ассоциация с восприятием горечи хинина и вкуса грейпфрута [7], а также с чувствительностью к амарогентину и грошеймину [8]. Учитывая бронходилатирующие эффекты *TAS2R31* и его высокую экспрессию в гладкой мускулатуре дыхательных путей, перспективным представляется изучение роли полиморфизмов данного гена на предмет взаимосвязи с БА и функцией внешнего дыхания.

Таким образом, целью настоящего исследования было проанализировать спектр ОНВ гена *TAS2R31* у больных БА и практически здоровых добровольцев и оценить их возможную связь с наличием заболевания, курением, показателями функции внешнего дыхания и

уровнем контроля БА.

### 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».

В исследование были включены 119 больных персистирующей БА (основная группа, 40% мужчин, средний возраст  $48,5 \pm 1,51$  лет) и 72 практически здоровых добровольца (контрольная группа, 58% мужчин, средний возраст  $38,2 \pm 1,15$  лет), преимущественно проживающих в г. Благовещенске, а также других населенных пунктах юга Амурской области; группы значительно отличались по полу ( $p = 0,02$ ) и возрасту ( $p < 0,001$ ). В основной группе курили 34% обследованных, в контрольной – 19% ( $p = 0,03$ ). Контроль заболевания определяли с помощью вопросника Asthma Control Test (ACT), 67% обследованных имели неконтролируемое течение БА.

С целью оценки степени бронхиальной обструкции всем больным было выполнено спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария), при этом оценивали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, пиковую объемную скорость (ПОС), мгновенную объемную скорость на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>) и 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>), а также среднюю объемную скорость (СОС<sub>25-75</sub>). Обратимость бронхиальной обструкции (ΔОФВ<sub>1</sub>) определяли в тесте с ингаляцией 400 мкг сальбутамола. Медианные значения основных показателей вентиляционной функции легких среди больных БА составили: ОФВ<sub>1</sub> 80,0 (63,0; 95,0)%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ 69,1 (61,6; 77,8), ПОС 80,0 (62,0; 98,0)%, МОС<sub>50</sub> 51,0 (33,0; 65,0)%.

Учитывая предполагаемую многочисленность ОНВ, генотипирование проводили методом секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе «Нанофор-05» (ИАП РАН, Россия). Геномную ДНК выделяли из периферической венозной крови с использованием наборов «М-Сорб-Кровь» (Синтол, Россия) на аппарате Auto-Pure S32 (Allsheng, КНР). Концентрацию и чистоту полученной ДНК оценивали спектрофотометрически, измеряя поглощение на длинах волн 230 нм, 260 нм и 280 нм на аппарате Clariostar Plus (BMG Labtech, Германия); при этом соотношение A260/A280 составляло не менее 1,8, A260/A230 – не менее 2,0.

С целью дальнейшего секвенирования проводили амплификацию фрагмента гена *TAS2R31* длиной 839

п.н. с использованием высокоточной полимеразы «Фьюжн 2.0» с комплектным реакционным буфером (Биолабмикс, Россия) и праймеров: прямого – 5'-CAGTGTGGTAGTGGTTCTATTTGTTATT-3' и обратного – 5'-AAGTCTGCTTTAGCTTCTTGTTC-3' (по 0,2 мкМ каждого). Праймеры были подобраны вручную после картирования известных частых ОНВ на последовательность гена в программном обеспечении Vector NTI 11.5 (Invitrogen, США), и проанализированы на возможность формирования димеров и вторичных структур с помощью онлайн сервиса OligoAnalyzer (IDT, США), а также на специфичность отжига – с помощью Primer-BLAST (NCBI, США). Амплификацию выполняли на аппарате CFX96 Touch (Bio-Rad, США) в режиме: предварительная денатурация – 98°C/1,5 минуты, 35 циклов: денатурация – 98°C/10 секунд, отжиг – 68°C/10 секунд, элонгация – 72°C/30 секунд, финальная элонгация – 72°C/7,5 минут. Очистку амплифицированных фрагментов выполняли с использованием парамагнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США), добавляя частицы к образцу в соотношении 1:1, и дважды отмывая 80% этанолом.

Реакции секвенирования проводили в объеме 20 мкл с применением наборов GenSeq (Синтол, Россия) при четырёхкратном разведении реакционной смеси; в каждую реакцию добавляли прямой праймер (0,2 мкМ) и 100–150 нг очищенного ПЦР-продукта в соответствии с инструкцией производителя. Для очистки продуктов секвенирующей реакции применяли коммерческие наборы: SeqMag-200 (Синтол, Россия) и SQ-Magno-Clean (НПФ «Эпитоп», Россия).

Полученные хроматограммы анализировали в программном обеспечении Mutation Surveyor 5.1.2 (Soft-Genetics, США), выравнивая прочтения на референсную последовательность гена *TAS2R31* (NCBI RefSeq NC\_000012.12, сборка GRCh38.p14, координаты chr12:11030387–11031407). Все ОНВ, идентифицированные программным обеспечением, дополнительно верифицировали вручную путем ревизии исходных хроматограмм и обозначали в соответствии с рекомендациями Общества вариаций генома человека (Human Genome Variation Society, HGVS).

Основные статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные данные представлены в формате  $M \pm m$  – среднее арифметическое и его стандартная ошибка или  $Me (Q1; Q3)$  – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия t Стьюдента (для нормально распределенных переменных) либо критерия U Манна-Уитни (для переменных, распределение которых отличалось от нормального). Оценку ассоциаций генотипов и аллелей с качественными признаками проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона или критерия Фишера. Для тестирования ассоциаций в лог-аддитивной модели и коррекции на ковариаты исполь-

зовали биномиальную логистическую регрессию. Неравновесие по сцеплению между парами ОНВ оценивали с помощью коэффициента  $D'$ , предложенного Левонтином, и коэффициента корреляции  $r^2$  Пирсона. В качестве критического уровня значимости ( $p$ ) принимали значение 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Ассоциативный анализ ОНВ был осложнен систематическим различием в профиле качества хроматограмм в зависимости от используемого набора для очистки продуктов секвенирующей реакции. У образцов, очищенных с помощью набора SeqMag-200 (образцы больных БА), фрагмент, удовлетворяющий критериям качества, имел координаты GRCh38.p14 chr12:11030776-11031276, тогда как при использовании набора SQ-Magno-Clean (образцы контрольной

группы) приемлемое качество прочтений приходилось на интервал последовательности GRCh38.p14 chr12:11030586-11031227. В связи с этим ассоциативный анализ с наличием заболевания проводили только для ОНВ rs12370363 и rs10743938, находящихся в перекрывающемся участке, который демонстрировал устойчиво высокое качество прочтения во всех образцах.

В совокупности, в регионах с высоким качеством прочтения в образцах основной либо контрольной групп нами было идентифицировано пять ОНВ (табл. 1). Таким образом, данные о большом количестве частых ОНВ в гене не подтвердились. Необходимо отметить, что ОНВ rs10743938 является триаллельным, однако мы обнаружили редкий альтернативный аллель (G) только у одного обследованного и в дальнейшем исключили данный образец из анализа.

Таблица 1

### Характеристика ОНВ гена *TAS2R31*, обнаруженных в ходе секвенирования образцов больных БА и лиц группы контроля

Идентификационный номер ОНВ (rsID)	Нуклеотидная/аминокислотная замена	Частоты генотипов в референсной популяции (НаpMap EUR)	Полученные частоты генотипов (n)*	Соответствие равновесию Харди-Вайнберга (p-значение)
rs10845295	c.103C > T p.Arg35Trp	CC – 0,29 CT – 0,46 TT – 0,25	CC – 0,25 (29) CT – 0,46 (55) TT – 0,29 (34)	0,22
rs12370363	c.423T > C p.Ala141=	TT – 0,64 TC – 0,31 CC – 0,05	TT – 0,60 (112) TC – 0,36 (67) CC – 0,04 (9)	0,97
rs10743938	c.484T > A p.Leu162Met	TT – 0,03 TA – 0,31 AA – 0,66	TT – 0,05 (9) TA – 0,30 (55) AA – 0,65 (119)	0,73
rs10845293	c.680C > T p.Ala227Val	CC – 0,26 CT – 0,47 TT – 0,27	CC – 0,37 (24) CT – 0,52 (34) TT – 0,11 (7)	0,61
rs10772423	c.718G > A p.Val240Ile	GG – 0,29 GA – 0,46 AA – 0,25	GG – 0,29 (16) GA – 0,59 (33) AA – 0,12 (7)	0,29

Примечание: \* – частоты генотипов для ОНВ rs10845295 проанализированы только в основной группе, для ОНВ rs10845293 и rs10772423 – только в контрольной группе, для ОНВ rs12370363 и rs10743938 – как в основной, так и в контрольной группах.

Изучив неравновесие по сцеплению, мы обнаружили, что в основной группе три изученных ОНВ демонстрировали относительно высокие значения  $D'$  (0,54–0,77) при низких значениях  $r^2$  ( $\leq 0,17$ ), что указывало на редкую рекомбинацию между локусами при различающихся частотах аллелей. В контрольной группе для четырех ОНВ также отмечалось выраженное неравновесие по сцеплению ( $D'$  0,49–0,96), при этом только ОНВ rs10845293 и rs10772423 характеризовались высоким значением  $r^2$  (0,85), свидетельствующим о высокой степени корреляционной взаимосвязи между данными маркерами (рис. 1).

ОНВ rs10743938 был значимо ассоциирован с наличием БА: генотип AA чаще встречался среди лиц основной группы, тогда как генотипы TA и TT преобладали в группе контроля. Различия были значимы в общей, рецессивной и лог-аддитивной моделях, а также для аллелей (табл. 2). При анализе в лог-аддитивной модели значимость ассоциации данного ОНВ с заболеванием сохранялась после коррекции на пол, возраст и статус курения (отношение шансов (ОШ) 1,95 95% доверительный интервал (ДИ) (1,11–3,43),  $p = 0,02$ ).

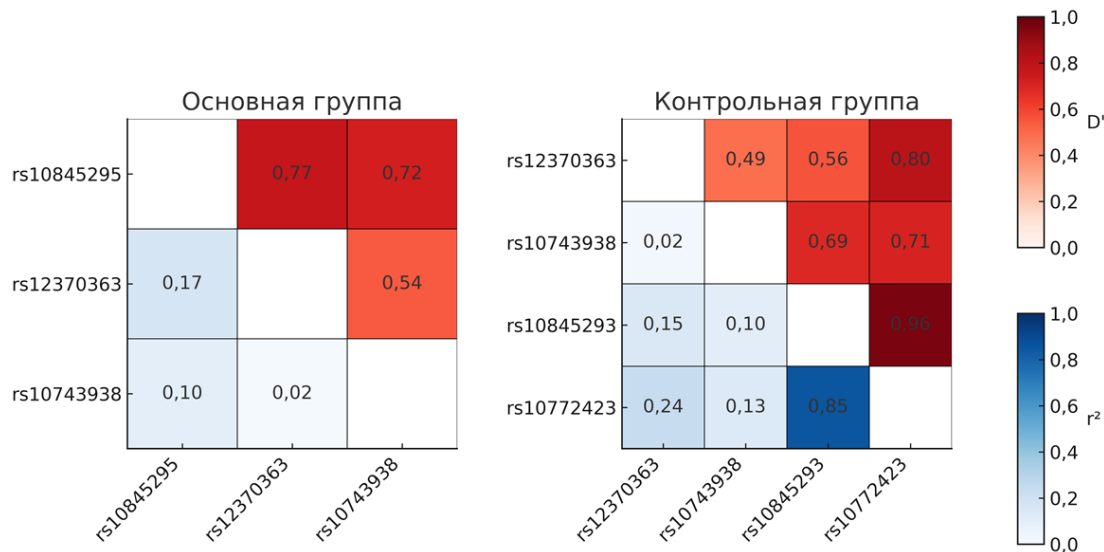


Рис. 1. Тепловая карта, демонстрирующая неравновесие по сцеплению (показатели  $D'$  и  $r^2$ ) между полиморфизмами гена *TAS2R31* в основной и контрольной группах.

Таблица 2

Сравнение частот генотипов и аллелей ОНВ *TAS2R31* rs10743938 у больных БА и лиц группы контроля

Модель наследования	Генотипы и аллели	Частоты в основной группе (n)	Частоты в контрольной группе (n)	Значимость различий (p-значение)
Общая	AA	0,74 (85)	0,50 (34)	0,005
	TA	0,23 (26)	0,43 (29)	
	TT	0,03 (4)	0,07 (5)	
Рецессивная	AA	0,74 (85)	0,50 (34)	0,001
	TA+TT	0,26 (30)	0,50 (34)	
Лог-аддитивная	AA	0,74 (85)	0,50 (34)	0,002
	TA	0,23 (26)	0,43 (29)	
	TT	0,03 (4)	0,07 (5)	
Аллельная	A	0,85 (196)	0,71 (97)	0,001
	T	0,15 (34)	0,29 (39)	

При этом для ОНВ rs12370363 частоты генотипов у больных основной и контрольной группы значимо не отличались (табл. 3).

По результатам проведенного анализа, ОНВ rs10845295, rs12370363 и rs10743938 не были ассоциированы с особенностями показателей вентиляционной функции легких у больных БА (табл. 4).

Таблица 3

Сравнение частот генотипов и аллелей ОНВ *TAS2R31* rs12370363 у больных БА и лиц группы контроля

Модель наследования	Генотипы и аллели	Частоты в основной группе (n)	Частоты в контрольной группе (n)	Значимость различий (p-значение)
Общая	TT	0,60 (70)	0,59 (42)	0,20
	TC	0,33 (39)	0,40 (28)	
	CC	0,07 (8)	0,01 (1)	

Таблица 4

Показатели вентиляционной функции легких у больных БА с различными генотипами по ОНВ *TAS2R31*

Показатель	rs10845295			Значимость различий (p-значение)
	CC (1)	CT (2)	TT (3)	
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	76,0 (59,0-92,0)	80,0 (63,0-96,0)	83,0 (68,0-97,0)	0,76 <sub>(1-2)</sub> ; 0,26 <sub>(1-3)</sub> ; 0,43 <sub>(2-3)</sub>
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	69,0 (64,8-78,1)	70,5 (60,3-78,1)	70,8 (61,8-77,7)	0,62 <sub>(1-2)</sub> ; 0,92 <sub>(1-3)</sub> ; 0,56 <sub>(2-3)</sub>
СОС <sub>25-75</sub> , % должн.	45,0 (31,0-60,0)	48,0 (28,0-67,0)	48,0 (35,0-64,0)	0,95 <sub>(1-2)</sub> ; 0,61 <sub>(1-3)</sub> ; 0,64 <sub>(2-3)</sub>
ΔОФВ <sub>1</sub> , %	8,0 (1,0-19,0)	9,5 (4,0-19,0)	7,0 (3,0-19,0)	0,59 <sub>(1-2)</sub> ; 0,98 <sub>(1-3)</sub> ; 0,63 <sub>(2-3)</sub>
	rs12370363			
	TT (1)	TC (2)	CC (3)	
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	81,5 (66,0-97,0)	75,0 (55,0-95,0)	83,0 (72,0-87,0)	0,32 <sub>(1-2)</sub> ; 0,98 <sub>(1-3)</sub> ; 0,48 <sub>(2-3)</sub>
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	69,1 (61,6-77,6)	72,6 (60,5-78,5)	68,7 (63,3-76,1)	0,87 <sub>(1-2)</sub> ; 0,94 <sub>(1-3)</sub> ; 0,86 <sub>(2-3)</sub>
СОС <sub>25-75</sub> , % должн.	45,0 (34,0-62,0)	48,0 (24,0-69,0)	48,0 (36,5-52,5)	0,92 <sub>(1-2)</sub> ; 0,92 <sub>(1-3)</sub> ; 0,94 <sub>(2-3)</sub>
ΔОФВ <sub>1</sub> , %	7,0 (3,0-16,0)	10,0 (5,0-20,0)	14,0 (2,0-24,5)	0,33 <sub>(1-2)</sub> ; 0,50 <sub>(1-3)</sub> ; 0,83 <sub>(2-3)</sub>
	rs10743938			
	TT (1)	TA (2)	AA (3)	
ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	74,5 (61,5-83,0)	87,0 (67,0-94,0)	77,0 (62,0-96,0)	0,46 <sub>(1-2)</sub> ; 0,60 <sub>(1-3)</sub> ; 0,65 <sub>(2-3)</sub>
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	66,9 (59,7-73,2)	74,4 (62,9-80,7)	68,5 (61,5-75,2)	0,30 <sub>(1-2)</sub> ; 0,68 <sub>(1-3)</sub> ; 0,10 <sub>(2-3)</sub>
СОС <sub>25-75</sub> , % должн.	44,0 (30,5-57,5)	54,5 (34,0-69,0)	44,0 (30,0-60,0)	0,54 <sub>(1-2)</sub> ; 0,86 <sub>(1-3)</sub> ; 0,24 <sub>(2-3)</sub>
ΔОФВ <sub>1</sub> , %	10,5 (3,0-22,5)	7,0 (4,0-11,0)	9,0 (4,0-19,0)	0,68 <sub>(1-2)</sub> ; 0,88 <sub>(1-3)</sub> ; 0,53 <sub>(2-3)</sub>

Примечание: значимость различий указана для попарного сравнения носителей различных генотипов (1-2, 1-3 и 2-3); 1, 2 и 3 – порядковые номера генотипов, между которыми проводится сравнение.

Аналогичным образом, для всех трёх ОНВ статистически значимых различий уровня контроля БА между носителями различных генотипов не выявлено (табл. 5).

Таблица 5

Показатели контроля БА (в баллах АСТ) у больных с различными генотипами по ОНВ *TAS2R31*

rs10845295			Значимость различий (p-значение) *
CC (1)	CT (2)	TT (3)	
17,0 (13,0-22,0)	15,0 (11,0-20,0)	16,5 (12,0-21,0)	0,13 <sub>(1-2)</sub> ; 0,38 <sub>(1-3)</sub> ; 0,47 <sub>(2-3)</sub>
rs12370363			
TT (1)	TC (2)	CC (3)	
16,0 (11,0-21,0)	16,0 (12,0-21,0)	15,5 (11,5-19,5)	0,70 <sub>(1-2)</sub> ; 0,68 <sub>(1-3)</sub> ; 0,86 <sub>(2-3)</sub>
rs10743938			
TT (1)	TA (2)	AA (3)	
17,5 (9,0-24,5)	15,0 (12,0-17,0)	17,0 (11,0-21,0)	0,84 <sub>(1-2)</sub> ; 0,77 <sub>(1-3)</sub> ; 0,72 <sub>(2-3)</sub>

Примечание: значимость различий указана для попарного сравнения носителей различных генотипов (1-2, 1-3 и 2-3); 1, 2 и 3 – порядковые номера генотипов, между которыми проводится сравнение.

Дополнительно, мы провели корреляционный анализ ОНВ с индексом пачка-лет среди больных БА, который позволил установить значимую взаимосвязь

ОНВ rs10743938 с данным показателем ( $\rho = 0,21$ ,  $p = 0,03$ ). Таким образом, большее число аллелей А в генотипе по ОНВ rs10743938 сопровождалось более вы-

соким значением пачка-лет. При этом ОНВ rs10845295 и rs12370363 не продемонстрировали значимых корреляций ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,74$  и  $p = -0,01$ ,  $p = 0,90$  соответственно). В рецессивной модели носители генотипа AA по rs10743938 чаще встречались среди куривших больных, по сравнению с не курившими (76,5% против 59,8%,  $p = 0,03$ ), а также среди больных с индексом пачка-лет  $\geq 10$ , по сравнению с теми, у кого данный индекс составлял  $< 10$  (88,9% против 67,9%,  $p = 0,03$ ). При анализе в лог-аддитивной модели ассоциация ОНВ rs10743938 с курением не зависела от пола и возраста (ОШ 1,9 95%ДИ(1,02-3,75),  $p = 0,04$  и ОШ 3,5 95%ДИ(1,03-12,19),  $p = 0,04$  при использовании в качестве зависимой переменной курения с любым стажем и курения с градацией  $\geq 10$  и  $< 10$  пачка-лет соответственно).

В ходе настоящего исследования мы показали, что в изученном фрагменте гена и в обследованной выборке *TAS2R31* не демонстрировал признаков гипервариабельности: число обнаруженных ОНВ оказалось ограниченным и не соответствовало данным о крайне высокой плотности полиморфизмов в референсных популяциях. Ранее, N.Roudnitzky et al. также исследовали *TAS2R31* методом секвенирования по Сэнгеру и выявили только 8 распространенных ОНВ: rs10845295 (p.Arg35Trp), rs12370363 (p.Ala141Ala), rs10743938 (p.Leu162Val/Leu162Met), rs10845294 (p.Gln217Glu), rs10845293 (p.Ala227Val), rs10772423 (p.Val240Ile), rs116737741 (p.Ser248Ser) и rs12318612 (p.Pro276Arg) [8]. При этом у обследованных нами лиц rs10845294 (p.Gln217Glu) отсутствовал, а rs116737741 (p.Ser248Ser) и rs12318612 (p.Pro276Arg) не были включены в анализируемый участок гена.

Среди двух ОНВ, для которых был проведен ассоциативный анализ с наличием БА, статистически значимая взаимосвязь с заболеванием была обнаружена для rs10743938. Дополнительно, среди больных БА, этот же ОНВ показал взаимосвязь с курением, не зависящую от пола и возраста. При этом, как с БА, так и с курением был ассоциирован один и тот же частый генотип – AA. Нам не удалось обнаружить исследований, изучавших роль rs10743938 в формировании каких-либо фенотипических признаков. Известно, что данный миссенс-вариант локализуется во второй внеклеточной петле рецептора (ECL2) между четвертым и пятым трансмембранными доменами и, согласно результатам биоинформатического анализа с помощью сервисов PolyPhen-2 и PredictSNP2, прогнозирующих функциональную значимость аминокислотных замен, характеризуется как доброкачественный, то есть, с высокой вероятностью не приводящий к грубому нарушению функции рецептора. Несмотря на то, что rs10743938 расположен в центре консенсусного мотива N-гликозилирования Asn-X-Ser [9], маловероятно, что данный ОНВ приводит к нарушению гликозилирования, поскольку замена Leu на Met не приводит к изменению мотива. Тем не менее, ECL2 является важным

доменом TAS2R и участвует в формировании входа к связывающему карману рецептора [10, 11], что не позволяет полностью исключить возможность более тонкого функционального влияния rs10743938, не выявляемого известными *in silico* подходами. В качестве гипотезы можно предположить, что аллель А, по сравнению с аллелем Т, может быть ассоциирован со сниженной функциональной активностью рецептора, что, с одной стороны, может влиять на сенсорное восприятие компонентов табачного дыма и курительное поведение, а с другой – модифицировать эффекты рецептора, связанные с модуляцией воспалительных реакций и тонуса гладкой мускулатуры бронхов. Альтернативным объяснением обнаруженных ассоциаций может быть сцепленное состояние rs10743938 с другим, до настоящего времени не идентифицированным функционально значимым ОНВ в *TAS2R31* или соседних генах.

Ограничением проведенного исследования можно считать небольшой размер выборки больных БА и лиц контрольной группы. Тем не менее, необходимо учитывать, что работа носит пилотный характер и была направлена не только на поиск ассоциаций ОНВ *TAS2R31* с заболеванием и сопутствующими фенотипическими характеристиками, но, прежде всего, на верификацию частоты встречаемости различных аллельных вариантов, учитывая информацию о большой плотности ОНВ в данном гене. Ещё одним ограничением является то, что нам не удалось проанализировать взаимосвязь с развитием БА и характеристиками заболевания для всех генотипированных ОНВ. Это было обусловлено различным влиянием использованных способов очистки продуктов секвенирующей реакции на профиль качества хроматограмм: для части образцов высокое качество прочтений достигалось преимущественно в 5'-области, для других – в 3'-области, что снижало сопоставимость данных в отдельных позициях. Основываясь на полученном опыте, при планировании секвенирования мы рекомендуем, с одной стороны, использовать единый способ очистки продуктов секвенирования для всех образцов, а с другой – заранее подбирать и тестировать набор для очистки с учетом требуемого качества прочтений в нужном участке ампликона, чтобы обеспечить сопоставимое покрытие целевого региона у всех участников исследования.

### Выводы

Проведенное пилотное исследование показало, что, по крайней мере, в обследованной выборке больных БА и практически здоровых добровольцев спектр ОНВ в гене *TAS2R31* оказался более ограниченным, чем можно было бы ожидать, исходя из данных открытых референсных популяционных баз. Это наблюдение подчеркивает необходимость прямой валидации информации о вариабельности кандидатных генов в конкретных популяциях, полученной с использованием разных методологических подходов.

Согласно полученным нами результатам, ОНВ rs10743938 может являться маркером, ассоциированным с БА, вне зависимости от пола, возраста и статуса курения, а также с курением у больных БА, после коррекции на пол и возраст обследованных пациентов. Вместе с тем, мы не выявили взаимосвязи с показателями вентиляционной функции легких и контролем заболевания ни для одного из проанализированных ОНВ.

Перспективным направлением дальнейших исследований представляется валидация выявленных ассоциаций в независимых выборках большей численности, а также более тщательное секвенирование *TAS2R31* и его фланкирующих регуляторных участков для выявления дополнительных частых ОНВ. Это позволит идентифицировать дополнительные частые ОНВ и гаплотипы, а также уточнить, вызваны ли обнаруженные в настоящей работе эффекты непосредственно rs10743938 или же они являются следствием его сцепления с другими функционально значимыми

вариантами. Кроме того, представляется необходимым проведение функциональной характеристики *TAS2R31*, экспрессированных на эпителии дыхательных путей и лейкоцитах, что будет способствовать более глубокому пониманию потенциальной роли данных рецепторов для патогенеза БА.

#### **Конфликт интересов**

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

#### **Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

#### **Источники финансирования**

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

#### **Funding Sources**

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. Tuzim K., Korolczuk A. An update on extra-oral bitter taste receptors // *J. Transl. Med.* 2021. Vol.19, Iss.1. Article number: 440. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03067-y>. Erratum in: *J. Transl. Med.* 2021. Vol. 19, Iss.1. Article number: 478. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03137-1>
2. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics // *Front. Physiol.* 2019. Vol.10. Article number: 884. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00884>
3. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction // *Nat. Med.* 2010. Vol.16, Iss.11. P.1299–1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>
4. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Афанасьева Е.Ю., Конев А.В., Перельман Ю.М. Анализ экспрессии рецепторов горького вкуса *TAS2R* в назальном эпителии больных бронхиальной астмой методом секвенирования нового поколения // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2025. Вып.95. С.8–17. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-95-8-17>
5. Минеев В.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Эктопические вкусовые рецепторы *TAS2R31* в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2021. №1. С.68–71. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-68-71>
6. Allen A.L., McGeary J.E., Knopik V.S., Hayes J.E. Bitterness of the non-nutritive sweetener acesulfame potassium varies with polymorphisms in *TAS2R9* and *TAS2R31* // *Chem. Senses.* 2013. Vol.38, Iss.5. P.379–389. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt017>
7. Hayes J.E., Feeney E.L., Nolden A.A., McGeary J.E. Quinine bitterness and grapefruit liking associate with allelic variants in *TAS2R31* // *Chem. Senses.* 2015. Vol.40, Iss.6. P.437–443. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv027>
8. Roudnitzky N., Behrens M., Engel A., Kohl S., Thalmann S., Hübner S., Lossow K., Wooding S.P., Meyerhof W. Receptor polymorphism and genomic structure interact to shape bitter taste perception // *PLoS Genet.* 2015. Vol.11, Iss.9. Article number: e1005530. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005530>
9. Kasturi L., Eshleman J.R., Wunner W.H., Shakin-Eshleman S.H. The hydroxy amino acid in an Asn-X-Ser/Thr sequon can influence N-linked core glycosylation efficiency and the level of expression of a cell surface glycoprotein // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol.270, Iss.24. P.14756–14761. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.24.14756>
10. Avlani V.A., Gregory K.J., Morton C.J., Parker M.W., Sexton P.M., Christopoulos A. Critical role for the second extracellular loop in the binding of both orthosteric and allosteric G protein-coupled receptor ligands // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol.282, Iss.35. P.25677–25686. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702311200>
11. Behrens M., Ziegler F. Structure-function analyses of human bitter taste receptors—where do we stand? // *Molecules.* 2020. Vol.25, Iss.19. Article number: 4423. <https://doi.org/10.3390/molecules25194423>

### REFERENCES

1. Tuzim K., Korolczuk A. An update on extra-oral bitter taste receptors. *J. Transl. Med.* 2021; 19(1):440. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03067-y>. Erratum in: *J. Transl. Med.* 2021; 19(1):478. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03137-1>

2. Nayak A.P., Shah S.D., Michael J.V., Deshpande D.A. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. *Front. Physiol.* 2019; 10:884. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00884>
3. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16(11):1299–1304. <https://doi.org/10.1038/nm.2237>
4. Naumov D.E., Gassan D.A., Kotova O.O., Sheludko E.G., Afanas'eva E.Yu., Konev A.V., Perelman J.M. Analysis of TAS2R bitter taste receptors expression in the nasal epithelium of asthma patients by next generation sequencing. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2025; (95):8–17. (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2025-95-8-17>
5. Mineev V.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Ectopic taste buds TAS2R31 in blood serum in different types of bronchial asthma. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal = Pacific Medical Journal* 2021; (1):68–71. (in Russian) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-68-71>
6. Allen A.L., McGeary J.E., Knopik V.S., Hayes J.E. Bitterness of the non-nutritive sweetener acesulfame potassium varies with polymorphisms in TAS2R9 and TAS2R31. *Chem. Senses* 2013; 38(5):379–389. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt017>
7. Hayes J.E., Feeney E.L., Nolden A.A., McGeary J.E. Quinine bitterness and grapefruit liking associate with allelic variants in TAS2R31. *Chem. Senses* 2015; 40(6):437–443. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjv027>
8. Roudnitzky N., Behrens M., Engel A., Kohl S., Thalmann S., Hübner S., Lossow K., Wooding S.P., Meyerhof W. Receptor polymorphism and genomic structure interact to shape bitter taste perception. *PLoS Genet.* 2015; 11(9):e1005530. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005530>
9. Kasturi L., Eshleman J.R., Wunner W.H., Shakin-Eshleman S.H. The hydroxy amino acid in an Asn-X-Ser/Thr sequon can influence N-linked core glycosylation efficiency and the level of expression of a cell surface glycoprotein. *J. Biol. Chem.* 1995; 270(24):14756–14761. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.24.14756>
10. Avlani V.A., Gregory K.J., Morton C.J., Parker M.W., Sexton P.M., Christopoulos A. Critical role for the second extracellular loop in the binding of both orthosteric and allosteric G protein-coupled receptor ligands. *J. Biol. Chem.* 2007; 282(35):25677–25686. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702311200>
11. Behrens M., Ziegler F. Structure-function analyses of human bitter taste receptors-where do we stand? *Molecules* 2020; 25(19):4423. <https://doi.org/10.3390/molecules25194423>

**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

**Конеv Андрей Викторович**, 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

**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

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

**Author information:**

**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

**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

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

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

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

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

---

*Поступила 10.10.2025  
Принята к печати 11.12.2025*

*Received October 10, 2025  
Accepted December 11, 2025*

---

УДК 616-005.8-036.11:616-053.84(001.18)]«COVID-19»616-005.8-0.36.11

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-96-101

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С COVID-19

А.С.Шульга<sup>1,2</sup>

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** У пациентов молодого возраста отмечается высокий риск кардиоваскулярных осложнений, ассоциированных с COVID-19, включая острый инфаркт миокарда (ОИМ). Своевременное его выявление остаётся клинической проблемой, требующей разработки новых прогностических моделей, основанных на патогенетически значимых биомаркерах. **Цель.** Разработать прогностическую модель риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с подтверждённым COVID-19 на основе оценки экспрессии лиганда, индуцирующего апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TRAIL), и трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFβ1). **Материалы и методы.** В исследование включены 52 пациента со среднетяжёлым течением COVID-19, распределённые на две группы: основную (n = 28) – с развившимся в период госпитализации ОИМ и группу сравнения (n = 24) – без признаков данного осложнения. Всем пациентам в первые 72 часа госпитализации проводили забор периферической крови. Методом проточной цитофлуориметрии на цитофлуориметре BD FACS Canto II (США) определяли уровень экспрессии TRAIL (с использованием APC-меченых моноклональных антител) и TGFβ1 (с использованием PE-меченых моноклональных антител) на моноцитах периферической крови. **Результаты.** У пациентов основной группы уровень экспрессии TRAIL (58,7[52,1;64,3]%) и TGFβ1 (17,8[15,2;21,4]%) был достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения, где значения составили 14,2[10,8;18,6]% и 4,5[3,1;6,2]% соответственно (p < 0,001). На основе дискриминантного анализа была разработана математическая модель расчета прогностического индекса (ПИ) ОИМ:  $PI = -13,197 + 0,355 \times TRAIL + 0,276 \times TGF\beta1$ , граничное значение которого составляет 12,90. При ПИ ≥ 12,90 прогнозируется высокий риск ОИМ; при ПИ < 12,90 – риск развития ОИМ низкий. **Заключение.** Разработанная прогностическая модель, основанная на определении уровня экспрессии TRAIL и TGFβ1 на моноцитах периферической крови, является высокоинформативным методом оценки риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с COVID-19. Применение данного алгоритма открывает возможности для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на минимизацию фатальных сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза заболевания.

*Ключевые слова:* острый инфаркт миокарда, COVID-19, пациенты молодого возраста, TRAIL, TGFβ1.

## PREDICTION OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION RISK IN YOUNG PATIENTS WITH COVID-19

A.S. Shulga<sup>1,2</sup>

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

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

### Контактная информация

Андрей Сергеевич Шульга, врач сердечно-сосудистый хирург Клиники кардиохирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: mig2994@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Andrey S. Shulga, MD, Cardiovascular Surgeon of Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy, 95 Gorky Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: mig2994@mail.ru

### Для цитирования:

Шульга А.С. Прогнозирование риска развития острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.96–101. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-96-101

### For citation:

Shulga A.S. Prediction of acute myocardial infarction risk in young patients with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):96–101 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-96-101

**SUMMARY. Introduction.** COVID-19 is associated with a high risk of cardiovascular complications, including acute myocardial infarction (AMI), even in young patients who may exhibit minimal traditional risk factors. Timely identification of individuals at high risk for AMI remains a clinical challenge, necessitating the development of novel prognostic models based on pathophysiologically relevant biomarkers. **Aim.** To develop a prognostic model for AMI risk in young patients with confirmed COVID-19 based on the expression levels of TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and transforming growth factor beta 1 (TGFβ1). **Materials and methods.** The study included 52 patients with moderate COVID-19, divided into two groups: the main group (n = 28) with AMI developed during hospitalization, and the comparison group (n = 24) without AMI. Peripheral blood samples were collected within the first 72 hours of admission. TRAIL (using APC-conjugated monoclonal antibodies) and TGFβ1 (using PE-conjugated monoclonal antibodies) expression on peripheral blood monocytes was assessed by flow cytometry on a BD FACS Canto II (USA). **Results.** In the main group, TRAIL expression (58.7% [52.1; 64.3]) and TGFβ1 expression (17.8% [15.2; 21.4]) were significantly higher than in the comparison group (14.2% [10.8; 18.6] and 4.5% [3.1; 6.2], respectively; p < 0.001). Using discriminant analysis, a mathematical prognostic index (PI) for AMI was developed:  $PI = -13.197 + 0.355 \times TRAIL + 0.276 \times TGF\beta1$ . A cutoff value of 12.90 was established:  $PI \geq 12.90$  indicates high risk of AMI;  $PI < 12.90$  indicates low risk of AMI. **Conclusion.** The proposed prognostic model based on TRAIL and TGFβ1 expression levels on peripheral blood monocytes is a highly informative tool for assessing AMI risk in young patients with COVID-19. Implementation of this algorithm enables early initiation of preventive and therapeutic interventions aimed at reducing fatal cardiovascular complications and improving clinical outcomes.

*Key words:* acute myocardial infarction, COVID-19, young patients, TRAIL, TGFβ1.

Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 является одной из ключевых причин летальности и инвалидизации среди пациентов разного возраста. Особенно тревожным является развитие острого инфаркта миокарда (ОИМ) у лиц молодого возраста (18–45 лет), у которых отсутствуют или выражены слабо традиционные кардиоваскулярные факторы риска. По данным российского регистра «АКТИВ» у 31,8% пациентов, перенёвших COVID-19, в постгоспитальном периоде летальные исходы были обусловлены острым коронарным синдромом, инсультом или острой сердечной недостаточностью [1]. Это указывает на ведущую роль специфических патогенетических механизмов, связанных с вирус-индуцированным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, коагулопатией и апоптозом кардиомиоцитов [2–4]. В этом контексте особое значение приобретают провоспалительные и профибротические медиаторы, в частности лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухоли (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), и трансформирующий фактор роста бета-1 (transforming growth factor beta-1, TGFβ1). TRAIL, экспрессируемый моноцитами и Т-клетками, при гиперактивации способен вызывать апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток через рецепторы DR4/DR5 [5]. Хотя TRAIL традиционно рассматривается как противовирусный и противоопухолевый фактор, его избыточная экспрессия при гипервоспалении («цитокиновом шторме»), характерном для тяжёлого течения COVID-19, становится повреждающим фактором [6, 7]. Снижение сывороточного уровня TRAIL ассоциировано с повышенным риском атеросклероза и ОИМ [8], однако при вирусных инфекциях его экспрессия в иммунных клетках может быть повышена [5]. TGFβ1, в свою очередь, представляет собой многофункциональный цитокин, участвующий в ремоделировании миокарда, фиброзе и стабилизации тромбов [9, 10]. При COVID-19 его повышенная активность

в отсроченной фазе болезни связана с формированием постинфекционного миокардиального фиброза и нарушением сократимости [11]. Кроме того, TGFβ1 подавляет фибринолиз, создавая предпосылки для коронарного тромбоза на фоне уже повреждённого эндотелия [10]. Традиционные биомаркеры, такие как тропонины, повышаются только после начала некроза миокарда, что ограничивает их прогностическую ценность [3]. В этих условиях разработка интегральной прогностической модели, основанной на патогенетически значимых клеточных маркерах, представляет собой актуальную задачу современной кардиологии [12–14]. Целью настоящего исследования явилась разработка прогностической модели риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с подтверждённым COVID-19 на основе оценки уровня экспрессии TRAIL и TGFβ1 на моноцитах периферической крови.

#### Материалы и методы исследования

Набор материала проводился в 2023–2024 гг. в инфекционном отделении Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». В исследование были включены 52 пациента в возрасте 18–45 лет с лабораторно (методом полимеразной цепной реакции, ПЦР) подтверждённым среднетяжёлым течением COVID-19 (внебольничная пневмония, насыщение крови кислородом по пульсоксиметрии  $\geq 93\%$ , степень поражения лёгких по компьютерной томографии 1–2), госпитализированные в первые 5 суток от начала симптомов.

Критериями исключения являлись: ишемическая болезнь сердца (ИБС), ранее перенесённый ОИМ, стентирование коронарных артерий, хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), онкологические заболевания, инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а также отказ

от участия в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России (протокол № 5 от 20.10.2021). Все участники подписали информированное согласие.

В процессе исследования были сформированы две группы: основная – пациенты с COVID-19, у которых в течение госпитализации развился ОИМ ( $n = 28$ ); группа сравнения – пациенты с COVID-19 без ОИМ ( $n = 24$ ). Группы были сопоставимы по возрасту (36,4[31,2;41,6] года), полу, индексу массы тела и степени тяжести COVID-19 при поступлении.

Забор венозной крови осуществляли утром натощак в течение первых 72 часов после госпитализации в вакуумные пробирки с антикоагулянтом этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Мононуклеарные клетки выделяли методом градиентной центрифугации с использованием среды Ficoll-Paque (плотность 1,077 г/мл; Cytiva, Швеция). Экспрессию TRAIL и TGFβ1 на моноцитах оценивали методом проточной цитофлуориметрии на цитометре BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США) с использованием моноклональных антител, меченных флюорохромами: анти-TRAIL – аллофикоцианином (APC), анти-TGFβ1 – фикоэритрином (PE) (BioLegend, США). Анализ данных проводили с применением программного обеспечения BD FACSDiva™ v8.0 (Becton Dickinson, США).

Результаты исследования подвергались статистической обработке с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки гипотезы о принадлежности наблюдаемой выборки нормальному закону использовали методы Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены как Me[Q1;Q3] (Me – медиана, Q1 – верхний квартиль, Q3 – нижний квартиль), категориальные данные – в виде процентов. При парном сравнении количественных данных в независимых группах с отличным от нормального распределения использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для анализа выбранных оценочных критериев определялась дискриминантная функция, обладающая вероятностью различий не менее 95%, для чего выводилось дискриминантное уравнение. Для оценки качества построенной прогностической модели был использован ROC-анализ, в ходе которого определяли площадь под кривой ROC AUC (*area under curve*), а также проводили расчет чувствительности и специфичности. Вероятность (шанс) наличия анализируемых факторов у пациентов была оценена с помощью статистических показателей: отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). За статистически значимые принимались различия и корреляции при величине достигнутого уровня значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования были определены статистически значимые количественные изменения исследуемых показателей. У пациентов основной группы уровень экспрессии TRAIL (58,7[52,1;64,3]%) и TGFβ1 (17,8[15,2;21,4]%) был достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения, где значения составили 14,2[10,8;18,6]% и 4,5[3,1;6,2]% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные позволили подтвердить гипотезу о том, что уровень экспрессии TRAIL и TGFβ1 на моноцитах периферической крови является значимым предиктором риска развития ОИМ у молодых пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. С целью оценки прогностической значимости изученных маркеров была разработана математическая модель прогнозирования риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с COVID-19. Прогностический индекс (ПИ) рассчитывался по формуле:

$$\text{ПИ} = -13,197 + 0,355 \times \text{TRAIL} + 0,276 \times \text{TGF}\beta 1,$$

где TRAIL и TGFβ1 – уровень экспрессии соответствующих маркеров на моноцитах (%). Пороговое значение (*cut-off*) ПИ составило 12,90. При ПИ  $\geq 12,90$  прогнозируется высокий риск развития ОИМ у пациентов с COVID-19; при ПИ  $< 12,90$  – риск развития ОИМ низкий.

Для оценки операционных характеристик модели был применен ROC-анализ (рис.).

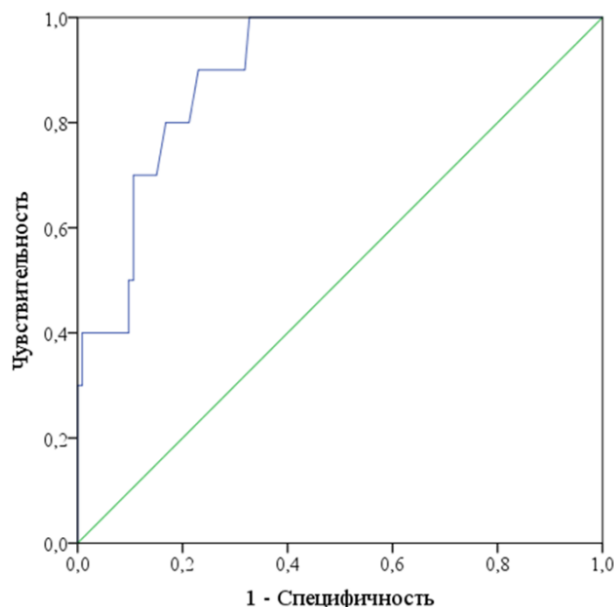


Рис. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза ОИМ у пациентов молодого возраста с COVID-19.

Эффективность прогностической модели оценивалась по площади под ROC-кривой (AUC). AUC составила 0,899 (95% ДИ: 0,824 – 0,972), что соответствует отличному качеству прогностической модели. Чувствительность модели составила 89,3%, специфич-

ность – 91,7%, общая точность – 89,5%. Полученные статистические характеристики свидетельствовали о высокой прогностической эффективности разработанного способа своевременного выявления риска кардиоваскулярных осложнений, ассоциированных с COVID-19.

Апробация разработанной модели проводилась на выборке из 24 пациентов. Правильный прогноз был получен в 21 случае, что обеспечило общую точность классификации на уровне 87,5%. Высокий риск развития заболевания (ПИ  $\geq 12,90$ ) был предсказан у 18 пациентов с развившимся ОИМ. У 6 пациентов значения ПИ были ниже порогового уровня (ПИ  $< 12,90$ ), что соответствовало отсутствию развития ОИМ в данной группе.

Для иллюстрации клинической применимости разработанного алгоритма ниже представлены два случая из исследуемой когорты, демонстрирующие соответствие прогноза фактическому исходу.

Клинический пример 1. Пациент Ч., 44 года, был госпитализирован в инфекционное отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» с лабораторно подтверждённым (методом ПЦР) среднетяжёлым течением COVID-19. В анамнезе сердечно-сосудистые заболевания отсутствовали. Спустя 24 часа после госпитализации был определён уровень экспрессии маркеров на моноцитах: TRAIL – 60,10%, TGF $\beta$ 1 – 18,62%. Расчёт прогностического индекса: ПИ =  $-13,197 + 0,355 \times 60,10 + 0,276 \times 18,62$  составил 13,28. Полученное значение превысило порог отсечения (12,90), что указывало на высокий риск развития ОИМ. На 5-е сутки стационарного лечения у пациента развился первичный заднебоковой инфаркт миокарда левого желудочка (с подъёмом сегмента ST, без формирования зубца Q). Таким образом, фактический исход полностью совпал с прогнозом.

Клинический пример 2. Пациент М., 38 лет, госпитализирован с аналогичным диагнозом (COVID-19, среднетяжёлое течение). Сопутствующей сердечно-сосудистой патологии не выявлено. Результаты исследования экспрессии маркеров через 24 часа после поступления составили: TRAIL – 13,49%, TGF $\beta$ 1 – 4,00%. Прогностический индекс составил: ПИ =  $-13,197 + 0,355 \times 13,49 + 0,276 \times 4,0$  составил (-7,30).

Значение ПИ существенно ниже порогового уровня (12,90), что позволило прогнозировать низкий риск развития осложнений. За весь период наблюдения в стационаре признаков развития ОИМ у пациента зафиксировано не было. Клиническое наблюдение подтвердило прогностическую значимость модели.

Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили целесообразность сочетанного определения уровней экспрессии TRAIL и TGF $\beta$ 1 на моноцитах периферической крови для прогнозирования ОИМ у молодых людей со среднетяжёлым течением COVID-19.

Патогенетическое обоснование эффективности данной модели заключается в том, что повышенная экспрессия исследуемых маркеров отражает активацию двух критических звеньев: апоптоза кардиомиоцитов и формирование прокоагулянтного фенотипа моноцитов [5, 10]. Если TRAIL инициирует каспаз-зависимый апоптоз, то TGF $\beta$ 1 способствует стабилизации тромбов и фибротическим изменениям миокарда [9–11]. Следовательно, интегральная оценка экспрессии этих цитокинов (в рамках разработанного прогностического индекса) позволяет значимо повысить точность прогноза по сравнению с монопараметрическим анализом.

#### Заключение

Разработанная прогностическая модель, основанная на определении уровня экспрессии TRAIL и TGF $\beta$ 1 на моноцитах периферической крови, является высокоинформативным методом оценки риска развития ОИМ у пациентов молодого возраста с COVID-19. Применение данного алгоритма открывает возможности для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на минимизацию фатальных сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза заболевания.

#### Конфликт интересов

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

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

#### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### Funding Sources

This study was not sponsored

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шульга А.С., Андриевская И.А., Меньшикова И.Г., Заболотских Т.В. Анализ данных лабораторных и функциональных исследований у пациентов молодого возраста с COVID-19 и сердечно-сосудистыми нарушениями // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.93. С.60–71. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-60-71>
2. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Der Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 Pandemic // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol.75, Iss.18. P.2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
3. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C.

Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol.5, Iss.7. P.802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

4. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T. Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm.* 2020. Vol.17, №9. P.1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>

5. Nakajima H., Yanase N., Oshima K., Sasame A., Hara T., Fukazawa S., Takata R., Hata K., Mukai K., Yamashina A., Mizuguchi J. Enhanced expression of the apoptosis inducing ligand TRAIL in mononuclear cells after myocardial infarction // *Jpn. Heart J.* 2003. Vol.44, №6. P.833–844. <https://doi.org/10.1536/jhj.44.833>

6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* 2020. Vol.395, Iss.10229. P.1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

7. Chen X.Y., Yan B.X., Man X.Y. TNF $\alpha$  inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal necrolysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020. Vol.14. Article number:1753466620926800. <https://doi.org/10.1177/1753466620926800>

8. Mori K., Ikari Y., Jono S., Shioi A., Ishimura E., Emoto M., Inaba M., Hara K., Nishizawa Y. Association of serum TRAIL level with coronary artery disease // *Thromb. Res.* 2010. Vol.125, №4. P.322–325. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.11.024>

9. Kakareko K., Rydzewska-Rosolowska A., Zbroch E., Hryszko T. TRAIL and cardiovascular disease – a risk factor or risk marker: a systematic review // *J. Clin. Med.* 2021. Vol.10, №6. P.1252. <https://doi.org/10.3390/jcm10061252>

10. Bujak M., Frangogiannis N.G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling // *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol.74, №2. P.184–195. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.002>

11. Saifi M.A., Bansod S., Godugu C. COVID-19 and fibrosis: mechanisms, clinical relevance, and future perspectives // *Drug Discov. Today.* 2022. Vol.27, №11. Article number:103345. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103345>

12. Yan W., Wen S., Wang L., Duan Q., Ding L. Comparison of cytokine expressions in acute myocardial infarction and stable angina stages of coronary artery disease // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol.8, №10. P.18082–18089.

13. del Rosario Espinoza Mora M., Böhm M., Link A. The Th17/Treg imbalance in patients with cardiogenic shock // *Clin. Res. Cardiol.* 2014. Vol.103, №4. P.301–313. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0656-0>

14. Brunton-O'Sullivan M.M., Holley A.S., Hally K.E., Kristono G.A., Harding S.A., Larsen P.D. A combined biomarker approach for characterising extracellular matrix profiles in acute myocardial infarction // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, №1. Article number:12705. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92108-z>

## REFERENCES

1. Shulga A.S., Andrievskaya I.A., Menshikova I.G., Zabolotskikh T.V. [Analysis of laboratory and instrumental data in young patients with COVID-19 and cardiovascular disorders]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:60–71 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-60-71>

2. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Der Nigoghossian C., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(18):2352–2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>

3. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., Gong W., Liu X., Liang J., Zhao Q., Huang H., Yang B., Huang C. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7):802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

4. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y., Cooper L.T.Jr., Chahal C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17(9):1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>

5. Nakajima H., Yanase N., Oshima K., Sasame A., Hara T., Fukazawa S., Takata R., Hata K., Mukai K., Yamashina A., Mizuguchi J. Enhanced expression of the apoptosis inducing ligand TRAIL in mononuclear cells after myocardial infarction. *Jpn. Heart. J.* 2003; 44(6):833–844. <https://doi.org/10.1536/jhj.44.833>

6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

7. Chen X.Y., Yan B.X., Man X.Y. TNF $\alpha$  inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal necrolysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020; 14:1753466620926800. <https://doi.org/10.1177/1753466620926800>

8. Mori K., Ikari Y., Jono S., Shioi A., Ishimura E., Emoto M., Inaba M., Hara K., Nishizawa Y. Association of serum TRAIL level with coronary artery disease. *Thromb. Res.* 2010; 125(4):322–325. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.11.024>

9. Kakareko K., Rydzewska-Rosolowska A., Zbroch E., Hryszko T. TRAIL and cardiovascular disease – a risk factor

- or risk marker: a systematic review. *J. Clin. Med.* 2021; 10(6):1252. <https://doi.org/10.3390/jcm10061252>
10. Bujak M., Frangogiannis N.G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovasc. Res.* 2007; 74(2):184–195. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.002>
11. Saifi M.A., Bansod S., Godugu C. COVID-19 and fibrosis: mechanisms, clinical relevance, and future perspectives. *Drug Discov. Today* 2022; 27(11):103345. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103345>
12. Yan W., Wen S., Wang L., Duan Q., Ding L. Comparison of cytokine expressions in acute myocardial infarction and stable angina stages of coronary artery disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(10):18082–18089.
13. del Rosario Espinoza Mora M., Böhm M., Link A. The Th17/Treg imbalance in patients with cardiogenic shock. *Clin. Res. Cardiol.* 2014; 103(4):301–313. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0656-0>
14. Brunton-O'Sullivan M.M., Holley A.S., Hally K.E., Kristono G.A., Harding S.A., Larsen P.D. A combined biomarker approach for characterising extracellular matrix profiles in acute myocardial infarction. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):12705. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92108-z>

---

**Информация об авторах:**

**Андрей Сергеевич Шульга**, врач сердечно-сосудистый хирург, Клиника кардиохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; соискатель ученой степени кандидата наук, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: mig2994@mail.ru

**Author information:**

**Andrey S. Shulga**, MD, Cardiovascular Surgeon of Cardiac Surgery Clinic, Amur State Medical Academy; PhD Candidate, 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: mig2994@mail.ru

---

Поступила 14.01.2026  
Принята к печати 02.03.2026

Received January 14, 2026  
Accepted March 02, 2026

---

УДК 616.24-002:579.842.16:616-037

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-102-110

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ В ПРОГНОЗЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ  
СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ,  
ВЫЗВАННОЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

В.С.Боровицкий<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное казённое учреждение «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», 125130, Москва, ул. Нарвская, 15а, стр. 1

<sup>2</sup>Кировское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кирово-Чепецкая центральная районная больница», 613040, Кировская область, г. Кирово-Чепецк, ул. Созонтова, 3

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Определить диагностическую значимость лабораторных показателей общего анализа крови в прогнозе длительности стационарного лечения при внебольничной пневмонии (ВП), вызванной *Klebsiella pneumoniae*. **Материалы и методы.** Дизайн исследования: одноцентровое сплошное ретроспективное исследование по типу серии случаев; объекты исследования: 52 пациента (все ВИЧ-отрицательные), 55,8% (29/52) мужского и 44,2% (23/52) женского пола с диагнозом ВП, вызванной *K. pneumoniae*; продолжительность исследования: с 2016 по 2022 год; первичная конечная точка исследования: выздоровление и выписка больного из стационара; описание методов: анализ парных таблиц сопряжённости с помощью критерия Пирсона ( $\chi^2$ ), (без поправки Йэйтса на непрерывность), логистическая регрессия (простая и множественная). **Результаты.** Точки отсечения (статистически значимые пороговые значения) вероятности стационарного лечения более 10 дней при ВП, вызванной *K. pneumoniae*, составляли: для содержания лимфоцитов –  $2,01 \cdot 10^9/\text{л}$ , для содержания моноцитов –  $0,68 \cdot 10^9/\text{л}$  (при их снижении ниже данных значений риск увеличивался), для СОЭ – 52 мм/час (риск возрастал при увеличении значения параметра). **Заключение.** Прогноз длительности госпитализации более 10 дней при лечении ВП, вызванной *K. pneumoniae*, можно с высокой степенью вероятности определять с помощью трёх лабораторных показателей общего анализа крови или их сочетания (содержание лимфоцитов, моноцитов и СОЭ).

Ключевые слова: *Klebsiella pneumoniae*, лимфоциты, моноциты, СОЭ, прогноз, логистическая регрессия.

LABORATORY BLOOD PARAMETERS AS PREDICTORS OF DURATION OF  
INPATIENT TREATMENT FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA CAUSED BY  
*KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

V.S.Borovitsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Institution "Research Institute of the Federal Penitentiary Service", building 1, 15a Narvskaya Str., Moscow, 125130, Russian Federation

<sup>2</sup>Kirov Regional State Budgetary Healthcare Institution "Kirovo-Chepetsk Central District Hospital", 3 Sozontova Str., Kirov Region, Kirovo-Chepetsk, 613040, Russian Federation

**SUMMARY. Aim.** To determine the diagnostic significance of laboratory blood parameters in predicting the duration of inpatient treatment for community-acquired pneumonia (CAP) caused by *Klebsiella pneumoniae*. **Materials and methods.** Study design: single-center, continuous, retrospective case series study; study subjects: 52 patients (all HIV-negative), 55.8% (29/52) male and 44.2% (23/52) female, diagnosed with CAP caused by *K. pneumoniae*; study duration: from 2016 to 2022; primary endpoint: recovery and discharge of the patient from hospital; Description of methods: analysis of paired contingency tables – Pearson's criteria ( $\chi^2$ ), (without Yates's correction for continuity) for  $df = 1$ , logistic regression

Контактная информация

Владислав Семенович Боровицкий, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, Федеральное казённое учреждение «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», 125130, Россия, г. Москва, ул. Нарвская, 15а, стр. 1. E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Vladislav S. Borovitsky, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Federal State Institution "Research Institute of the Federal Penitentiary Service", building 1, 15a Narvskaya Str., Moscow, 125130, Russian Federation. E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Для цитирования:

Боровицкий В.С. Лабораторные показатели крови в прогнозе длительности стационарного лечения при внебольничной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae* // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.102–110. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-102-110

For citation:

Borovitsky V.S. Laboratory blood parameters as predictors of duration of inpatient treatment for community-acquired pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):102–110 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-102-110

(simple and multiple). **Results.** Statistically significant threshold values predictive of hospitalization exceeding 10 days were identified as follows: lymphocyte count  $\leq 2.01 \times 10^9/L$ , monocyte count  $\leq 0.68 \times 10^9/L$  (lower values associated with increased risk), and erythrocyte sedimentation rate (ESR)  $\geq 52$  mm/h (higher values associated with increased risk). **Conclusion.** The prognosis for the duration of hospitalization longer than 10 days during treatment for CAP caused by *K. pneumoniae* can be determined with a high degree of probability using three laboratory parameters of a complete blood count or a combination of them (lymphocyte, monocyte, and ESR levels).

*Key words:* *Klebsiella pneumoniae*, lymphocytes, monocytes, erythrocyte sedimentation rate (ESR), prognosis, logistic regression.

*Klebsiella pneumoniae* является грамотрицательной и неподвижной бактерией, принадлежащей к семейству *Enterobacteriaceae*. Впервые описана Карлом Фридендером в 1882 г. как бактерия, выделенная из легких пациентов, умерших от пневмонии. *K. pneumoniae* повсеместно встречается в воде, почве, у людей и животных и может колонизировать объекты, связанные с различными лечебными учреждениями [1, 2]. В последние десятилетия *K. pneumoniae* вызывает все большую озабоченность во всем мире, в основном из-за увеличения лекарственной устойчивости к антибактериальным препаратам [3–6]. Вызывает тревогу, что доля устойчивых к карбапенемам *K. pneumoniae* достигает уровня более 30,0%, по данным исследований, среди всех выделенных изолятов *K. pneumoniae*. Это создало огромные проблемы в клинической практике, поэтому Всемирная организация здравоохранения при составлении списка наиболее важных эндемичных патогенов на глобальном уровне, для которых срочно требуются новые методы лечения, классифицировала устойчивые к карбапенемам энтеробактерии как критически приоритетный организм [7].

К сожалению, в современных работах посвящённых изучению заболеваний, вызванных *K. pneumoniae*, в основном делается акцент на микробиологические и эпидемиологические проблемы, совершенно упуская клинико-лабораторные аспекты вопроса [8–12]. Цель исследования – определить диагностическую значимость лабораторных показателей крови в прогнозе длительности стационарного лечения при внебольничной пневмонии (ВП), вызванной *K. pneumoniae*.

#### Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое сплошное ретроспективное исследование (тип – серия случаев). В исследование были включены 52 пациента (все ВИЧ-отрицательные), 55,8% (29/52) мужского и 44,2% (23/52) женского пола, находившиеся с 2016 по 2022 год на лечении в дневном стационарном (поликлинике), терапевтическом, инфекционном отделениях с диагнозом ВП в Кировском областном государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Кирово-Чепецкая центральная районная больница». У всех пациентов при микробиологическом исследовании мокроты была обнаружена *K. pneumoniae*. Пациентам проводились: сбор анамнеза (обращалось внимание на начало развития заболевания), общее клиническое обследование (преобладающие симптомы и

синдромы) при поступлении в стационар, рентгенологические и лабораторные исследования. Диагноз ВП устанавливался на основании общепринятых критериев диагностики заболевания [13]. Формулировка диагнозов соответствовала Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10, 1992 г.). Исследование было сплошное, поэтому критерии исключения не рассматривались. Все пациенты до госпитализации в стационар лечились только симптоматическими средствами без использования антибактериальных препаратов. Заключение этического комитета не требовалось, ввиду того что ретроспективный анализ проводился на основании данных медицинской документации, существовавшей до этапа инициации исследования, следовательно, какая-либо возможность идентификации испытуемых была исключена.

Данные анализировались в статистическом программном комплексе Medcalc версия 19.2, 2017 г. (MedCalc Software Ltd, Бельгия) с помощью пакета прикладных программ OpenEpi версия 2.3, 2009 г. (Centers for Disease Control and Prevention, США). Для уточнения взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков с использованием анализа парных таблиц сопряжённости вычислялся критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) без поправки Йейтса на непрерывность для числа степеней свободы  $df = 1$ . Критерий Манна-Уитни (двусторонняя гипотеза распределения данных) использовался для определения статистически значимого различия положения медианы двух независимых выборок. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством качественных признаков использовалась модель логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента. Всего было получено 19 уравнений логистической регрессии, из которых проводился отбор уравнений, имеющих наибольшее значение уровня значимости для площади под кривой ROC (Receiver Operator Characteristic) AUC (AUC – Area Under Curve). Использовалось понятие – «шанс», то есть вероятность того, что событие произойдёт по сравнению с вероятностью, что оно не произойдёт; а также «отношение шансов» (ОШ) – частное от деления одного значения шансов на другое, чувстви-

тельность – вероятность получения положительного результата у субъекта исследования. Специфичность – вероятность получения отрицательного результата у субъекта исследования. Вычислялся индекс Юдена – разница между долей истинно положительных результатов и долей ложноположительных результатов, точка отсечения значения лабораторного показателя с наибольшей чувствительностью и специфичностью, а также процент правильно классифицированных больных по каждому лабораторному признаку в отдельности [14, 15]. Предположение о нормальности было отклонено практически для всех показателей. Данные представлены в виде относительной доли (%) и абсолютных значений, а также – медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей – (Me; 25-75%). В таблице 3 – с

представление результатов моделирования в виде значений ОШ и 95%-х доверительных интервалов (95% ДИ) для факторов, рассматриваемых как потенциально значимые относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска/антириска. Критическое значение уровня статистической значимости (P) при проверке нулевых гипотез принималось равной 0,05.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности лечения в стационаре: 1-я группа (n = 25) – более 10 дней, 2-я (n = 27) – 10 и менее дней. Характеристика групп по возрасту представлена в таблице 1. Наибольшее число больных было в возрасте 30–39 лет – 23%, это наиболее трудоспособный возраст, и пятая часть (21%) – в возрасте 50–59 лет.

Таблица 1

Распределение больных в наблюдаемых группах по возрасту

Группы	Средний возраст, Me (25–75%)	Возраст, годы, % (абс.)						
		< 20 лет	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	> 70
1-я (n = 25)	53 (34-68)	4% (1)	12% (3)	24% (6)	-	20% (5)	24% (6)	16% (4)
2-я (n = 27)	51 (35-69)	4% (1)	7% (2)	22% (6)	7% (2)	22% (6)	12% (3)	26% (7)
всего (n = 52)	52 (35-68)	4% (2)	10% (5)	23% (12)	4% (2)	21% (11)	17% (9)	21% (11)
$\chi^2$ ; p для df = 1	318,5; 0,728	0,003; 0,477	0,315; 0,287	0,023; 0,440	-	0,038; 0,422	1,507; 0,110	0,767; 0,191

Социальная характеристика пациентов, включенных в исследование, отображена в таблице 2. Стати-

стически значимого различия по всем социальным признакам в сравниваемых группах не было выявлено.

Таблица 2

Социальная характеристика пациентов, включенных в исследование

Признаки		Группы, % (абс.)			$\chi^2$ ; p
		1-я (n = 25)	2-я (n = 27)	всего (n = 52)	
житель города		76% (19)	85% (23)	81% (42)	0,692; 0,406
житель сельской местности		24% (6)	15% (4)	19% (10)	0,692; 0,406
образование	отсутствует, начальное или неполное среднее	4% (1)	4% (1)	4% (2)	0,003; 0,478
	среднее или средне-специальное	88% (22)	89% (24)	88% (46)	0,010; 0,460
	высшее (полное и незаконченное)	8% (2)	7% (2)	8% (4)	0,006; 0,468
инвалидность		12% (3)	7% (2)	10% (5)	0,309; 0,578
пенсионер		36% (9)	37% (10)	37% (19)	0,006; 0,939
курение		57% (13)	39% (9)	48% (22)	1,364; 0,243
злоупотребление алкоголем		24% (6)	-	12% (6)	-
употребление наркотиков		4% (1)	-	2% (1)	-

**Результаты исследования и их обсуждение**

Результаты исследования параметров клинического

анализа крови представлены для большей наглядности в виде таблицы 3 и рисунков 1–4.

Таблица 3

Значения лабораторных показателей пациентов, включенных в исследование

Показатель	ОШ (95%ДИ)	ROC (AUC) ± Se <sup>a</sup> (95%ДИ)	P	Индекс Юдена	точка отсечения	SE	SP	%*
гематокрит (%)	0,97 (0,88-1,07)	0,523 ± 0,087 (0,374-0,669)	0,795	0,177	≤32,2	21,7	96,0	52,1
гемоглобин (г/л)	0,98 (0,95-1,02)	0,572 ± 0,082 (0,427-0,708)	0,382	0,215	≤123	40,0	81,5	50,0%
эритроциты (10 <sup>12</sup> /л)	0,83 (0,32-2,15)	0,510 ± 0,086 (0,365-0,654)	0,903	0,212	>3,7	75,0	3,9	56,0%
показатель анизоцитоза эритроцитов (%)	1,03 (0,81-1,30)	0,503 ± 0,096 (0,340-0,664)	0,979	0,200	≤12,1	25,0	95,0	55,0%
среднее содержание гемоглобина в эритроците (пг)	0,94 (0,74-1,21)	0,526 ± 0,095 (0,362-0,686)	0,783	0,200	≤30,7	80,0	40,0	55,0%
средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/л)	0,98 (0,96-1,008)	0,613 ± 0,092 (0,446-0,762)	0,224	0,300	≤339,2	75,0	55,0	62,5%
средний объём эритроцита (фл)	1,04 (0,94-1,15)	0,543 ± 0,096 (0,378-0,701)	0,657	0,250	>81,8	90,0	35,0	47,5%
тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,998 (0,99-1,003)	0,553 ± 0,084 (0,406-0,694)	0,527	0,208	≤286	70,8	50,0	48,0%
средний объём тромбоцита (фл)	1,38 (0,84-2,26)	0,610 ± 0,093 (0,443-0,760)	0,235	0,300	>10,8	40,0	90,0	55,0%
лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,99 (0,87-1,14)	0,657 ± 0,081 (0,512-0,783)	0,053	0,430	≤8,46	80,0	63,0	51,9%
нейтрофилы (10 <sup>9</sup> /л)	1,03 (0,87-1,21)	0,670 ± 0,092 (0,508-0,807)	0,063	0,476	≤5,21	76,2	71,4	42,9%
сегментоядерные нейтрофилы (%)	1,006 (0,97-1,05)	0,509 ± 0,090 (0,354-0,663)	0,918	0,162	>71,8	30,4	85,7	50,0%
эозинофилы (10 <sup>9</sup> /л)	0,09 (0,002-3,5)	0,561 ± 0,096 (0,400-0,714)	0,523	0,238	≤0,06	9,52	66,7	61,9%
эозинофилы (%)	0,96 (0,72-1,29)	0,540 ± 0,085 (0,393-0,682)	0,635	0,321	>0,7	91,3	40,7	54,0%
лимфоциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,54 (0,27-1,07)	0,670 ± 0,084 (0,510-0,806)	<b>0,043</b>	0,307	≤2,01	54,6	76,2	65,1%
лимфоциты (%)	0,99 (0,96-1,04)	0,503 ± 0,085 (0,358-0,648)	0,970	0,101	≤20,4	43,5	66,7	54,0%
моноциты (10 <sup>9</sup> /л)	0,70 (0,19-2,66)	0,692 ± 0,086 (0,532-0,823)	<b>0,026</b>	0,490	≤0,68	72,7	76,2	53,5%
моноциты (%)	0,94 (0,77-1,14)	0,516 ± 0,088 (0,372-0,658)	0,854	0,213	≤11,8	75,0	3,7	56,9%
СОЭ (мм/час)	1,03 (1,003-1,06)	0,667 ± 0,079 (0,521-0,793)	<b>0,036</b>	0,405	>52	52,0	88,5	60,8%

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – биномиальный точный доверительный интервал, ROC – площадь под кривой, <sup>a</sup> – по Делонг и др. [16], Se – среднеквадратическая ошибка, \* – правильно классифицированных по каждому признаку отдельно, SE – чувствительность, SP – специфичность.

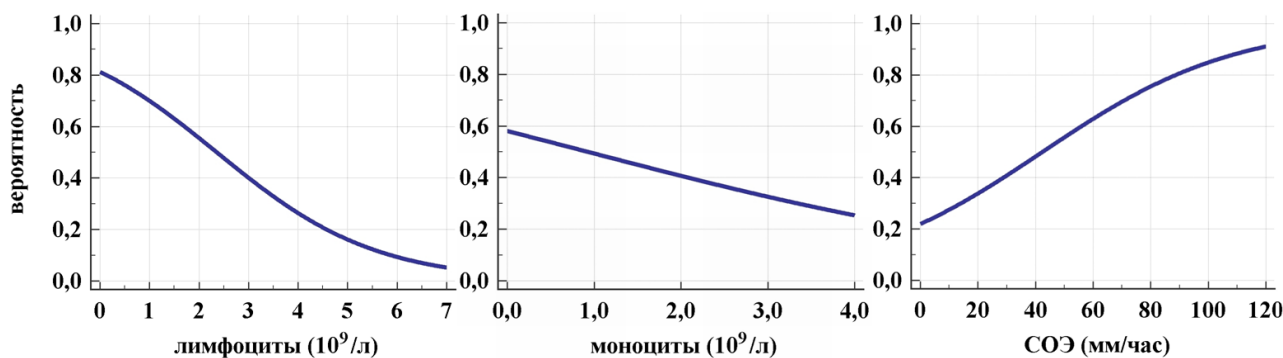


Рис. 1. Вероятность длительности стационарного лечения (ось Y) пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, более 10 дней по значениям лабораторных показателей крови (ось X) независимо от остальных параметров.

Вероятность стационарного лечения более 10 дней ВП, вызванной *K. pneumoniae*, в зависимости от значения лабораторного показателя крови была выражена в виде графика (рис. 1). Для показателей «содержание лимфоцитов» и «содержание моноцитов» – в виде нис-

ходящей кривой, для «СОЭ» (скорость оседания эритроцитов) – восходящей. Статистическую значимость выявленных предикторов подтверждали данные, представленные на рисунке 2.

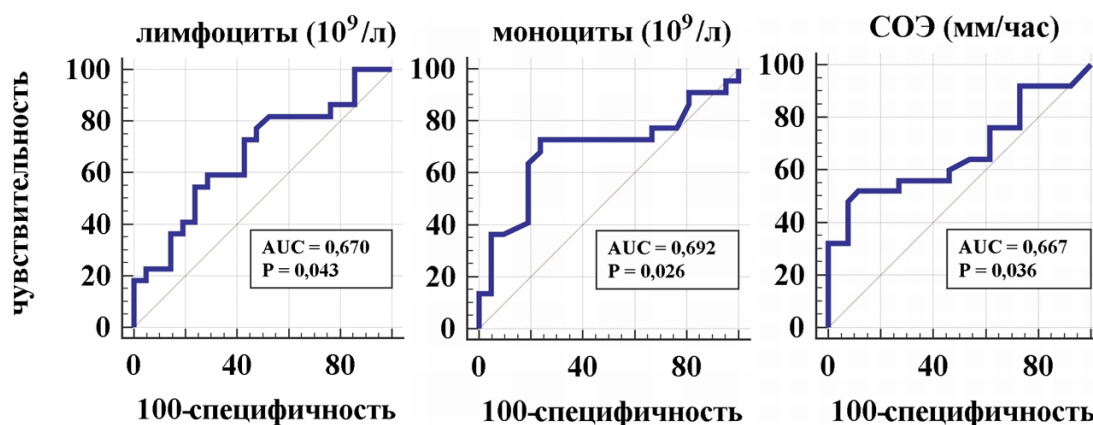


Рис. 2. ROC-кривые, доказывающие диагностическую значимость лабораторных показателей периферической крови («содержание лимфоцитов», «содержание моноцитов», «СОЭ») для прогнозирования длительности стационарного лечения пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae* ( $P < 0,05$ ).

Точки отсечения значений лабораторных показателей крови наглядно позволяют увидеть границу значения лабораторных показателей периферической крови при снижении которых (для числа лимфоцитов и мо-

ноцитов) (или повышении (для СОЭ)) длительность стационарного лечения ВП, вызванной *K. pneumoniae*, более 10 дней повышается с наибольшей чувствительностью и специфичностью (рис. 3).

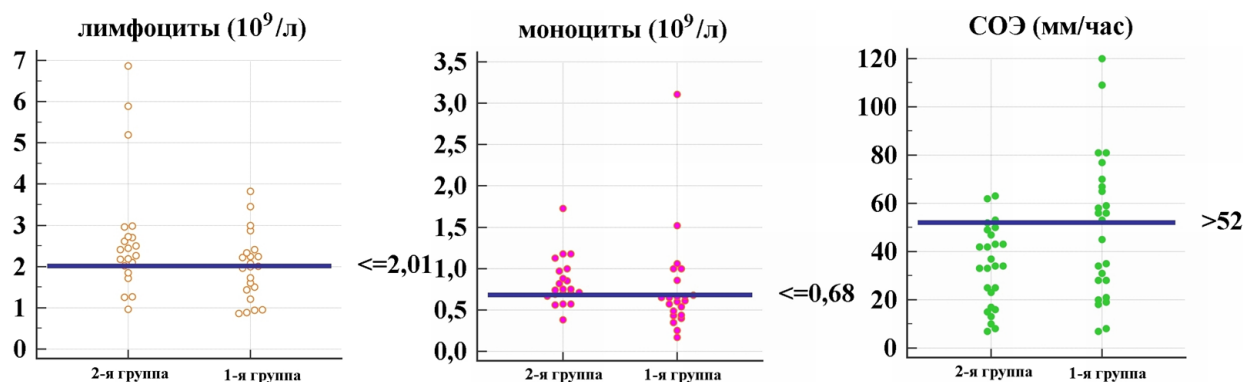


Рис. 3. Точки отсечения лабораторных показателей периферической крови («содержание лимфоцитов», «содержание моноцитов», «СОЭ») для длительности стационарного лечения пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, более 10 дней с наибольшим значением чувствительности и специфичности.

В соответствии с нашими расчётами, использование сочетания всех трех выявленных лабораторных показателей периферической крови: содержание лимфоцитов, содержание моноцитов и СОЭ, при поступлении больного в стационар, может дать правильный прогноз с высокой вероятностью (чувствительность – 68%, специфичность – 75%). Это является хорошим показателем для предложенной комбинации (рис. 4).

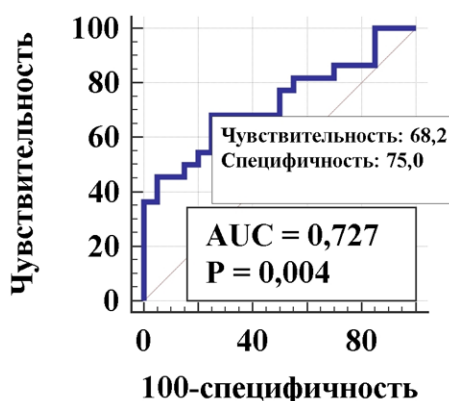


Рис. 4. Площадь под кривой ROC (AUC) при сочетании лимфоцитов ( $10^9/\text{л}$ ), моноцитов ( $10^9/\text{л}$ ), СОЭ (мм/час) для длительности стационарного лечения пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной *K. pneumoniae*, более 10 дней с наибольшим значением чувствительности и специфичности.

Согласно нашим вычислениям, при увеличении числа лимфоцитов ( $10^9/\text{л}$ ) на  $1 \cdot 10^9/\text{л}$  отношение шансов длительности стационарного лечения более 10 дней при лечении ВП, вызванной *K. pneumoniae*, увеличивалось в 0,54 раза. Независимо от этого параметра, при изменении числа моноцитов ( $10^9/\text{л}$ ) на  $1 \cdot 10^9/\text{л}$  ОШ пребывания больного в стационаре более 10 дней повышалось в 0,7 раз; при росте СОЭ (на 1 мм/час) – в 1,03 раза, при условии сохранения постоянного уровня других лабораторных показателей (табл. 3). Число больных, которое успешно классифицировано по данной модели – 69,05%, площадь под кривой ROC (AUC) = 0,727 (Se – 0,0785, 95% ДИ 0,568–0,853) (рис. 4).

Таким образом, для прогнозирования длительности стационарного лечения ВП, вызванной *K. pneumoniae*, более 10 дней (для каждого из признаков в отдельности) чувствительность показателя «содержание лимфоцитов ( $10^9/\text{л}$ )» составляло 54,6%, специфичность – 76,2%; «содержания моноцитов ( $10^9/\text{л}$ )» – 72,7% и 76,2%; «СОЭ (мм/час)» – 52,0% и 88,5% соответственно. Сочетание же трех данных лабораторных показателей (для выявления увеличенного срока стационарного лечения более 10 дней): числа лимфоцитов ( $10^9/\text{л}$ ), моноцитов ( $10^9/\text{л}$ ) и СОЭ (мм/час) давало: чувствительность – 68,18% при 75,0% специфичности и ОШ – 99,2 (95% ДИ 2,96–3327,8) (рис. 4).

Для расчёта прогноза стационарного лечения ВП,

вызванной *K. pneumoniae*, более 10 дней были установлены статистически значимые пороговые значения вероятности. Точка отсечения для числа лимфоцитов составила  $2,01 \cdot 10^9/\text{л}$ , для числа моноцитов –  $0,68 \cdot 10^9/\text{л}$ . Иными словами, при изменении этого параметра ниже порогового значения увеличивалась вероятность более длительного лечения. Точка отсечения для СОЭ составила 52 мм/час, то есть при увеличении скорости выше этого числа вероятность госпитализации более 10 дней возрастала.

Конечно, существует множество биомаркеров, имеющих важное значение при ВП. Самые известные: прокальцитонин (ПКТ), помогающий дифференцировать бактериальные инфекции от вирусных [17], среднерегиональный проадреномедуллин и С-реактивный белок (СРБ), являющийся неспецифическим белком острой фазы воспаления, уровень которого повышается при различных патологиях [18]. Однако надежная оценка тяжести и прогноз неблагоприятного исхода имеет важное значение для пациентов с пневмонией. Как обстоят дела с данными биомаркерами? СРБ имеет низкую специфичность. В свою очередь, при бактериальной пневмонии ежедневный мониторинг уровня ПКТ является эффективным и безопасным инструментом для определения продолжительности и прекращения антимикробной терапии [19]. Но ежедневно в наших реалиях – это наверняка невозможно. Уровень среднерегионального проадреномедулина является лучшим предиктором как краткосрочной, так и долгосрочной смертности по сравнению с другими биомаркерами, такими как «лейкоциты», СРБ или ПКТ [20, 21]. Фрагмент рецептора CD14 липополисахарида моноцитов – пресепсин не является специфическим маркером для диагностики пневмонии или ее микробной этиологии, но показано, что он служит надежным инструментом для оценки тяжести вирусной пневмонии [22]. Рецептор активатора плазминогена урокиназного типа является критерием, указывающим на тяжесть и ухудшение многих воспалительных заболеваний, однако его прогностическая роль полностью ещё не изучена [23]. Соотношение числа нейтрофилов к лимфоцитам связано с повышенным риском смертности у пациентов с ВП: при высоких значениях риск смерти в два раза выше по сравнению с более низкими значениями. Стоит отметить, что эта публикация 2025 года [24]. То есть зарубежные исследователи возвращаются к поиску простых, быстрых и менее затратных по финансовой стоимости маркеров. Предложенные нами лабораторные показатели и их сочетание: число лимфоцитов, моноцитов и СОЭ в общем анализе крови просты и позволяют достоверно прогнозировать госпитализацию более 10 дней у больных с ВП, вызванной *K. pneumoniae*. Если число лимфоцитов составит  $\leq 2,01 \cdot 10^9/\text{л}$  или моноцитов  $\leq 0,68 \cdot 10^9/\text{л}$  или СОЭ  $> 52$  мм/час, то можно с большой долей вероятности при поступлении пациента в стационар прогнозировать более длительный (более 10 дней) срок лечения. Соот-

ветственно, при их сочетании вероятность увеличивается.

### Заключение

В нашей работе показано, что прогноз длительности госпитализации более 10 дней при лечении ВП, вызванной *K. pneumoniae*, можно с высокой степенью вероятности определять с помощью трёх лабораторных показателей общего анализа крови или их сочетания (содержание лимфоцитов, моноцитов и СОЭ), что вполне доступно для любого лечебного учреждения и не требует дополнительных финансовых затрат.

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

### Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Podschun R., Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors // Clin. Microbiol. Rev. 1998. Vol.11, №4. P.589–603. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.4.589>
2. Podschun R., Pietsch S., Höller C., Ullmann U. Incidence of *Klebsiella* species in surface waters and their expression of virulence factors // Appl. Environ Microbiol. 2001. Vol.67, №7. P.3325–3327. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.7.3325-3327.2001>
3. De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Kidd T.J., Harris P.N.A., Schembri M.A., Beatson S.A., Paterson D.L., Walker M.J. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens // Clin. Microbiol. Rev. 2020. Vol.33, №3. Article number:e00181-199. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-199>
4. Choby J.E., Howard-Anderson J., Weiss D.S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives // J. Intern. Med. 2020. Vol.287, №3. P.283–300. <https://doi.org/10.1111/joim.13007>
5. Li W., Sun G., Yu Y., Li N., Chen M., Jin R., Jiao Y., Wu H. Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol.58, №2. P.225–232. <https://doi.org/10.1093/cid/cit675>
6. Liu C., Shi J., Guo J. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in the genetic background of elderly patients in two teaching hospitals in China // Infect. Drug Resist. 2018. №11. P.1031–1041. <https://doi.org/10.2147/IDR.S161075>
7. Effah C.Y., Sun T., Liu S., Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2020. Vol.19, №1. Article number:1. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
8. Gu D., Dong N., Zheng Z., Lin D., Huang M., Wang L., Chan E.W., Shu L., Yu J., Zhang R., Chen S. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study // Lancet Infect. Dis. 2018. Vol.18, №1. P.37–46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30489-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30489-9)
9. Wang Y., Zhang Q., Jin Y., Jin X., Yu J., Wang K. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in China // Braz. J. Microbiol. 2019. Vol.50, №3. P.669–675. <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00081-7>
10. Yang Q., Jia X., Zhou M., Zhang H., Yang W., Kudinha T., Xu Y. Emergence of ST11-K47 and ST11-K64 hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in bacterial liver abscesses from China: a molecular, biological, and epidemiological study // Emerg. Microbes Infect. 2020. Vol.9, №1. P.320–331. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1721334>
11. Hu D., Li Y., Ren P., Tian D., Chen W., Fu P., Wang W., Li X., Jiang X. Molecular epidemiology of hypervirulent carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* // Front. Cell Infect. Microbiol. 2021. №11. Article number:661218. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.661218>
12. Tian D., Liu X., Chen W., Zhou Y., Hu D., Wang W., Wu J., Mu Q., Jiang X. Prevalence of hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* under divergent evolutionary patterns // Emerg. Microbes Infect. 2022. Vol.11, №1. P.1936–1949. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2103454>
13. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А., Синопальников А.И., Тюрин И.Е., Фесенко О.В., Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.295–355. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>
14. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. / под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с. ISBN: 978-5-98811-173-4.
15. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: пер. с англ. / под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с. ISBN: 978-5-9704-0914-5.

16. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // *Biometrics*. 1988. №44. P.837–845.
17. Self W.H., Balk R.A., Grijalva C.G., Williams D.J., Zhu Y., Anderson E.J., Waterer G.W., Courtney D.M., Bramley A.M., Trabue C., Fakhra S., Blaschke A.J., Jain S., Edwards K.M., Wunderink R.G. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia // *Clin. Infect. Dis.* 2017. №65. P.183–190. <https://doi.org/10.1093/cid/cix317>
18. Ansar W., Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease // *Immunol. Res.* 2013. №56. P.131–142. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8384-0>
19. Branche A., Neeser O., Mueller B., Schuetz P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019. №32. P.130–135. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000522>
20. Krüger S., Ewig S., Giersdorf S., Hartmann O., Suttorp N., Welte T. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. №182. P.1426–1434. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0415OC>
21. Bello S., Lasierra A.B., Mincholé E., Fandos S., Ruiz M.A., Vera E., de Pablo F., Ferrer M., Menendez R., Torres A. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology // *Eur. Respir. J.* 2012. №39. P.1144–1155. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080411>
22. Klouche K., Cristol J.P., Devin J., Gilles V., Kuster N., Larcher R., Amigues L., Corne P., Jonquet O., Dupuy A.M. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients // *Ann. Intensive Care.* 2016. №6. Article number:59. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0160-6>
23. Chalkias A., Skoulakis A., Papagiannakis N., Laou E., Tourlakopoulos K., Pagonis A., Michou A., Ntalarizou N., Mermiri M., Ragias D., Bernal-Morell E., Cebreiros López I., García de Gadiana-Romualdo L., Eugen-Olsen J., Gourgoulis K., Pantazopoulos I. Circulating suPAR associates with severity and in-hospital progression of COVID-19 // *Eur. J. Clin. Investig.* 2022. Vol.52. Article number:e13794. <https://doi.org/10.1111/eci.13794>
24. Ganaie Z.A., Aqel Y., Almaalouli B., Alsarkhi L.N., Dar A.K., Abusal A.M., Wei C.R., Amin A. Association between elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality risk in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *Cureus.* 2025. Vol.17, №9. Article number:e93292. <https://doi.org/10.7759/cureus.93292>

#### REFERENCES

1. Podschun R., Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998; 11(4):589–603. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.4.589>
2. Podschun R., Pietsch S., Höller C., Ullmann U. Incidence of *Klebsiella* species in surface waters and their expression of virulence factors. *Appl. Environ Microbiol.* 2001; 67(7):3325–3327. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.7.3325-3327.2001>
3. De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Kidd T.J., Harris P.N.A., Schembri M.A., Beatson S.A., Paterson D.L., Walker M.J. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 33(3):e00181-199. <https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19>
4. Choby J.E., Howard-Anderson J., Weiss D.S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *J. Intern. Med.* 2020; 287(3):283–300. <https://doi.org/10.1111/joim.13007>
5. Li W., Sun G., Yu Y., Li N., Chen M., Jin R., Jiao Y., Wu H. Increasing occurrence of antimicrobial-resistant hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* isolates in China. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(2):225–232. <https://doi.org/10.1093/cid/cit675>
6. Liu C., Shi J., Guo J. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in the genetic background of elderly patients in two teaching hospitals in China. *Infect. Drug Resist.* 2018; 11:1031–1041. <https://doi.org/10.2147/IDR.S161075>
7. Effah C.Y., Sun T., Liu S., Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: an increasing threat to public health. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2020; 19(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0343-8>
8. Gu D., Dong N., Zheng Z., Lin D., Huang M., Wang L., Chan E.W., Shu L., Yu J., Zhang R., Chen S. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect. Dis.* 2018; 18(1):37–46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30489-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30489-9)
9. Wang Y., Zhang Q., Jin Y., Jin X., Yu J., Wang K. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in China. *Braz. J. Microbiol.* 2019; 50(3):669–675. <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00081-7>
10. Yang Q., Jia X., Zhou M., Zhang H., Yang W., Kudinha T., Xu Y. Emergence of ST11-K47 and ST11-K64 hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in bacterial liver abscesses from China: a molecular, biological, and epidemiological study. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020; 9(1):320–331. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1721334>
11. Hu D., Li Y., Ren P., Tian D., Chen W., Fu P., Wang W., Li X., Jiang X. Molecular epidemiology of hypervirulent carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11:661218. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.661218>

12. Tian D., Liu X., Chen W., Zhou Y., Hu D., Wang W., Wu J., Mu Q., Jiang X. Prevalence of hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* under divergent evolutionary patterns. *Emerg. Microbes Infect.* 2022; 11(1):1936–1949. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2103454>
13. Avdeev S.N., Dehnichev A.V., Zajcev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A., Sinopal'nikov A.I., Tjurin I.E., Fesenko O.V., Chuchalin A.G. [Community-acquired pneumonia: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pul'monologija = Pulmonology*. 2022; 32(3):295–355 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355>
14. Lang T.A., Sesik M. [How to Report Statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers]. Moscow: Practical Medicine, 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-98811-173-4.
15. Petri A., Sebin K. [Comprehensive medical statistics]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-0914-5.
16. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44:837–845.
17. Self W.H., Balk R.A., Grijalva C.G., Williams D.J., Zhu Y., Anderson E.J., Waterer G.W., Courtney D.M., Bramley A.M., Trabue C., Fakhra S., Blaschke A.J., Jain S., Edwards K.M., Wunderink R.G. Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 65:183–190. <https://doi.org/10.1093/cid/cix317>
18. Ansar W., Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol. Res.* 2013; 56:131–142. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8384-0>
19. Branche A., Neeser O., Mueller B., Schuetz P. Procalcitonin to guide antibiotic decision making. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2019; 32:130–135. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000522>
20. Krüger S., Ewig S., Giersdorf S., Hartmann O., Suttorp N., Welte T. Cardiovascular and inflammatory biomarkers to predict short- and long-term survival in community-acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182:1426–1434. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0415OC>
21. Bello S., Lasierra A.B., Mincholé E., Fandos S., Ruiz M.A., Vera E., de Pablo F., Ferrer M., Menendez R., Torres A. Prognostic power of proadrenomedullin in community-acquired pneumonia is independent of aetiology. *Eur. Respir. J.* 2012; 39:1144–1155. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080411>
22. Klouche K., Cristol J.P., Devin J., Gilles V., Kuster N., Larcher R., Amigues L., Corne P., Jonquet O., Dupuy A.M. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann. Intensive Care* 2016; 6:59. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0160-6>
23. Chalkias A., Skoulakis A., Papagiannakis N., Laou E., Tourlakopoulos K., Pagonis A., Michou A., Ntalarizou N., Mermiri M., Ragias D., Bernal-Morell E., Cebreiros López I., García de Guadiana-Romualdo L., Eugen-Olsen J., Gourgoulis K., Pantazopoulos I. Circulating suPAR associates with severity and in-hospital progression of COVID-19. *Eur. J. Clin. Invest.* 2022; 52:e13794. <https://doi.org/10.1111/eci.13794>
24. Ganaie Z.A., Aqel Y., Almaalouli B., Alsarkhi L.N., Dar A.K., Abusal A.M., Wei C.R., Amin A. Association between elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality risk in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Cureus* 2025; 17(9):e93292. <https://doi.org/10.7759/cureus.93292>

---

**Информация об авторах:**

**Владислав Семенович Боровицкий**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, Федеральное казённое учреждение «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний»; врач-пульмонолог, Кировское областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Кирово-Чепецкая центральная районная больница»; ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-5964-7051>; e-mail: [qwertyuiop54@yandex.ru](mailto:qwertyuiop54@yandex.ru)

**Author information:**

**Vladislav S. Borovitsky**, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Federal State Institution "Research Institute of the Federal Penitentiary Service"; Pulmonologist, Kirov Regional State Budgetary Healthcare Institution "Kirovo-Chepetsk Central District Hospital"; ORCID: <http://orcid.org/0009-0007-5964-7051>; e-mail: [qwertyuiop54@yandex.ru](mailto:qwertyuiop54@yandex.ru)

---

Поступила 13.12.2025  
Принята к печати 09.02.2026

Received December 13, 2025  
Accepted February 09, 2026

УДК 618.36-06-008.64:(577.171.6TNFR1+616.153.96CD68):(001.18)]«COVID-19»

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-111-118

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ TNFR1 И CD68 В ОЦЕНКЕ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19

И.А.Андриевская, Н.А.Ишутина, К.С.Лязгян, И.В.Довжикова, Н.Н.Дорофиевко

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Несмотря на доказанное негативное влияние COVID-19 на гестационный процесс и перинатальные исходы, критерии формирования плацентарной недостаточности (ПН) у данной категории пациенток остаются до конца не изученными, а имеющиеся сведения носят фрагментарный характер. **Цель.** Определить значения экспрессии CD68 и рецептора фактора некроза опухоли 1 (TNFR1) на моноцитах периферической крови для прогнозирования ПН у беременных с COVID-19. **Материалы и методы.** Обследованы 114 пациенток, разделенных на три группы: основную (n = 37) – с COVID-19 среднетяжелого течения и ПН; группу сравнения (n = 42) – с COVID-19 без признаков ПН и контрольную (n = 35) – практически здоровые беременные без COVID-19 и ПН. Экспрессия CD68 и TNFR1 на моноцитах периферической крови оценивалась методом проточной цитофлуориметрии. **Результаты.** У беременных основной группы было выявлено статистически значимое повышение экспрессии CD68 и TNFR1 на моноцитах периферической крови по сравнению с показателями контрольной группы и группы сравнения (p < 0,001). Установлено, что значения экспрессии CD68 ≥ 25,0% и TNFR1 ≥ 79,0% являются прогностическими маркерами развития ПН у пациенток с COVID-19 в третьем триместре. **Заключение.** Выявленная корреляция между данными иммунологическими маркерами и развитием ПН обосновывает целесообразность их использования в качестве дополнительных диагностических критериев для оценки степени риска плацентарных нарушений.

*Ключевые слова:* COVID-19, плацентарная недостаточность, CD68, TNFR1, моноциты.

## PROGNOSTIC VALUE OF TNFR1 AND CD68 MARKERS IN ASSESSING THE RISK OF PLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19

I.A.Andrievskaya, N.A.Ishutina, K.S.Lyazgyan, I.V.Dovzhikova, N.N.Dorofienko

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

**SUMMARY. Introduction.** Despite well-documented adverse effects of COVID-19 on gestation and perinatal outcomes, the criteria for placental insufficiency (PI) development in this patient population remain incompletely understood, and existing data are fragmented. **Aim.** To determine the prognostic value of CD68 and tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) expression on peripheral blood monocytes for predicting placental insufficiency in pregnant women with COVID-19. **Materials and methods.** A total of 114 pregnant women were enrolled and divided into three groups: the main group (n = 37) – moderate-severe COVID-19 with PI; the comparison group (n = 42) – moderate-severe COVID-19 without PI; and the control group (n = 35) – healthy pregnant women without COVID-19 or PI. CD68 and TNFR1 expression on peripheral blood monocytes was assessed by flow cytometry. **Results.** Pregnant women in the main group demonstrated sig-

### 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:

Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Лязгян К.С., Довжикова И.В., Дорофиевко Н.Н. Прогностическое значение показателей TNFR1 и CD68 в оценке риска формирования плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.111–118. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-111-118

### For citation:

Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Lyazgyan K.S., Dovzhikova I.V., Dorofienko N.N. Prognostic value of TNFR1 and CD68 markers in assessing the risk of placental insufficiency in pregnant women with COVID-19. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):111–118 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-111-118

nificantly higher CD68 and TNFR1 expression on monocytes compared to both the comparison and control groups ( $p < 0.001$ ). Threshold values of  $CD68 \geq 25.0\%$  and  $TNFR1 \geq 79.0\%$  were identified as predictive markers for PI development in the third trimester among patients with COVID-19. **Conclusion.** The strong association between these immunological markers and PI supports their use as additional diagnostic criteria for evaluating the risk of placental dysfunction in pregnant women infected with SARS-CoV-2.

*Key words:* COVID-19, placental insufficiency, CD68, TNFR1, monocytes.

Плацентарная недостаточность (ПН) остается одной из центральных проблем современного акушерства, представляя собой мультифакторный синдром, ведущий к нарушению роста и развития плода [1–3]. В основе патогенеза ПН лежит дисбаланс регуляторных механизмов: процессов апоптоза, энергообеспечения и ангиогенеза, что при прогрессировании воспалительных процессов приводит к декомпенсации функций последа [4]. Современные исследования связывают формирование ПН с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, нарушающих работу транспортных систем плаценты и повреждающих сосудистое русло утероплацентарной единицы [5–7].

Особую роль в этиопатогенезе плацентарных нарушений при COVID-19 играет дисфункция врожденного иммунитета, прежде всего – активация моноцитов периферической крови [8]. При вирусной инвазии моноциты инфильтрируют ткани и трансформируются в макрофаги, запуская каскад воспалительных реакций [9]. Ключевым медиатором этого процесса является фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), который через рецептор TNFR1 инициирует апоптоз и некроз в плацентарных структурах, что характерно для системного воспаления при COVID-19 [10–13]. Наряду с рецепторным аппаратом, важным индикатором провоспалительной активности мононуклеаров служит белок CD68. Установлено, что инфицирование плаценты SARS-CoV-2 сопровождается развитием интервиллусита с выраженной CD68-положительной реакцией [14]. CD68-экспрессирующие клетки Кащенко-Гофбауэра и плацентарные макрофаги обладают высокой восприимчивостью к вирусу и могут способствовать его диссеминации в тканях последа, вызывая их структурную деградацию [15–17].

Ранее было показано, что COVID-19 средней тяжести в третьем триместре ассоциирован с глубокими изменениями в плаценте, поддерживаемыми макрофагальной инфильтрацией [18]. Несмотря на накопленные данные о морфологических изменениях в тканях органа, вопросы ранней диагностики плацентарных нарушений при COVID-19 остаются дискуссионными. Оценка иммунофенотипа моноцитов периферической крови как предшественников тканевых макрофагов позволяет рассматривать их динамическую активность в качестве индикатора локальных воспалительных процессов в плаценте. Установление критических уровней экспрессии CD68 и TNFR1 на системном уровне может стать важным инструментом для выделения групп высокого риска по развитию ПН, что позволит своевременно оптимизировать тактику

ведения таких пациенток. Учитывая роль CD68-положительных клеток как потенциальных переносчиков вируса и маркеров патологической перестройки плаценты, изучение экспрессии CD68 и TNFR1 на моноцитах представляется перспективным для прогнозирования риска развития ПН. Цель исследования: определить значения экспрессии CD68 и TNFR1 на моноцитах периферической крови для прогнозирования ПН у беременных с COVID-19.

#### Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели были сформированы три группы исследования: основная ( $n = 37$ ), в которую были включены пациентки с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения и ПН; группа сравнения – пациентки ( $n = 42$ ) с подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения, без признаков ПН; контрольная ( $n = 35$ ) – пациентки без ПН, не болевшие COVID-19 ранее и на момент обследования. Сравнимые группы были однородны по основным характеристикам: возраст –  $26,90 \pm 5,40$  (основная группа),  $28,10 \pm 3,10$  (группа сравнения) и  $27,70 \pm 4,6$  года (контрольная группа); срок гестации  $29,50 \pm 0,50$ ,  $28,70 \pm 0,40$  и  $30,2 \pm 0,50$  недель, соответственно. Также группы не имели существенных различий по соматическому статусу и акушерскому анамнезу.

Клинический этап исследования и забор биологического материала осуществлялись на базе пульмонологического отделения и инфекционного госпиталя Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница». Биохимические исследования и распределение пациенток по группам проводились в лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ДНЦ ФПД.

Критерии включения в основную группу и группу сравнения: срок беременности 28–32 недели; одноплодная спонтанная беременность; наличие клинической картины респираторного заболевания и лабораторное подтверждение наличия РНК SARS-CoV-2, выявленной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соскобах с носо-/ротоглотки. Критерии включения в контрольную группу: срок беременности 28–32 недели; спонтанная одноплодная беременность, не осложненная COVID-19; отсутствие респираторных инфекций и других инфекционно-воспалительных заболеваний во

время текущей беременности. Критерии исключения: гестационный срок менее 28 недель и более 32 недель на момент заболевания COVID-19; возраст до 18 лет; многоплодная беременность; сердечно-сосудистые заболевания; обострение хронических неинфекционных заболеваний; внелёгочные очаги инфекций; аномалии развития половых органов; инфекции, передающиеся половым путём; гормональная поддержка гестагенами; курение; отказ от участия в исследовании.

Верификация диагноза осуществлялась согласно современным клинико-лабораторным критериям этиологической диагностики, в том числе путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в материале мазка из рото- и носоглотки методом ПЦР. Диагноз ПН был подтвержден на основании данных ультразвуковой фетометрии, плацентометрии и доплерографии сосудов маточно-плацентарно-плодового комплекса. Степень тяжести клинических проявлений недостаточности фетоплацентарной системы оценивалась по классификации А.Н. Стрижакова [19].

Материалом для исследования служила периферическая кровь. Образцы крови были взяты в стандартные вакуумные системы, содержащие коагулянт – этилендиаминтетрауксусную кислоту (Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd., Китай). Для отделения мононуклеаров применялся лизисный буфер Invitrogen eBioscience 10X RBC Lysis Buffer (Thermo Fisher Scientific, США). Лизис производился добавлением пяти частей буфера к одной части цельной крови с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем клетки дважды промывали с использованием раствора фосфатно-солевого буфера (ФСБ) (Росмедбио, Россия). Полученные мононуклеары использовались для цитофлуориметрических исследований. Для определения CD68, TNFR1 (BioLegend, США) использовалась лизированная кровь, содержащая соответствующие моноклональные антитела к поверхностным антигенам. После инкубации в защищенном от света месте клеточную взвесь центрифугировали в течение 5 минут при 400g и подвергали повторной отмывке/центрифугированию. Затем осадок ресуспендировали в ФСБ и использовали в анализе. Оценка степени окрашивания CD-рецепторов проводилась с помощью проточного цитофлуориметра BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США) в FITC-канале при скорости потока образца 100 мкл/мин.

Полученные данные обрабатывали с применением стандартной компьютерной программы IBM SPSS Statistics v.23.0 (Statistical Package for the Social Sciences, США). Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проверки нормальности распределения количественных данных в сравниваемых группах применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали параметрические и непараметрические методы: t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Количественные дан-

ные представлены как Me (Q1; Q3) (Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль),  $M \pm m$  (M – среднее значение, m – ошибка средней), категориальные данные – в виде долей, частот и процентов. Для оценки прогностической ценности изученных параметров 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. Для поиска ассоциаций между категориальными и количественными переменными использовали одномерный регрессионный анализ. Для оценки тесноты связи признаков применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона (r). За статистически значимые принимались различия и корреляции при величине достигнутого уровня значимости  $p < 0,05$ .

На проведение исследования было получено положительное решение комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 141-ФТ от 16.12.2021). Исследование соответствовало этическим нормам, утвержденным Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2013 г). От всех исследуемых женщин было получено информированное согласие.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования были определены статистически значимые количественные изменения исследуемых показателей. В основной группе женщин экспрессия CD68 на моноцитах периферической крови была в 1,53 раза выше (80,0 (78,0; 82,0) %;  $p < 0,001$ ), чем в группе сравнения (52,30 (48,0; 54,20)%;  $p < 0,001$ ) и в 4 раза, чем в контрольной группе (20,0 (18,0; 25,5)%;  $p < 0,001$ ). Экспрессия TNFR1 в основной группе также превышала показатели женщин без признаков ПН в 1,1 раза (86,0 (82,0; 88,0)%;  $p < 0,001$ ) и контрольной группы – в 1,2 раза (72,0 (68,0; 79,5)%;  $p < 0,001$ ). Установленные изменения свидетельствовали о выраженной системной активации врожденного иммунитета у беременных с COVID-19, проявляющейся в увеличении экспрессии CD68 и TNFR1 на моноцитах периферической крови. Данные нарушения инициируют расстройства формирования плаценты и маточно-плацентарного сосудистого русла, что напрямую соотносится с характером течения гестации. Так, у всех беременных основной группы выявлялись клинические признаки ПН, проявлявшиеся в виде задержки роста плода, изменения показателей маточно-плацентарного кровотока и гипоксии плода на основе комплексного ультразвукового обследования, включавшего расширенную фетометрию и доплерометрию сосудов системы «мать-плацента-плод». Подтверждением явились ассоциации, выявленные в ходе корреляционно-регрессионного анализа, между развитием хронической ПН и экспрессией CD68 ( $r = 0,72$ ,  $p < 0,001$ ), а также TNFR1 ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,001$ ). Верификация ПН у пациенток основной

группы позволила расценить уровень экспрессии данных маркеров в моноцитах периферической крови как прогностические маркеры риска развития этого осложнения на фоне COVID-19 средней степени тяжести. Для оценки диагностической значимости указанных показателей был применен ROC-анализ (рис.).

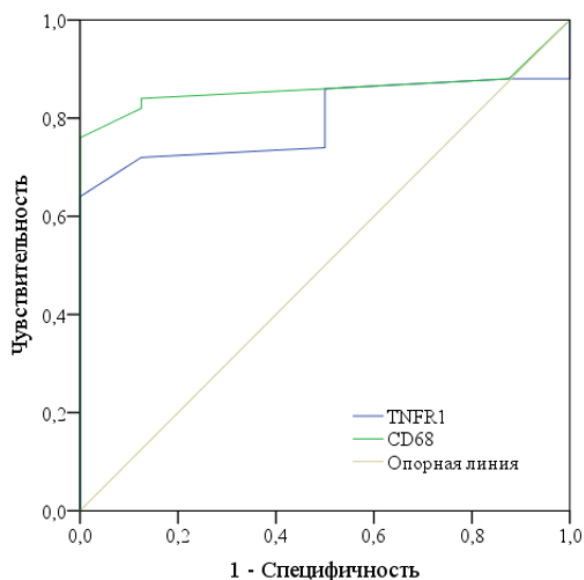


Рис. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности формирования плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19 от экспрессии CD68 и TNFR1 в моноцитах периферической крови.

По данным проведенного анализа были определены пороговые значения экспрессии CD68 и TNFR1, ассоциированные с развитием ПН. При уровне CD68  $\geq 25,0\%$  и TNFR1  $\geq 79,0\%$  прогнозируется развитие ПН у беременных с COVID-19 в третьем триместре. У всех женщин основной группы экспрессия CD68 превышала 25,0%, а TNFR1 – 79,0%. В данной группе у 32 (87%) пациенток развилась субкомпенсированная, у 5 (13,5%) — компенсированная форма хронической ПН. У пациенток группы сравнения и контрольной группы экспрессия CD68 составила  $\leq 79\%$ , а TNFR1 –  $\leq 25\%$ , при этом клинические признаки ПН отсутствовали.

Согласно результатам ROC-анализа, полученные модели продемонстрировали высокую прогностическую значимость. Для CD68 значение AUC составило  $0,86 \pm 0,047$  (95% ДИ: 0,77–0,95;  $p = 0,008$ ) при чувствительности 84,0% и специфичности 87,5%. Для TNFR1 показатель AUC составил  $0,80 \pm 0,057$  (95% ДИ: 0,68–0,91;  $p = 0,001$ ), чувствительность – 74,0%, специфичность – 87,5%. Площадь под кривой в обоих случаях свидетельствует о хорошем (для TNFR1) и очень хорошем/отличном (для CD68) качестве разработанных моделей прогнозирования.

Результаты проведенного исследования, по нашему мнению, демонстрируют патогенетическую связь иммуновоспалительного ответа и риска развития ПН у беременных со среднетяжелым течением COVID-19.

Выявленные пороговые значения экспрессии CD68 ( $\geq 25,0\%$ ) и TNFR1 ( $\geq 79,0\%$ ) отражают критический уровень альтерации тканей, за которым следуют клинические проявления ПН. Высокий уровень экспрессии CD68 свидетельствует о выраженной макрофагальной инфильтрации плацентарной ткани. Согласно современным представлениям, SARS-CoV-2 индуцирует специфическое воспаление, характеризующееся массивным хроническим интервиллизитом и децидуитом [20]. Гиперактивация макрофагов в ворсинах хориона приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, что вызывает повреждение гематоплацентарного барьера. Полученные нами данные о связи высокой экспрессии CD68 (AUC 0,86) с субкомпенсированной формой ПН согласуются с результатами исследований, указывающих на то, что плотность макрофагального инфильтрата прямо коррелирует со степенью гипоксических изменений в плаценте [21].

Значение TNFR1 как прогностического маркера развития ПН обусловлено его ключевой ролью в реализации апоптоза и некроптоза клеток трофобласта. Данный рецептор инициирует каскад внутриклеточных реакций, ведущих к разрушению эндотелия сосудов ворсин [22]. В условиях системного «цитокинового шторма», характерного для среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 [23], повышение экспрессии TNFR1 до 79,0% и более может служить индикатором запуска необратимых процессов повреждения ворсинчатого дерева. Это подтверждается высокой специфичностью (87,5%) разработанной нами модели. Тот факт, что у 87% женщин основной группы с высокими значениями маркеров развилась субкомпенсированная форма ПН, может указывать на декомпенсацию приспособительных механизмов под воздействием вирусассоциированного воспаления. Сходные данные приводят авторы, отмечающие, что морфологические изменения в плаценте при COVID-19 (такие как фибриноидный некроз и тромбозы сосудов ворсин) часто предшествуют клиническим симптомам фетоплацентарного неблагополучия [24, 25]. Высокие показатели AUC в ROC анализе (0,86 для CD68 и 0,80 для TNFR1) подтверждают возможность использования данных параметров для прогнозирования ПН у беременных с COVID-19.

### Заключение

Таким образом, высокая экспрессия CD68 и TNFR1 в моноцитах периферической крови может рассматриваться как значимый патогенетический фактор формирования ПН у беременных со среднетяжелым течением COVID-19 в третьем триместре. Выявленная корреляция между данными иммунологическими маркерами и ПН обосновывает целесообразность их использования в качестве дополнительных диагностических критериев для оценки степени риска плацентарных нарушений.

**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. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016. Т.10, № 4. С.72–82. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082>
2. Зайналова С.А., Синчихин С.П., Степанян Л.В. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии // *Астраханский медицинский журнал*. 2014. Т.9, №2. С.15–23. EDN: SIYESR.
3. Щербаков 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-гинеколога*. 2019. Т.19, №3. С.11–16. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903111>
4. Можейко Л.Ф., Тихонович Е.В. Прогнозирование плацентарных нарушений при варикозном нарушении вен нижних конечностей // *Известия Национальной академии наук Белоруссии. Серия медицинских наук*. 2021. Т.18, №3. С.327–339. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339>
5. Щербаков В.И., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Трунов А.Н. Особенности содержания про- и противовоспалительных цитокинов при беременности на фоне хронического пиелонефрита // *Цитокины и воспаление*. 2015. Т.14, №3. С.95–98. EDN: WIDSGR.
6. Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen K., Ueland T. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia // *Hypertension*. 2002. Vol.39, №1. P.155–160. <https://doi.org/10.1161/hy0102.100778>
7. Nasu K., Sugano T., Fujisoiwa K., Arima K., Narahara H., Miyakawa I. Effect of interleukin-4 on the in vitro production of cytokines by human endometrial stromal cells // *Mol. Hum. Reprod*. 2001. Vol.7, №1. P.265–270. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.3.265>
8. Knoll R., Schultze J.L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19 // *Front. Immunol*. 2021. Vol.12. Article number:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>
9. Williams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes // *Immunity*. 2018. Vol.49, №4. P.595–613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>
10. Idriss H.T., Naismith J.H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) // *Microsc. Res. Tech*. 2000. Vol.50, №3. P.184–195. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)
11. Алексеева Е.И., Тепаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-ассоциированный вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (синдром «цитокинового шторма») // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021. Т.76, №1. С.51–66. <https://doi.org/10.15690/vramn1410>
12. Chen X.-Y., Yan B.-X., Man X.-Y. TNF $\alpha$  Inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic epidermal necrolysis // *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2020. Vol.14. Article number:1753466620926800. <https://doi.org/10.1177/1753466620926800>
13. Popescu I., Snyder M.E., Iasella C.J., Hannan S.J., Koshy R., Burke R., Das A., Brown M.J., Lyons E.J., Lieber S.C., Chen X., Sembrat J.C., Bhatt P., Deng E., An X., Linstrum K., Kitsios G., Konstantinidis I., Saul M., Kass D.J., Alder J.K., Chen B.B., Lendermon E.A., Kilaru S., Johnson B., Pilewski J.M., Kiss J.E., Wells A.H., Morris A., McVerry B.J., McMahon D.K., Triulzi D.J., Chen K., Sanchez P.G., McDyer J.F. CD4+ T-cell dysfunction in severe COVID-19 disease is tumor necrosis factor- $\alpha$ /tumor necrosis factor receptor 1-dependent // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2022. Vol.205, №12. P.1403–1418. <https://doi.org/10.1164/rccm.202111-2493OC>
14. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2 // *Viruses*. 2020. Vol.12, №11. Article number:1308. <https://doi.org/10.3390/v12111308>
15. Du X., Liu H., Shi J., Yang P., Gu Y., Meng J. The PD-1/PD-L1 signaling pathway regulates decidual macrophage polarization and may participate in preeclampsia // *J. Reprod. Immunol*. 2024. Vol.164. Article number:104258. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104258>
16. Milosevic-Stevanovic J., Krstic M., Radovic-Janosevic D., Popovic J., Tasic M., Stojnev S. Number of decidual natural killer cells & macrophages in pre-eclampsia // *Indian J. Med. Res*. 2016. Vol.144, №6. P.823–830. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_776\\_15](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_776_15)
17. Bezemer R.E., Schoots M.H., Timmer A., Scherjon S.A., Erwich J.-J.H.-M., van Goor H., Gordijn S.J., Prins J.R. Altered levels of decidual immune cell subsets in fetal growth restriction, stillbirth, and placental pathology // *Front. Im-*

munol. 2020. Vol.11. article number:1898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01898>

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

19. 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.

20. Schwartz D.A., Baldewijns M., Benachi A., Bugatti M., Bulfamante G., Cheng K., Collins R.R.J., Debelenko L., De Luca D., Facchetti F., Fitzgerald B., Levitan D., Linn R.L., Marcelis L., Morotti D., Morotti R., Patanè L., Prevot S., Pulinx B., Saad A.G., Schoenmakers S., Strybol D., Thomas K., Tosi D., Toto V., van der Meeren L.E., Verdijk R.M., Vivanti A.J., Zaigham M. Hofbauer cells and COVID-19 in pregnancy // Arch. Pathol. Lab. Med. 2021. Vol.145, №11. P.1328–1340. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0296-SA>

21. Yokouchi-Konishi T., Ohta-Ogo K., Kamiya C.A., Shionoiri T., Nakanishi A., Iwanaga N., Ohuchi H., Kurosaki K., Ichikawa H., Noguchi T., Ishibashi-Ueda H., Yoshimatsu J. Clinicopathologic study of placentas from women with a Fontan circulation // Circ. J. 2021. Vol.86, №1. P.138–146. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0133>

22. Li X., Zhou B., Han X., Liu H. Effect of nicotine on placental inflammation and apoptosis in preeclampsia-like model // Life Sci. 2020. Vol.261. Article number:118314. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118314>

23. Obuchowska A., Standylo A., Obuchowska K., Kimber-Trojnar Ż., Leszczyńska-Gorzela B. Cytokine storms in the course of COVID-19 and haemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnant and postpartum women // Biomolecules. 2021. Vol.11, №8. Article number:1202. <https://doi.org/10.3390/biom11081202>

24. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J., Benachi A., De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection // Nat. Commun. 2020. Vol.11, №1. Article number:3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

25. Щеголев А.И., Куликова Г.В., Туманова У.Н., Шмаков Р.Г., Сухих Г.Т. Морфометрическая характеристика ворсин плаценты рожениц с COVID-19 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т.172, №7. С.102–107. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-7-102-107>

## REFERENCES

1. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V. [Placental insufficiency in complicated pregnancy and possibility of treatment with dipyrindamole]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2016; 10(4):72–82 (in Russian). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082>

2. Zaynalova S.A., Sinchikhin S.P., Stepanyan L.V. [Placental insufficiency - problems of etiopathogenesis, diagnosis, clinic and treatment]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal* 2014; 9(2):15–23 (in Russian).

3. 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>

4. Mozheyko L.F., Tikhonovich Ye.V. [Developing a model of placental lesions prediction in varicose veins patients]. *Izvestiya Natsional'noy akademii nauk Belorussii. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series* 2021; 18(3):327–339 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-3-327-339>

5. Shcherbakov V.I., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Trunov A.N. [Pro- and anti-inflammatory cytokines content in pregnancy with chronic pyelonephritis]. *Cytokines and Inflammation = Tsitokiny i vospaleniye* 2015; 14(3): 95–98.

6. Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen K., Ueland T. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. *Hypertension* 2002; 39:1:155–160. <https://doi.org/10.1161/hy0102.100778>

7. Nasu K., Sugano T., Fujisoiwa K., Arima K., Narahara H., Miyakawa I. Effect of interleukin-4 on the in vitro production of cytokines by human endometrial stromal cells. *Mol. Hum. Reprod.* 2001; 7(1):265–270. <https://doi.org/10.1093/molehr/7.3.265>

8. Knoll R., Schultze J.L., Schulte-Schrepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19. *Front. Immunol.* 2021; 12:720109. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720109>

9. Guilliams M., Mildner A., Yona S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity* 2018; 49(4):595–613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>

10. Idriss H.T., Naismith J.H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc. Res. Tech.* 2000; 50(3):184–195. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000801\)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000801)50:3<184::AID-JEMT2>3.0.CO;2-H)

11. Alexeeva E.I., Tepaev R.F., Shilkrot I.Y., Dvoryakovskaya T.M., Surkov A.G., Kriulin I.A. [COVID-19-induced «Cytokine Storm» – a unique form of macrophage activation syndrome]. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2021; 76(1):51–66. <https://doi.org/https://doi.org/10.15690/vramn1410>

12. Chen X.-Y., Yan B.-X., Man X.-Y. TNF $\alpha$  inhibitor may be effective for severe COVID-19: learning from toxic

- epidermal necrolysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020; 14:1753466620926800. <https://doi.org/10.1177/1753466620926800>
13. Popescu I., Snyder M.E., Iasella C.J., Hannan S.J., Koshy R., Burke R., Das A., Brown M.J., Lyons E.J., Lieber S.C., Chen X., Sembrat J.C., Bhatt P., Deng E., An X., Linstrum K., Kitsios G., Konstantinidis I., Saul M., Kass D.J., Alder J.K., Chen B.B., Lendermon E.A., Kilaru S., Johnson B., Pilewski J.M., Kiss J.E., Wells A.H., Morris A., McVerry B.J., McMahon D.K., Triulzi D.J., Chen K., Sanchez P.G., McDyer J.F. CD4+ T-cell dysfunction in severe COVID-19 disease is tumor necrosis factor- $\alpha$ /tumor necrosis factor receptor 1-dependent. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205(12):1403–1418. <https://doi.org/10.1164/rccm.202111-2493OC>
14. Schwartz D.A., Morotti D. Placental pathology of COVID-19 with and without fetal and neonatal infection: trophoblast necrosis and chronic histiocytic intervillitis as risk factors for transplacental transmission of SARS-CoV-2. *Virus* 2020; 12(11):1308. <https://doi.org/10.3390/v12111308>
15. Du X., Liu H., Shi J., Yang P., Gu Y., Meng J. The PD-1/PD-L1 signaling pathway regulates decidual macrophage polarization and may participate in preeclampsia. *J. Reprod. Immunol.* 2024; 164:104258. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2024.104258>
16. Milosevic-Stevanovic J., Krstic M., Radovic-Janosevic D., Popovic J., Tasic M., Stojnev S. Number of decidual natural killer cells & macrophages in pre-eclampsia. *Indian J. Med. Res.* 2016; 144(6):823–830. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_776\\_15](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_776_15)
17. Bezemer R.E., Schoots M.H., Timmer A., Scherjon S.A., Erwich J.-J.H.-M., van Goor H., Gordijn S.J., Prins J.R. Altered levels of decidual immune cell subsets in fetal growth restriction, stillbirth, and placental pathology. *Front. Immunol.* 2020; 11:1898. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01898>
18. Andrievskaya I.A., Lyazgyan K.S. [Expression of CD68 by macrophages and histopathology of the placenta in COVID-19: association with obstetric and neonatal complications]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; 93:91–99 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-93-91-99>
19. 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).
20. Schwartz D.A., Baldewijns M., Benachi A., Bugatti M., Bulfamante G., Cheng K., Collins R.R.J., Debelenko L., De Luca D., Facchetti F., Fitzgerald B., Levitan D., Linn R.L., Marcelis L., Morotti D., Morotti R., Patanè L., Prevot S., Pulinx B., Saad A.G., Schoenmakers S., Strybol D., Thomas K., Tosi D., Toto V., van der Meeren L.E., Verdijk R.M., Vivanti A.J., Zaigham M. Hofbauer cells and COVID-19 in pregnancy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2021; 145(11):1328–1340. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0296-SA>
21. Yokouchi-Konishi T., Ohta-Ogo K., Kamiya C.A., Shionoiri T., Nakanishi A., Iwanaga N., Ohuchi H., Kurosaki K., Ichikawa H., Noguchi T., Ishibashi-Ueda H., Yoshimatsu J. Clinicopathologic study of placentas from women with a Fontan circulation. *Circ. J.* 2021; 86(1):138–146. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-21-0133>
22. Li X., Zhou B., Han X., Liu H. Effect of nicotine on placental inflammation and apoptosis in preeclampsia-like model. *Life Sci.* 2020; 261:118314. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118314>
23. Obuchowska A., Standylo A., Obuchowska K., Kimber-Trojnar Ź., Leszczyńska-Gorzela B. Cytokine storms in the course of COVID-19 and haemophagocytic lymphohistiocytosis in pregnant and postpartum women. *Biomolecules* 2021; 11(8):1202. <https://doi.org/doi:10.3390/biom11081202>
24. Vivanti A.J., Vauloup-Fellous C., Prevot S., Zupan V., Suffee C., Do Cao J., Benachi A., De Luca D. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Commun.* 2020; 11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
25. Shchegolev A.I., Kulikova G.V., Tumanova U.N., Shmakov R.G., Sukhikh G.T. [Morphometric parameters of placental villi in parturient women with COVID-19]. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2021; 172(7):102–107 (in Russian). <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-7-102-107>

**Информация об авторах:**

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

**Author information:**

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

**Наталья Александровна Ишутина**, д-р биол. наук, профессор ДВО РАН, 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: 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

**Карен Саргисович Лязгиан**, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

**Karen S. Lyazgiyan**, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: lyazgiyankaren@mail.ru

**Инна Викторовна Довжикова**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

**Inna V. Dovzhikova**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

**Николай Николаевич Дорофиев**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dorofienko-nn@mail.ru

**Nikolay N. Dorofienko**, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dorofienkonn@mail.ru

---

*Поступила 12.01.2026  
Принята к печати 27.02.2026*

*Received January 12, 2026  
Accepted February 27, 2026*

---

УДК 616-053.1(616. 12:616-073.176.756.3)]618.3-06:616.248-036.65

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-119-126

**ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЦА У ДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОБОСТРЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМЫ, АССОЦИИРОВАННОЙ С РЕАКТИВАЦИЕЙ  
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ**

Л.Г.Нахамчен, И.Н.Гориков, Н.А.Ишутина, Д.А.Гассан, О.О.Некрасова, И.В.Довжикова

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Обострение бронхиальной астмы на фоне острой фазы хронической вирусной инфекции у женщин в период беременности, часто сопровождается развитием у их потомства церебральной и кардиальной патологии. **Цель.** Дать эхографическую характеристику сердца у доношенных новорожденных от матерей, перенесших обострение бронхиальной астмы, ассоциированной с реактивацией хронической цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции в период беременности. **Материалы и методы.** Проводилось эхокардиографическое исследование у 42 новорожденных от матерей с неосложненным течением беременности (контрольная группа) и у 68 новорожденных с церебральной ишемией и внутриутробным развитием, осложненным обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированным с реактивацией хронической ЦМВ инфекции у их матерей во втором триместре гестации (основная группа). В первую подгруппу основной группы вошли 36 пациентов с церебральной ишемией I степени, а во вторую подгруппу – 32 ребенка с церебральной ишемией II степени. **Результаты.** В первой подгруппе в сопоставлении с контрольной группой регистрировалась более низкая оценка состояния здоровья по шкале Апгар на 1 ( $p < 0,001$ ) и 5 минутах ( $p < 0,001$ ), а также масса тела при рождении ( $p < 0,01$ ). При ультразвуковом анализе сердца у новорожденных в первой подгруппе в сравнении с таковым у детей контрольной группы не определялись изменения конечно-диастолического ( $p > 0,05$ ) и конечно-систолического размера ( $p > 0,05$ ), а также ударного объема ( $p > 0,05$ ), фракции изгнания ( $p > 0,05$ ) и фракции укорочения ( $p > 0,05$ ). Во второй подгруппе в сравнении с контрольной группой и первой подгруппой регистрировалось снижение показателей по шкале Апгар на 1 ( $p < 0,001$ ) и 5 минутах ( $p < 0,001$ ), а также массы тела ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , соответственно). Эхографически у новорожденных второй подгруппы по сравнению с первой подгруппой диагностировалось снижение конечно-диастолического ( $p < 0,01$ ) и конечно-систолического размера ( $p < 0,01$ ), а также ударного объема ( $p < 0,05$ ), фракции изгнания ( $p < 0,01$ ) и фракции укорочения ( $p < 0,001$ ). **Заключение.** У новорожденных с церебральной ишемией II степени и антенатальным анамнезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы легкой степени, обусловленной реактивацией хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности в сопоставлении с таковыми с церебральной ишемией I степени и внутриутробным развитием, осложненным обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести на фоне острой фазы ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, возрастает нагрузка на сердечно-сосудистую систему в раннем неонатальном периоде развития. Это может быть обусловлено негативным влиянием антенатального гипоксического фактора на органы- и гистогенез фетального сердца.

**Ключевые слова:** конечно-диастолический размер, конечно-систолический размер, ударный объем, фракция выброса, фракция укорочения, новорожденные, бронхиальная астма легкой степени, цитомегаловирусная инфекция, 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: dncfpd@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., Ишутина Н.А., Гассан Д.А., Некрасова О.О., Довжикова И.В. Эхокардиографическая характеристика сердца у доношенных новорожденных от матерей, перенесших обострение бронхиальной астмы, ассоциированной с реактивацией цитомегаловирусной инфекции в период беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.119–126. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-119-126

**For citation:**

Nakhmchen L.G., Gorikov I.N., Ishutina N.A., Gassan D.A., Nekrasova O.O., Dovzhikova I.V. Echocardiographic characteristics of the heart in full-term newborns of mothers who experienced exacerbation of asthma associated with reactivation of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):119–126 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-119-126

## ECHOCARDIOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE HEART IN FULL-TERM NEWBORNS OF MOTHERS WHO EXPERIENCED EXACERBATION OF ASTHMA ASSOCIATED WITH REACTIVATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY

L.G.Nakhamchen, I.N.Gorikov, N.A.Ishutina, D.A.Gassan, O.O.Nekrasova, I.V.Dovzhikova

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

**SUMMARY. Introduction.** Exacerbation of bronchial asthma during pregnancy in the context of acute-phase reactivation of chronic viral infection in women is frequently associated with the development of cerebral and cardiac pathology in their offspring. **Aim.** To provide an echocardiographic characterization of cardiac structure and function in full-term newborns of mothers who experienced exacerbation of bronchial asthma associated with reactivation of chronic cytomegalovirus (CMV) infection during pregnancy. **Materials and methods.** Echocardiography was performed in 42 newborns of mothers with uncomplicated pregnancies (control group) and in 68 newborns with cerebral ischemia whose intrauterine development was complicated by mild bronchial asthma exacerbation associated with CMV reactivation in 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 with grade II cerebral ischemia (subgroup 2). **Results.** Compared with the control group, newborns in subgroup 1 had 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 significant differences were found in echocardiographic parameters: end-diastolic dimension (EDD,  $p > 0.05$ ), end-systolic dimension (ESD,  $p > 0.05$ ), stroke volume (SV,  $p > 0.05$ ), ejection fraction (EF,  $p > 0.05$ ), or fractional shortening (FS,  $p > 0.05$ ). In contrast, newborns in subgroup 2 showed significantly lower Apgar scores at 1 and 5 minutes ( $p < 0.001$ ) and reduced birth weight compared with both the control group ( $p < 0.01$ ) and subgroup 1 ( $p < 0.001$ ). Echocardiographically, subgroup 2 exhibited significantly decreased EDD ( $p < 0.01$ ), ESD ( $p < 0.01$ ), SV ( $p < 0.05$ ), EF ( $p < 0.01$ ), and FS ( $p < 0.001$ ) compared to subgroup 1. **Conclusion.** Newborns with grade II cerebral ischemia and an antenatal history of mild maternal bronchial asthma exacerbated by CMV reactivation in the second trimester demonstrate significantly greater cardiovascular burden in the early neonatal period compared to those with grade I ischemia under similar antenatal conditions. This is likely due to the adverse impact of antenatal hypoxia on fetal cardiac organogenesis and histogenesis.

*Key words:* end-diastolic dimension, end-systolic dimension, stroke volume, ejection fraction, fractional shortening, newborns, mild bronchial asthma, cytomegalovirus infection, pregnancy.

Беременность у женщин, страдающих бронхиальной астмой, может не только изменять течение заболевания, но и быть статистически значимо сопряженной с увеличением частоты перинатальных осложнений вследствие высокого уровня фактора некроза опухоли альфа, эндотелина-1, фактора активации тромбоцитов, продуктов перекисного окисления липидов, провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1 и -6, общего IgE, снижения уровня простаглицина, что можно рассматривать как дисбаланс сосудистой регуляции. Дополняют картину патогенеза провоспалительная активность с преобладанием Th2-профиля цитокинов и активацией гуморального иммунитета во время беременности [1]. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция также может существенно осложнить гравидарный период. В условиях вирусной инфекции в организме беременных возникают неспецифические метаболические расстройства в виде активации процессов перекисидации липидов с накоплением свободно-радикальных продуктов, что ведет к возникновению гипоксического состояния, которое осложняет течение беременности и внутриутробного развития плода [2]. Обострение ЦМВ инфекции и бронхиальной астмы у беременных приводит к развитию внутриутробной гипоксии, которая часто индуцирует формирование церебральной и кардиальной

патологии у их потомства [3–5]. На фоне церебральной ишемии значительно возрастает риск функциональных расстройств сердца [6, 7], обусловленных выраженными структурными изменениями кардиомиоцитов [8]. Учитывая негативное влияние перинатального поражения головного мозга на электрическую стабильность миокарда, а также тесную взаимосвязь двух систем [6], исследования эхокардиографии сердца у новорожденных с перинатальным поражением головного мозга и антенатальным анамнезом, отягощенным обострением бронхиальной астмы на фоне ЦМВ инфекции у матерей имеют особую актуальность.

Цель работы – дать эхокардиографическую характеристику сердца у доношенных новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированной с реактивацией хронической ЦМВ инфекции во втором триместре беременности.

### Материалы и методы исследования

Проводилось эхокардиографическое исследование 110 детей в перинатальном центре ГАУЗ АО «АОКБ» (г. Благовещенск) в период с 2010 по 2018 годы. Контрольная группа – 42 новорожденных от матерей с доношенной одноплодной спонтанной неосложненной беременностью. В основную группу были включены

68 новорожденных, матери которых перенесли обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести на фоне реактивации хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации. Первую подгруппу основной группы составили 36 новорожденных с церебральной ишемией I степени, а вторую подгруппу – 32 новорожденных с церебральной ишемией II степени. Подгруппы были сопоставимы по полу, гестационному сроку, возрасту на момент исследования. Состояние всех детей в момент обследования было стабильным, а в клинической картине ведущей была неврологическая симптоматика различной степени тяжести.

Критерии включения в основную группу: доношенные новорожденные без клинико-лабораторных маркеров внутриутробного инфицирования с церебральной ишемией I и II степени от матерей с одноплодной спонтанной беременностью, осложненной обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести, ассоциированным с реактивацией хронической ЦМВ инфекции во втором триместре.

Критерии исключения из исследования: 1) новорожденные от матерей с многоплодной беременностью, с беременностью, осложненной сахарным диабетом, фенотипом дисплазии соединительной ткани, врожденными пороками сердца, легких, печени и почек, а также аутоиммунной патологией и заболеваниями крови; 2) новорожденные, матери которых перенесли в период беременности паразитарные, бактериальные, респираторные вирусные и другие TORH-инфекции; 3) хромосомная патология (синдром Дауна, Патау и Эдвардса); 4) отказ матерей от участия в вирусологическом и эхографическом исследовании их новорожденных.

Проведение исследования осуществлялось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и ее последующими изменениями. Информированное согласие пациенток не требовалось в связи с ретроспективным дизайном исследования. Проведенное исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», протокол № 151 от 20.06.2024.

У всех детей при рождении клинически оценивалось состояние здоровья на 1 и 5 минутах (в баллах по шкале Апгар) и определялась масса тела (г).

Исследование проводилось у новорожденных на 3 день жизни с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппаратах ультразвуковой диагностики Logiq P5 и Logiq V2 в M- и B- режимах датчиками 8с и 3Sc МГц с использованием рекомендаций А.В. Прахова (2008) [9] и У. Клайдайтера и соавт. (2022) [10]. При оценке функции левого желудочка сердца у новорожденных использовались следующие показатели: конечно-диастолический размер (КДР) (мм), конечно-систолический размер (КСР) (мм). Регистрировались ударный

объем (УО) (мл); фракция изгнания (ФИ) (%) и фракция укорочения (ФУ) (%). Все ультразвуковые обследования проводили в одно и то же время – через 1 час после кормления детей в состоянии покоя.

Диагноз бронхиальной астмы у беременных устанавливался в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), действующей в период функционального исследования их новорожденных, степень тяжести – с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Верификация обострения хронической ЦМВ инфекции во втором триместре гестации и инфицирования новорожденных осуществлялась посредством определения в периферической крови у женщин и в пуповинной крови у их потомства ДНК-инфекта (реагенты «ЦМВ-ГЕН», ООО «НПО ДНК-технология», г. Москва) с помощью полимеразной цепной реакции на аппарате ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», г. Москва). Выявлялись антитела класса М и G к ЦМВ, а также индекс avidности IgG к ЦМВ посредством иммуноферментного анализа (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) на планшетном фотометре «Stat-Fax-2100» (США). Исследования проводились с соблюдением требований фирм производителей и с учетом инструкции к наборам реагентов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica (версия 10.0, США). Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение всех рассматриваемых параметров было нормальным, для сравнения независимых переменных использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Количественные переменные были представлены в виде среднего и ошибки среднего арифметического ( $M \pm m$ ). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе не выявлялись молекулярно-генетические и иммуноферментные маркеры внутриутробной ЦМВ инфекции. Масса тела детей составляла  $3482 \pm 30,25$  г, оценка состояния здоровья по шкале Апгар на 1 минуте составляла  $8,7 \pm 0,13$  балла, а на 5 минуте –  $9,2 \pm 0,12$  баллов. Определялись следующие эхоструктурные показатели сердца: КДР –  $17,4 \pm 0,48$  мм, КСР –  $12,6 \pm 0,19$  мм, УО –  $4,3 \pm 0,15$  мл, ФИ –  $72,8 \pm 1,03\%$  и ФУ –  $37,8 \pm 0,89\%$  (табл.). В основной группе у новорожденных первой подгруппы в пуповинной крови маркеры врожденной ЦМВ инфекции также не определялись. В первой подгруппе по сравнению с контрольной группой отмечались более низкие показатели массы тела ( $3350,2 \pm 34,52$  г,  $p < 0,01$ ) и оценки состояния здоровья по шкале Апгар на 1 минуте ( $7,8 \pm 0,12$  баллов,  $p < 0,001$ ) и на 5 минутах ( $8,3 \pm 0,12$  баллов,  $p < 0,001$ ). Эхографически у новорожденных первой подгруппы в сравнении с таковыми

в контрольной группе не обнаруживались статистически значимых различий средних значений КДР ( $p > 0,05$ ), КСР ( $p > 0,05$ ), УО ( $p > 0,05$ ), ФИ ( $p > 0,05$ ) и ФУ ( $p > 0,05$ ) (табл.). Это указывало, по нашему мнению,

на достаточно выраженные компенсаторно-приспособительные процессы у детей раннего неонатального возраста [9].

Таблица

Эхокардиографические показатели у новорожденных в исследуемых группах ( $M \pm m$ )

Показатели	Контрольная группа (n = 42)	Основная группа	
		Первая подгруппа (n = 36)	Вторая подгруппа (n = 32)
Конечно-диастолический размер левого желудочка, мм	17,7 ± 0,42	18,2 ± 0,49 $p_1 > 0,05$	16,4 ± 0,39 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Конечно-систолический размер левого желудочка, мм	12,6 ± 0,19	12,7 ± 0,19 $p_1 > 0,05$	11,9 ± 0,21 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Ударный объём, мл	4,3 ± 0,15	4,3 ± 0,18 $p_1 > 0,05$	3,7 ± 0,17 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Фракция изгнания, %	72,8 ± 1,03	73,1 ± 0,76 $p_1 > 0,05$	69,3 ± 0,86 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Фракция укорочения, %	37,8 ± 0,89	38,2 ± 0,56 $p_1 > 0,05$	35,4 ± 0,34 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – уровень значимости при сравнении с контрольной группой;  $p_2$  – с первой подгруппой основной группы.

У детей второй подгруппы в пуповинной крови не выявлялись маркеры антенатальной ЦМВ инфекции. Средняя масса новорожденных снижалась до 3076,2 ± 62,41 граммов по сравнению с контрольной ( $p < 0,01$ ) и первой подгруппой ( $p < 0,001$ ). Во второй подгруппе регистрировалась более низкая оценка состояния здоровья по шкале Апгар на 1 минуте (6,7 ± 0,23 баллов) и на 5 минуте (7,3 ± 0,18 баллов), в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и первой подгруппой ( $p < 0,001$ ). У детей второй подгруппы в сопоставлении с первой группой уменьшались значения КДР в 1,07 раза, КСР – в 1,05 раза, УО – в 1,16 раза, ФИ – в 1,05 раза и ФУ – в 1,06 раза (табл.). Во второй подгруппе в сравнении с первой подгруппой основной группы снижалась величина КДР в 1,1 раза, КСР – в 1,06 раза, УО – в 1,16 раза, ФИ – в 1,05 раза, а также ФУ – в 1,07 раза, что иллюстрировало менее выраженную компенсацию сердечно-сосудистой системы в период её ранней постнатальной адаптации [8–10].

Таким образом, в патогенезе изменения экоструктуры левых отделов сердца при церебральной ишемии II степени по сравнению с церебральной ишемией I степени у доношенных новорожденных, матери которых перенесли обострение бронхиальной астмы, ассоциированное с реактивацией ЦМВ инфекции во втором триместре беременности, в раннем неонаталь-

ном возрасте, важная роль отводится степени выраженности негативного влияния гипоксического, гемодинамического и эндотоксического факторов на их антенатально формирующуюся сердечно-сосудистую систему [11]. При этом более выраженная гипоксия может рассматриваться как стимул образования активных форм кислорода, концентрация которых запускает молекулярные механизмы повреждения кардиомиоцитов [12].

Ряд исследований отмечают негативное влияние бронхиальной астмы и ЦМВ инфекции на развитие плода и указывают на повышенный риск неблагоприятных исходов, таких как низкий вес при рождении, преждевременные роды и перинатальная заболеваемость. Так, например, регистрируется повышение частоты патологии сердечно-сосудистой и нервной систем у детей женщин, как больных астмой [13–15], так и перенесших обострение ЦМВ инфекции [16, 17].

Среди возможных механизмов можно отметить изменения в плаценте, происходящие вследствие обострения обсуждаемых заболеваний. Исследования показали, что плацента играет важную роль в регуляции развития сердечно-сосудистой системы плода. Ее сосудистое русло остается преимущественно вазодилатированным на протяжении всей беременности. Плодовая часть кровообращения плаценты напрямую

обеспечивается фетальным сердечным выбросом, который поддерживается на адекватном уровне на протяжении второй половины беременности. При увеличении плацентарного сосудистого сопротивления наблюдается фетальное ремоделирование сердца для поддержания адекватного ударного объема и кровоснабжения провизорного органа. Повышение сопротивления сосудов плаценты у животных в эксперименте инициирует значительные эффекты (включая задержку роста плода, гипертрофию миокарда, гипоксию и гипертонию) [18]. Это доказывает неблагоприятное воздействие на развитие сердечно-сосудистой системы плода нарушенной функции и морфологии сосудов провизорного органа [19].

Также можно предположить механизм, включающий воздействие большого количества глюкокортикоидов, которое наблюдается при реактивации ЦМВ инфекции [20] на фоне длительной внутриутробной гипоксии и вирус-индуцированной токсемии в кровотоке плода. Беременные женщины с обострением бронхиальной астмы применяя ингаляционные стероиды также могут повысить их уровень в организме. В плаценте 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 2 типа защищает плод от потенциально вредного воздействия высокого уровня кортизола матери [21], способного оказывать неблагоприятное влияние во время гестации вследствие изменения внутриутробного программирования [22]. Возросший уровень глюкокортикоидов вследствие снижения активности вышеупомянутого фермента при обострении инфекции, установленного нами ранее [20], мог сказаться на развитии структурных изменений центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

### Выводы

1. У новорожденных с церебральной ишемией I степени, матери которых перенесли обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести,

ассоциированное с реактивацией ЦМВ инфекции во втором триместре гестации, по сравнению с новорожденными от матерей с неосложненным течением беременности, которые имели обострение аналогичной бронхолегочной патологии в период беременности, не обнаруживаются различия показателей конечно-диастолического размера, конечно-систолического размера левого желудочка, ударного объема, фракции изгнания и фракции укорочения. Это может указывать на сохранение компенсаторно-приспособительных реакций сердечно-сосудистой системы у новорожденных, несмотря на осложненные условия их внутриутробного развития.

2. При развитии церебральной ишемии II степени у доношенных новорожденных, матери которых перенесли во втором триместре беременности обострение бронхиальной астмы легкой степени тяжести, обусловленное острой фазой ЦМВ инфекции, в сопоставлении церебральной ишемией I степени у новорожденных от матерей с обострением бронхиальной астмы легкой степени тяжести цитомегаловирусной этиологии, отмечается снижение конечно-диастолического размера, конечно-систолического размера левого желудочка, а также ударного объема, фракции изгнания и фракции укорочения. Вышеуказанные показатели отражают более выраженное антенатальное влияние гипоксии на формирование морфологических структур сердца.

### 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. Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пашенко А.А., Круглова Т.С., Бобрикова Е.Н. Беременность на фоне бронхиальной астмы. Наиболее актуальные вопросы (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2021. Т.27, №3. С.78–85. <https://doi.org/10.17116/repro20212703178>
2. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т.70, №1. С.106–112. <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i1.1239>
3. 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.
4. Шаповалова Е.А., Зубжицкая Л.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: TTYWJG.
5. Лаврова О.В., Шаповалова Е.А., Дымарская Ю.С. Особенности исходов беременности у пациенток, страдающих бронхиальной астмой различной тяжести // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т.66, №3. С.75–81. <https://doi.org/10.17816/JOWD66375-81>
6. Науменко Е.И., Гришуткина И.А., Самошкина Е.С., Акашкина Е.Ю., Широкова А.А., Тягушева Е.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных с церебральной ишемией // Современные проблемы науки и

образования. 2022. №3. (электронное издание). <https://doi.org/10.17513/spno.31800>

7. Баева И.Ю., Садыкова Г.Ш. Анатомо-функциональные эхографические особенности сердца крупных новорожденных в раннем неонатальном периоде // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т.6, №4. С.65–70. EDN: ONUTJJ.

8. Иванов Д.О., Козлова Л.В., Деревцов В.В., Прийма Н.Ф. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных, рожденных с внутриутробной задержкой роста // Трансляционная медицина. 2016. Т.3, №5. С.53–63. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-5-53-63>

9. Прахов А.В. Неонатальная кардиология: руководство для врачей. Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2017. 464 с. ISBN: 978-5-7032-1177-9.

10. Клайдайтер У., Далла Поцца Р., Хаас Н.А. Детская эхокардиография. Ультразвуковое исследование сердца у детей. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков сердца / пер. с нем. под ред. проф. М.И. Пыкова. М.: МЕДпресс-информ, 2022. 420 с. ISBN:978-5-907760-57-8.

11. Савченко О.А., Павликова Е.Б., Полянская Н.А., Киршина И.А., Губич А.А., Чуприк Ю.В. Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т.66, №2. С.41–48. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-41-48>

12. Физиология человека: учебник / под ред. Б.И. Ткаченко. 3-е изд., испр. и перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 688 с. ISBN: 978-5-9704-2861-0.

13. Blais L., Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women // J. Allergy Clin. Immunol. 2008. Vol. 121, №6. P.1379–1384.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.038>

14. Lin S., Herdt-Losavio M., Gensburg L., Marshall E., Druschel C. Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects // Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2009. Vol. 85, №2. P.161–168. <https://doi.org/10.1002/bdra.20523>

15. Rocklin R.E. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy // Reprod. Toxicol. 2011. Vol. 32, №2. P.189–197. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.05.023>

16. Pesch M.H., Saunders N.A., Abdelnabi S. Cytomegalovirus infection in pregnancy: prevention, presentation, management and neonatal outcomes // J. Midwifery Womens Health. 2021. Vol. 66, №3. P.397–402. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13228>

17. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science // Am. J. Obstet. Gynecol. 2020. Vol. 223, №3. P.330–349. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018>

18. Morrison J.L., Botting K.J., Dyer J.L., Williams S.J., Thornburg K.L., McMillen I.C. Restriction of placental function alters heart development in the sheep fetus // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007 Vol. 293, №1. P. R306–R313. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00798.2006>

19. Clifton V.L., Davies M., Moore V., Wright I.M., Ali Z., Hodyl N.A. Developmental perturbation induced by maternal asthma during pregnancy: the short- and long-term impacts on offspring // J. Pregnancy. 2012. Vol. 2012. Article number: 741613. <https://doi.org/10.1155/2012/741613>

20. Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Петрова К.К., Приходько Н.Г. Гормональный обмен в плаценте при цитомегаловирусной инфекции. Благовещенск: Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, 2020. 176 с. EDN: BFPWEB.

21. Kou H., Chen Y. Glucocorticoid programming mechanism of fetal-originated diseases // Fetal origin of diseases / eds. H. Wang, L. Chen, D. Xu. Singapore: Springer, 2024. P.65–82. [https://doi.org/10.1007/978-981-97-5730-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-97-5730-5_5)

22. Moisiadis V.G., Matthews S.G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol.10, №7. P. 391–402. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>

## REFERENCES

1. Dobrokhotova Yu.E., Fomina D.S., Pashchenko A.A., Kruglova T.S., Bobrikova E.N. [Asthma among pregnant. The most actual problems of management asthma during pregnancy (a systematic review)]. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2021;27(3):78-85 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20212703178>

2. Lutsenko M.T., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Mironenko A.G. [Mechanisms of hypoxia development during pregnancy and the disorder of fetus blood supply at cytomegalovirus infection]. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences* 2015; 70(1):106-112 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i1.1239>

3. Zubzhitskaya L.B., Kosheleva N.G., Shapovalova Ye.A., Arzhanova O.N., Dymarskaya Yu.R., Lavrova O.V., Semionova T.V., Stolpner E.G. [Status of placental barrier of women at the influence of exogenous and endogenous factors]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Womens Diseases* 2015; 64(5): 36–42 (in Russian).

4. Shapovalova Ye.A., Zubzhitskaya L.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]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Womens Diseases* 2015; 64(2): 69–74 (in Russian).

5. Lavrova O.V., Shapovalova YE.A., Dymarskaya Yu.S. [Pregnancy outcomes features in patients with different severity of asthma]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Womens Diseases* 2017; 66(2):75–81 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/JOWD66375-81>

6. Naumenko YE.I., Grishutkina I.A., Samoshkina Ye.S., Akashkina Ye.Yu., Shirokova A.A., Tyagusheva Ye.N. [Cardiovascular status in newborns with cerebral ischemia]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2022; 3 (in Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.31800>

7. Baeva I.Yu., Sadykova G.Sh. [Anatomo-functional echocardiographic features in macrosomal infants in the early neonatal period]. *Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana* 2011; 6(4):65–70 (in Russian).

8. Ivanov D.O., Kozlova L.V., Derevtsov V.V., Priyma N.F. [Assessment of the cardiovascular system state in newborns with intrauterine growth restriction]. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine* 2016; 3(5):53–63 (in Russian). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-5-53-63>

9. Prakhov A.V. [Neonatal cardiology]. N.Novgorod: Izdatel'stvo Nizhegorodskoy gosudarstvennoy meditsinskoj akademii; 2017 (in Russian). ISBN: 978-5-7032-1177-9.

10. Klaydayter U., Dalla Pottsa R., Khaas N.A. [Pediatric echocardiography. Ultrasound examination of the heart in children. Ultrasound diagnosis of congenital heart defects]. Moscow: MEDpress-inform; 2022 (in Russian). ISBN: 978-5-907760-57-8.

11. Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A., Gubich A.A., Chuprik Yu.V. [Prognostic value of heart failure biomarkers in the assessment of cardiac dysfunction in the fetus and newborn]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2021; 66(2):41–48 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-41-48>

12. Tkachenko B.I., editor. [Human Physiology: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-2861-0.

13. Blais L., Forget A. Asthma exacerbations during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121(6):1379–1384, 1384.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.038>

14. Lin S., Herdt-Losavio M., Gensburg L., Marshall E., Druschel C. Maternal asthma, asthma medication use, and the risk of congenital heart defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2009; 85(2):161–168. <https://doi.org/10.1002/bdra.20523>.

15. Rocklin R.E. Asthma, asthma medications and their effects on maternal/fetal outcomes during pregnancy. *Reprod. Toxicol.* 2011; 32(2):189–197. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.05.023>

16. Pesch M.H., Saunders N.A., Abdelnabi S. Cytomegalovirus infection in pregnancy: prevention, presentation, management and neonatal outcomes. *J. Midwifery Womens Health.* 2021; 66(3):397–402. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13228>

17. Leruez-Ville M., Foulon I., Pass R., Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(3):330–349. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018>

18. Morrison J.L., Botting K.J., Dyer J.L., Williams S.J., Thornburg K.L., McMillen I.C. Restriction of placental function alters heart development in the sheep fetus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007; 293(1):R306–R313. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00798.2006>

19. Clifton V.L., Davies M., Moore V., Wright I.M., Ali Z., Hodyl N.A. Developmental perturbation induced by maternal asthma during pregnancy: the short- and long-term impacts on offspring. *J. Pregnancy* 2012; 2012:741613. <https://doi.org/10.1155/2012/741613>

20. Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Petrova K.K., Prikhodko N.G. [Hormonal metabolism in the placenta during cytomegalovirus infection]. Blagoveshchensk: Dal'nevostochnyy nauchnyy tsentr fiziologii i patologii dykhaniya; 2020 (in Russian).

21. Kou H., Chen Y. Glucocorticoid programming mechanism of fetal-originated diseases. In: Wang H., Chen L., Xu D., editors. Fetal origin of diseases. Singapore: Springer; 2024:65–82. [https://doi.org/10.1007/978-981-97-5730-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-97-5730-5_5)

22. Moisiadis V.G., Matthews S.G. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10(7):391–402. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>

---

**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

**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

**Игорь Николаевич Гориков**, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

**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

**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

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

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

**Инна Викторовна Довжикова**, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

**Inna V. Dovzhikova**, PhD, DSc (Biol.), Leading Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dov\_kova100@rambler.ru

*Поступила 13.11.2025  
Принята к печати 30.01.2026*

*Received November 13, 2025  
Accepted January 30, 2026*

УДК 616.348-006.6:616-074

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-127-133

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ЛИНЧА: ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ

С.С.Грашовень<sup>1</sup>, Р.А.Жданова<sup>1</sup>, А.С.Алексеенко<sup>1</sup>, А.А.Пастухов<sup>1</sup>, Т.Е.Тальченкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Синдром Линча является одним из наиболее распространенных наследственных онкологических синдромов и характеризуется развитием многих видов рака преимущественно в молодом возрасте. Это генетическое заболевание, определяемое герминальной мутацией генов, ответственных за ошибки репарации ДНК. **Цель.** Описание редкого заболевания – синдрома Линча для ознакомления врачей с современными возможностями диагностики. **Материалы и методы.** Представлено клиническое наблюдение данной патологии из личной практики авторов. **Результаты.** В рамках исследования изучен случай пациента 1984 года рождения с двумя первичными опухолями ободочной кишки. На основании клинической картины (ранний возраст дебюта и множественные опухоли) заподозрен синдром Линча. С целью верификации диагноза инициировано молекулярно-генетическое исследование микросателлитной нестабильности (MSI). Была выявлена герминальная мутация: патогенная дупликация гена *MLH1* NM\_000249.4 c.1921dup (p.Leu641Profs\*4) в гетерозиготном состоянии. Диагноз был изменен на синдром Линча. Составлена индивидуальная программа по наблюдению пациента. **Заключение.** Продемонстрированы возможности диагностики и лечения, а также предложен алгоритм диспансерного наблюдения у пациентов с установленным диагнозом и их родственников.

*Ключевые слова:* синдром Линча, микросателлитная нестабильность, колоректальный рак.

## A RARE CASE OF LYNCH SYNDROME: THE ROLE OF GENETIC TESTING IN DIAGNOSIS

S.S.Grashoven<sup>1</sup>, R.A.Zhdanova<sup>1</sup>, A.S.Alekseenko<sup>1</sup>, A.A.Pastukhov<sup>1</sup>, T.E.Talchenkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Amur Regional Cancer Center, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

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

**SUMMARY. Introduction.** Lynch syndrome is one of the most common hereditary cancer syndromes, characterized by early-onset development of multiple malignancies, particularly colorectal cancer. It is caused by germline mutations in DNA mismatch repair (MMR) genes. **Aim.** To present a rare case of Lynch syndrome to familiarize clinicians with current diagnostic approaches. **Materials and methods.** A clinical case from the authors' practice is described. **Results.** The patient, born in 1984, presented with two primary tumors of the colon. Given the early age of onset and multiplicity of tumors, Lynch syndrome was clinically suspected. Molecular genetic testing for microsatellite instability (MSI) was performed, revealing a pathogenic heterozygous germline duplication in the *MLH1* gene: NM\_000249.4 c.1921dup (p.Leu641Profs\*4). The diagnosis was confirmed as Lynch syndrome, and an individualized surveillance program was established. **Conclusion.** This case illustrates the diagnostic and therapeutic capabilities available for Lynch syndrome and proposes a structured algorithm for long-term follow-up of both diagnosed patients and their at-risk relatives.

*Key words:* Lynch syndrome, microsatellite instability, colorectal cancer.

### Контактная информация

Регина Андреевна Жданова, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, д.110. E-mail: regzhd@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Regina A. Zhdanova, MD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Amur Regional Cancer Center, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: regzhd@mail.ru

### Для цитирования:

Грашовень С.С., Жданова Р.А., Алексеенко А.С., Пастухов А.А., Тальченкова Т.Е. Редкий случай синдрома Линча: значение генетического тестирования в диагностике // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.127–133. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-127-133

### For citation:

Grashoven S.S., Zhdanova R.A., Alekseenko A.S., Pastukhov A.A., Talchenkova T.E. A rare case of Lynch syndrome: the role of genetic testing in diagnosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):127–133 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-127-133

Синдром Линча является одним из наиболее распространенных наследственных онкологических синдромов и характеризуется развитием многих видов рака преимущественно в молодом возрасте. Рассматриваемый синдром характеризуется предрасположенностью к спектру злокачественных опухолей, в первую очередь, колоректальному раку (КРР) и раку эндометрия. В реальной клинической работе основными кандидатами для диагностики синдрома Линча чаще становятся пациенты именно с КРР. Он является причиной около 2-3% всех случаев КРР [1].

Синдром вызывается патогенными вариантами зародышевой линии в четырёх генах репарации несоответствий ДНК (MMR, MisMatchRepair) – *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* и *PMS2*, либо делецией *EPCAM*. В свою очередь, MMR — это система исправления ошибок ДНК, возникающих при репликации. Этот процесс критически важен для поддержания стабильности генома и предотвращения накопления мутаций. В результате нарушения репарации в клетках возникает накопление ошибок при репликации ДНК, что приводит к появлению новых микросателлитных повторов. Опухоли, ассоциированные с данным синдромом, характеризуются микросателлитной нестабильностью. Оценка микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) используется в качестве критерия отбора пациентов и выполняется при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимического анализа. При выявлении MSI, ДНК, полученная из лимфоцитов пациента, подвергается анализу нуклеотидной последовательности генов *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* и *EPCAM* [2, 3]. Стоит отметить, что некоторые крупные лаборатории в нашей стране используют метод высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS), что дает возможность выполнять исследование всех пяти генов в рамках единого запуска.

Подтверждение диагноза синдрома Линча дает возможность существенно изменить терапевтическую стратегию. В среднем, мутационная нагрузка в опухолях с MSI в 20 раз выше, чем в опухолях без этого признака [2, 3]. Это влечет за собой появление большого количества опухолевых неоантигенов (короткие цепочки аминокислот, которые не встречаются в норме и таким образом могут распознаваться иммунной системой), что, в свою очередь, обуславливает крайне высокую эффективность иммунотерапии. Следует также отметить, что в случае спорадического рака толстой кишки время от появления полипа до его злокачественной трансформации составляет около 10–15 лет, а при синдроме Линча рак развивается примерно за 35 месяцев [2]. Морфологическая картина таких опухолей довольно часто представлена муцинозными низкодифференцированными карциномами [1, 2].

Хирургическое лечение пациентов с синдромом Линча имеет свои определенные особенности. В случае выполнения у пациентов с колоректальным раком органосохраняющих операций, таких как сегментар-

ные резекции толстой кишки, сохраняется высокий риск развития первично-множественных опухолей в оставшихся отделах органа-мишени. Учитывая эти условия, клинические рекомендации обуславливают проведение расширенного объема оперативного вмешательства с момента диагностирования первичной карциномы: колэктомии при опухоли в ободочной кишке или колпроктэктомии при раке прямой кишки [4–7]. Следовательно, еще на дооперационном этапе необходимо тщательно объяснять пациенту все имеющиеся риски.

Присутствие MSI в резектабельном колоректальном раке ассоциировано с пониженным риском местного или отдалённого рецидива. Накоплено достаточно большое количество лабораторных и клинических данных, свидетельствующих о низкой эффективности адъювантной монотерапии 5-фторурацилом у подобных пациентов, поэтому при опухолях второй стадии допускается отказ от химиотерапии после проведенной операции. Комбинированная терапия 5-фторурацилом и оксалиплатином сохраняет свою эффективность при нарушениях MMR, поэтому пациенты с третьей стадией колоректального рака получают адъювантное лечение вне зависимости от статуса MSI [4, 6]. MSI является универсальным показанием для назначения ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатическим распространением опухолевого процесса [2].

Настоящее клиническое наблюдение представляет особый научный и практический интерес, так как описывает крайне редкую патологию, встречающуюся в том числе в Амурской области. Коллектив авторов считает необходимым поделиться опытом, чтобы акцентировать внимание на возможность ранней диагностики и своевременного эффективного лечения таких пациентов.

#### Клиническое наблюдение

Пациент И. мужского пола, 1984 года рождения. В возрасте 23 лет был установлен диагноз: рак нисходящего отдела ободочной кишки pT4N1M0, III стадия. Было проведено комбинированное лечение (03.11.2007): левосторонняя гемиколэктомия с пятью курсами полихимиотерапии. Из анамнеза известно, что ежегодно являлся на диспансерное наблюдение, данных за рецидив отмечено не было. С сентября 2023 года стал отмечать ухудшение самочувствия – появилось чувство резей, тянущих болей в эпигастрии. Позднее отметил миграцию болей в околопупочную область. В течении месяца постепенно нарастали слабость и головокружение. Обратился в прикрепленную по месту жительства городскую поликлинику и прошел обследование. При фиброколоноскопии было выявлено образование восходящего отдела ободочной кишки, взята биопсия. Пациент был направлен в Амурской областной онкологический диспансер для обследования и лечения. По данным

патогистологического исследования от 13.09.2023 в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки был выявлен рост аденокарциномы G3. На основании этого заключения был выставлен следующий диагноз: метастатический рак: 1) рак нисходящего отдела ободочной кишки pT4N1M0, операция от 03.11.2007 – левосторонняя гемиколэктомия; 2) рак восходящего отдела толстой кишки cT3N0M0. После проведенного дообследования (29.09.2023) больному под эндотрахеальным наркозом была выполнена правосторонняя гемиколэктомия с D2 лимфодиссекцией. Операционный материал толстой кишки был направлен на морфологическое исследование. Согласно протоколу патогистологического исследования, макроскопически был исследован фрагмент восходящей ободочной кишки размером 22 см: купол слепой кишки был представлен плотной хрящеподобной тканью, слизистая

оболочка над ней была изъязвлена, очагово отмечалось разрастание напоминающее цветную капусту, визуально определялся рост в прилежащую клетчатку. Аппендикс был без особенностей, а лимфатические узлы прилежащей клетчатки увеличены до 3,5 см, плотные, белого цвета. Микроскопическое описание: в слепой кишке муцинозная низкодифференцированная аденокарцинома (G3) в сочетании с умереннодифференцированной аденокарциномой (G2) (рис. 1–3), с прорастанием через мышечную оболочку в жировую клетчатку (рис. 4). Перинеуральной инвазии не было выявлено. Отмечалась слабо выраженная перифокальная лимфоидная инфильтрация. Края отсечения определялись как интактные. В трех лимфоузлах (из 17 исследованных) определялись метастазы рака (рис. 5, 6). Аппендикс – типичного строения (pT3N1bR0).

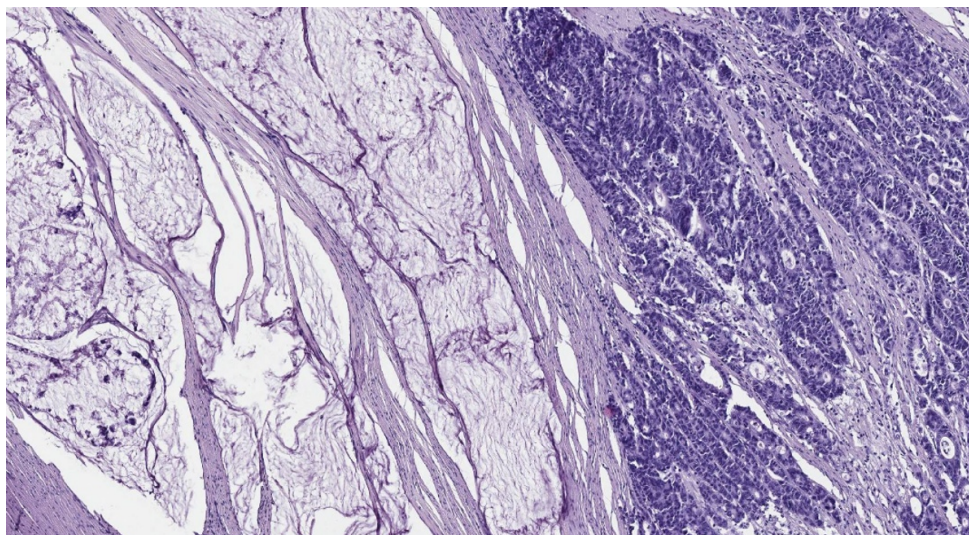


Рис. 1. Фрагмент опухоли толстой кишки, полученный после проведения правосторонней гемиколэктомии, демонстрирующий четкую границу между двумя компонентами: муцинозный (слева) и умеренно дифференцированной аденокарциномы (справа). Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

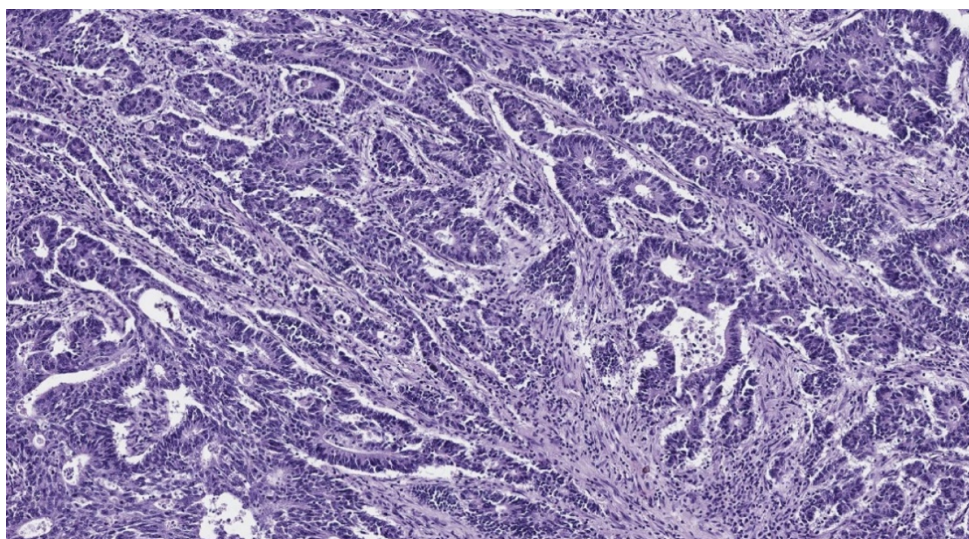


Рис. 2. Опухоль слепой кишки представлена железистыми структурами неправильной формы и размера. Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

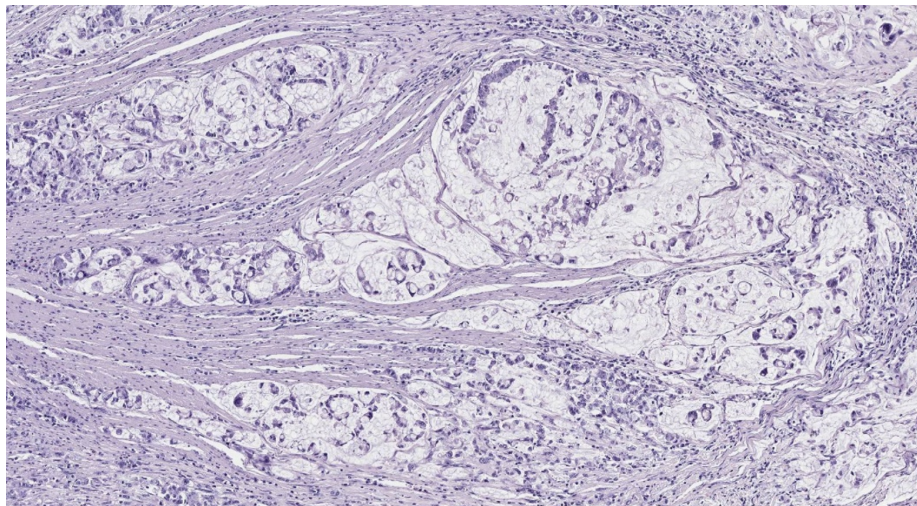


Рис. 3. Участок опухоли слепой кишки с обширными внеклеточными скоплениями муцина («озёра слизи»), в которых располагаются мелкие гнёзда и отдельные атипичные клетки. Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

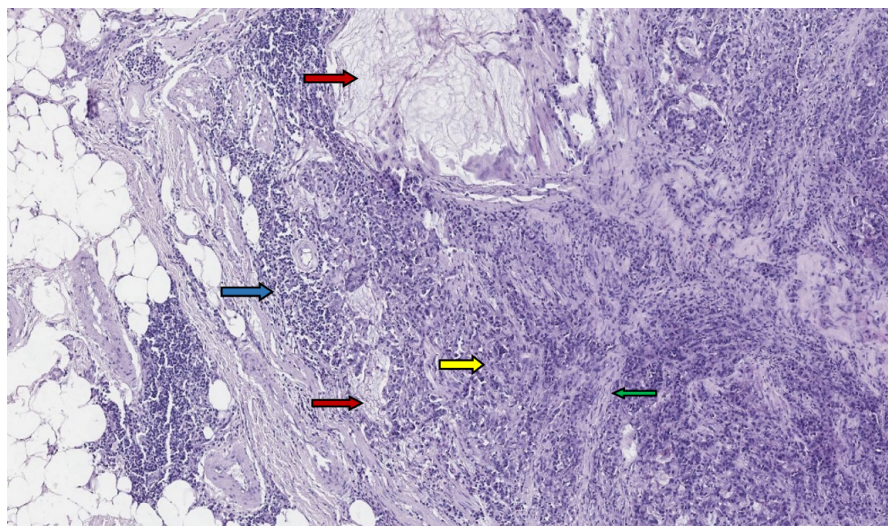


Рис. 4. Оба компонента опухоли толстой кишки (красная стрелка – муцинозный, желтая – железистый) инфильтрируют периколическую жировую клетчатку. Опухолевые железы и солидные пласты окружены десмопластической стромой (зелёная стрелка) и инфильтрированы лимфоцитами (голубая стрелка). Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

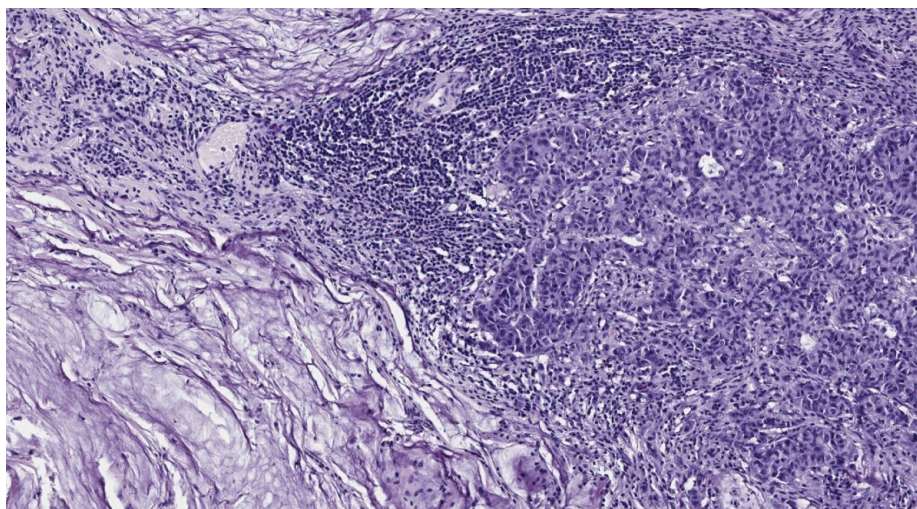


Рис. 5. Метастаз опухоли слепой кишки в регионарном лимфатическом узле. Нормальная архитектоника полностью нарушена – паренхима практически тотально замещена опухолевой тканью. Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

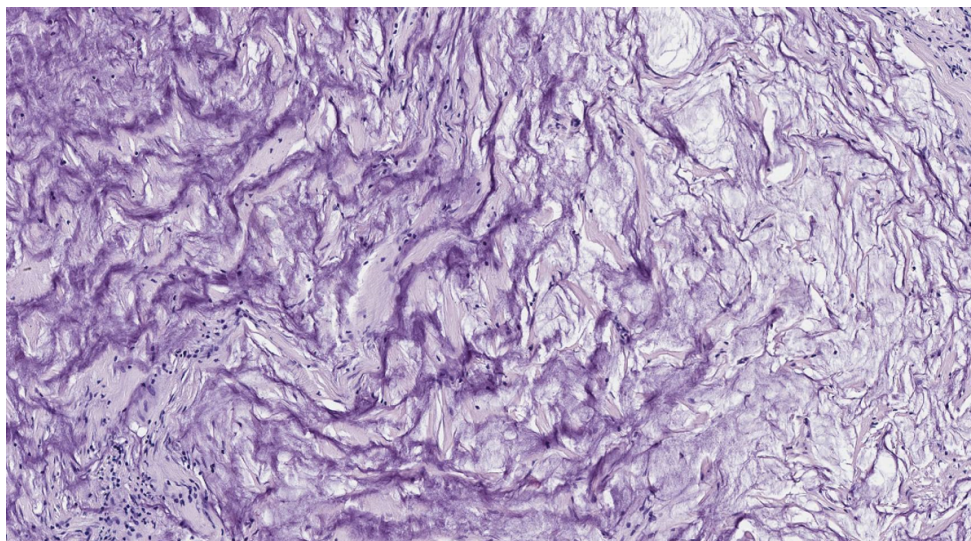


Рис. 6. Ткань лимфатического узла замещена обширными «озёрами» муцина. Опухолевые клетки отсутствуют – так называемый феномен «бесклеточного муцина». Окраска гематоксилин-эозин, ув. x100.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан на 10 сутки после операции с окончательным диагнозом: метастатический рак: 1) рак нисходящего отдела ободочной кишки pT4N1M0, операция от 03.11.2007 – левосторонняя гемиколэктомия; 2) рак восходящего отдела толстой кишки pT3N1bM0, операция от 29.09.2023 – правосторонняя гемиколэктомия. Пациент получил консультацию химиотерапевта, который учитывая местно-распространенный характер процесса назначил медикаментозное лечение. Было проведено четыре курса по схеме XELOX (адьювантная химиотерапия, включающая препараты капецитабин и оксалиплатин). Учитывая молодой возраст пациента и наличие метастатической опухоли, репрезентативный гистологический блок из исследованного операционного материала было решено направить на молекулярно-генетическое тестирование в ДНЦ ФПД (г. Благовещенск), включающее анализ генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* (мутации в этих генах играют ключевую роль в развитии рака) и определение статуса MSI. Комплексное тестирование помогает подобрать таргетированную терапию. В связи с тем, что в опухолевой ткани была обнаружена микросателлитная нестабильность, пациента пригласили для выполнения расширенного анализа на синдром Линча. Образец периферической крови был помещен в пробирку с ЭДТА (специальная вакуумная пробирка, содержащая антикоагулянт ЭтиленДиаминТетраУксусную кислоту) и отправлен в лабораторию ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, где было проведено исследование методом NGS на наличие мутаций в генах *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*. В результате у пациента была выявлена герминальная мутация: патогенная дупликация гена *MLH1* NM\_000249.4 с.1921dup (p.Leu641Profs\*4) в гетерозиготном состоянии. На основании этого, выставленный ранее диагноз был изменен на синдром Линча. Данный случай обсуждался на

врачебной комиссии, была составлена индивидуальная программа по наблюдению пациента, включающая:

- колоноскопию с интервалом 1-2 года;
- эзофагогастродуоденоскопию с интервалом 2-3 года, а также проведение эрадикационной терапии при инфекции *Helicobacter pylori*, так как последняя увеличивает риск развития рака желудка;
- скрининговый анализ мочи, а также ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря ежегодно.

Также было рекомендовано пройти генетическое тестирование на выявление той же мутации всем близким родственникам.

На момент подготовки статьи пациент находился в состоянии полной ремиссии под постоянным диспансерным наблюдением.

### Заключение

Прогресс в диагностическом тестировании и понимании молекулярного патогенеза опухолей позволяет лучше идентифицировать пациентов с синдромом Линча, а также другие редкие генетические синдромы. На сегодняшний день опухоли с MSI поддаются эффективному методу лечения, что подчёркивает важность их выявления [7]. Кроме того, пациенты с синдромом Линча, а также их родственники, должны проходить диспансерное наблюдение для предотвращения развития других видов рака [2].

На основании анализа данного клинического случая можно сформулировать следующие выводы: 1) развитие колоректального рака у молодых пациентов требует обязательного исключения наследственных опухолевых синдромов, в первую очередь – синдрома Линча; 2) верификация диагноза с помощью современных молекулярно-генетических методов является определяющей для выбора дальнейшей тактики ведения не только пациента, но и его семьи; 3) для носителей патогенных мутаций ключевое значение имеет строгое

соблюдение программ интенсивного скрининга, что доказано снижает онкологическую смертность за счет ранней диагностики и профилактики новых злокачественных новообразований.

Данное клиническое наблюдение дополняет уже известные знания по поводу этого редкого для нашего региона заболевания и, таким образом, мы надеемся, что полученная информация послужит напоминанием для клиницистов о необходимости тщательного сбора и анализа семейного онкологического анамнеза, который зачастую является первым и самым доступным маркером наследственной предрасположенности.

#### Информированное согласие

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие, в том числе на использо-

вание медицинских данных, публикацию в медицинском журнале, включая его электронную версию (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания — 25.10.2025).

#### 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. Pellat A., Netter J., Perkins G., Cohen R., Coulet F., Parc Y., Svrcek M., Duval A., Thierry A. Lynch syndrome: What is new? // *Bul. Canc.* 2019. Vol.106, №7-8. P.647–655. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.10.009>
2. Цуканов А.С., Демидова И.А., Цаур Г.А., Друй А.Е., Ольшанская Ю.В., Кекеева Т.В., Филипенко М.Л., Имянитов Е.Н. Диагностика синдрома Линча у онкологических пациентов: позиция Межрегиональной организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии // *Вопросы онкологии.* 2023. Т.69, №1. С.7–14. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14>
3. Li X., Liu G., Wu W. Recent advances in Lynch syndrome // *Exp. Hematol. Oncol.* 2021. Vol.10, №1. Article number:37. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00231-4>
4. Horisberger K., Mann C., Lang H. Current surgical concepts in Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis // *Visc. Med.* 2023. Vol.39, №1. P.1–9. <https://doi.org/10.1159/000530030>
5. Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer // *Curr. Treat Options Oncol.* Vol.16, №7. Article number:30. <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0348-2>
6. Kok M., Chalabi M., Haanen J. How i treat MSI cancers with advanced disease // *ESMO Open.* 2019. Vol.4. (Suppl.2). Article number:e000511. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000511>
7. Biller L.H., Syngal S., Yurgelun M.B. Recent advances in Lynch syndrome // *Fam. Canc.* 2019. Vol.18, №2 P.211–219. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-00117-1>

### REFERENCES

1. Pellat A., Netter J., Perkins G., Cohen R., Coulet F., Parc Y., Svrcek M., Duval A., Thierry A. Lynch syndrome: What is new? *Bul. Canc.* 2019; 106(7-8):647–655. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.10.009>
2. Tsukanov A.S., Demidova I.A., Tsaur G.A., Druy A.E., Olshanskaya Yu.V., Kekeeva T.V., Filipenko M.L., Imyanitov E.N. [Diagnosis of lynch syndrome in cancer patients: the position of the Interregional organization of molecular geneticists in oncology and oncohematology]. *Voprosy onkologii = Questions of Oncology* 2023; 69(1):7–14 (in Russian). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-7-14>
3. Li X., Liu G., Wu W. Recent advances in Lynch syndrome. *Exp. Hematol. Oncol.* 2021; 10(1):37. <https://doi.org/10.1186/s40164-021-00231-4>
4. Horisberger K., Mann C., Lang H. Current surgical concepts in Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis. *Visc. Med.* 2023; 39(1):1–9. <https://doi.org/10.1159/000530030>
5. Kawakami H., Zaanani A., Sinicrope F. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2015; 16(7):30. <https://doi.org/10.1007/s11864-015-0348-2>
6. Kok M., Chalabi M., Haanen J. How i treat MSI cancers with advanced disease. *ESMO Open.* 2019; 4(Suppl.2):e000511. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000511>
7. Biller L.H., Syngal S., Yurgelun M.B. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam. Canc.* 2019; 18(2):211–219. <https://doi.org/10.1007/s10689-018-00117-1>

**Информация об авторах:**

**Сергей Сергеевич Грашовень**, врач-колопроктолог отделения абдоминальной и торакальной онкологии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: grashoven92@mail.ru

**Регина Андреевна Жданова**, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: regzhd@mail.ru

**Александр Сергеевич Алексеенко**, врач хирург-онколог отделения абдоминальной и торакальной онкологии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: Alleks336@mail.ru

**Антон Александрович Пастухов**, врач хирург-онколог отделения абдоминальной и торакальной онкологии, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: Apotekaryi@mail.ru

**Татьяна Евгеньевна Тальченкова**, врач клинико-лабораторной диагностики, клинико-диагностическая лаборатория, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: talchenkova@rambler.ru

**Author information:**

**Sergey S. Grashoven**, MD, Coloproctologist, Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Amur Regional Cancer Center; e-mail: grashoven92@mail.ru

**Regina A. Zhdanova**, MD, Pathologist, Department of Pathological Anatomy, Amur Regional Cancer Center; e-mail: regzhd@mail.ru

**Aleksandr S. Alekseenko**, MD, Surgical Oncologist, Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Amur Regional Cancer Center; e-mail: Alleks336@mail.ru

**Anton A. Pastukhov**, MD, Surgical Oncologist, Department of Abdominal and Thoracic Oncology, Amur Regional Cancer Center; e-mail: Apotekaryi@mail.ru

**Tatiana E. Talchenkova**, MD, Specialist in Clinical Laboratory Diagnostics, Clinical Diagnostic Laboratory, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: talchenkova@rambler.ru

---

Поступила 30.12.2025  
Принята к печати 27.02.2026

Received December 30, 2025  
Accepted February 27, 2026

---

УДК 616.248(577.322.2+616.8-092)]575

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-134-149

## АНКИРИНОВЫЙ ИОННЫЙ КАНАЛ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР МОЗГА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ПУТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

О.Ю.Кытjikова, Т.П.Новгородцева, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко

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

**РЕЗЮМЕ.** Сложность патогенеза бронхиальной астмы (БА) обусловлена влиянием факторов окружающей среды, генетических и эпигенетических факторов, взаимодействующих между собой и способствующих развитию и обострениям данной патологии. БА имеет нейрогенный компонент, к которому в последние годы приковано внимание исследователей. При действии холода, сигаретного дыма, аллергенов и ряда химических веществ, являющихся триггерами БА, активируется экспрессируемый в сенсорных С-волокнах легких анкириновый рецептор *TRPA1* (от англ. transient receptor potential cation channel subfamily A member 1). Он запускает приток  $Ca^{2+}$  в сенсорные нейроны и активирует каскады, ответственные за экспрессию гена нейротрофического фактора мозга (от англ. brain-derived neurotrophic factor, *BDNF*). *BDNF* вовлечен в развитие ремоделирования дыхательных путей, усиливает иннервацию бронхов и усугубляет их гиперреактивность, в также поддерживает гиперчувствительность нейронов по механизму обратной связи. Полиморфизмы гена *BDNF* определяют восприимчивость к развитию БА, при этом носители полиморфизмов гена *TRPA1* более чувствительны к эпигенетическим модификациям и могут иметь более сильную экспрессию *BDNF* в ответ на действие раздражителей. Несмотря на то, что эпигенетика *TRPA1* и *BDNF* при БА находится в стадии изучения, эпигенетические изменения *TRPA1* и *BDNF* достаточно хорошо описаны в неврологии, что может быть интересно в контексте их взаимовлияния при БА, учитывая роль нейроиммунного воспаления в патогенезе данного заболевания. В настоящем обзоре обсуждаются роль и взаимосвязь генетических и эпигенетических изменений, вызванных факторами окружающей среды, инициирующих развитие БА, а также место *TRPA1* и *BDNF* в данном процессе.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, генетика, эпигенетика, *BDNF*, *TRP* каналы, *TRPA1*, нейрогенное воспаление.

## TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL ANKYRIN 1 CHANNEL AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR IN THE PATHOGENESIS OF ASTHMA: WAYS OF INTERACTION

О.Yu.Kytjikova, T.P.Novgorodtseva, M.V.Antonyuk, T.A.Gvozdenko

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

**SUMMARY.** The complexity of the pathogenesis of bronchial asthma (BA) has been caused by the influence of the environmental, genetic and epigenetic factors that interact with each other and contribute to the development and exacerbation of this pathology. In recent years researchers have focused on the neurogenic component of the BA pathogenesis. The ankyrin receptor *TRPA1* (the transient receptor potential cation channel subfamily A member 1) is expressed in the sensory C-fibers of the lungs and activated by the cold, cigarette smoke, allergens and number of chemicals that are the

### Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытjikова, д-р мед. наук, 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, 73г. E-mail: kytjikova@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Оксана Юрьевна Кытjikова, д-р мед. наук, 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, 73г. E-mail: kytjikova@yandex.ru

### Для цитирования:

Кытjikова О.Ю., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Анкириновый ионный канал и нейротрофический фактор мозга в патогенезе бронхиальной астмы: пути взаимодействия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.134–149. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-134-149

### For citation:

Kytjikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Transient receptor potential ankyrin channel and brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of asthma: ways of interaction. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):134–149 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-134-149

triggers of BA. It triggers the influx of  $Ca^{2+}$  into sensory neurons and activates the cascades responsible for the expression of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. BDNF is involved in airway remodeling, enhances airway innervation and exacerbates airway hyperreactivity, and also maintains sensory hypersensitivity through a feedback loop. *BDNF* gene polymorphisms confer susceptibility to BA, with carriers of *TRPA1* gene polymorphisms more sensitive to epigenetic modifications and may have strong BDNF expression in response to the stimuli. Despite the fact that the epigenetics of *TRPA1* and *BDNF* in BA is under study, the epigenetic changes of *TRPA1* and *BDNF* are well described in neurology, which may be interesting in the context of their interaction in BA, given the role of neuroimmune inflammation in the pathogenesis of this disease. The present review discusses the role and relationship of genetic and epigenetic changes induced by environmental factors initiating BA development, as well as role of *TRPA1* and *BDNF* in this process.

*Key words: asthma, genetic, epigenetic, BDNF, TRP channels, TRPA1, neurogenic inflammation.*

Бронхиальная астма (БА) – этиологически сложное, гетерогенное воспалительное заболевание дыхательных путей, возникающее в результате взаимодействия различных патогенетических механизмов, активированных влиянием факторов окружающей среды, эпигенетических изменений и генетической предрасположенности к развитию данного заболевания [1].

Исследования генетических факторов БА предполагают значительный вклад наследственного компонента в заболеваемость данной патологией [2]. В то же время, по результатам полногеномного анализа GWAS (от англ. whole-genome associated study) все выявленные на сегодняшний день гены, ассоциированные с развитием БА, объясняют только малую часть наблюдаемой наследуемости [3]. Подобное несоответствие обозначается в литературе как «проблема недостающей наследуемости» [4].

Растущая заболеваемость БА также не может быть объяснена только вкладом генетического компонента, а более вероятно связана с влиянием природно-климатических и антропогенных факторов окружающей среды, в частности, с воздействием на респираторный тракт экстремальных температур [5–9], аллергенов и загрязняющих веществ, содержащихся в воздухе [10–13]. Кроме того, под влиянием факторов окружающей среды возникают обратимые изменения областей генома без изменения последовательности ДНК (метилирование ДНК, модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование) и изменения, опосредованные некодирующими РНК (микроРНК)) [14–16]. Именно эпигенетические механизмы связывают генетические факторы предрасположенности к БА с развитием данной патологии [14, 17, 18].

Воспаление при БА имеет нейрогенный компонент, при котором иммунные клетки, нервные волокна, нейромедиаторы и нейропептиды взаимодействуют между собой в ответ на действие различных стимулов внешней среды, в том числе холода, сигаретного дыма, аллергенов и ряда химических веществ, являющихся триггерами БА [19]. Данные триггеры влияют на сенсорные С-волокна легких и активируют активно экспрессирующийся в них ангириновый рецептор *TRPA1* (от англ. transient receptor potential cation channel subfamily A member 1), относящийся к ионным каналам с транзиторным рецепторным потенциалом (transient re-

ceptor potential channels, TRPs) [20, 21]. Этот полимодальный клеточный сенсор функционирует как мембранный неселективный катионный канал, преимущественно проницаемый для кальция ( $Ca^{2+}$ ), а также для магния и натрия [8]. *TRPA1* может оставаться активированным не только из-за хронического воздействия эндогенных триггеров, но и провоспалительных медиаторов [22].

Активированный *TRPA1* инициирует приток  $Ca^{2+}$  в сенсорных нейронах, что запускает каскад CREB (от англ. cAMP-response element binding protein) [23] и активирует ядерный фактор каппа-В – NF- $\kappa$ B (от англ. nuclear factor kappa-B) [22], которые ответственны за транскрипцию гена нейротрофического фактора мозга – *BDNF* (от англ. brain-derived neurotrophic factor) [24, 25]. Кроме того, активированные сенсорные нейроны выделяют нейропептиды (субстанция P, SP) [26], стимулирующие гладкомышечные клетки дыхательных путей, экспрессирующие *BDNF* [27]. *BDNF* вовлечен в иммунную и нейроиммунную регуляцию при БА, обуславливая развитие нейрогенного воспаления и гиперреактивности бронхов за счет стимуляции иннервации бронхиальной стенки и повышения чувствительности сенсорных нейронов к влиянию факторов окружающей среды [28–30]. *BDNF* также поддерживает гиперчувствительность *TRPA1* нейронов, что усиливает воспаление и гиперреактивность бронхов при БА по механизму обратной связи [31].

Очевидность функциональной связи *TRPA1* и *BDNF* наводит на мысль, что они также связаны генетически и эпигенетически. Изучение данного направления представляется крайне важным при БА, так как *TRPA1* [13, 21] и *BDNF* вовлечены в развитие нейрогенного воспаления [25] – эпигенетические изменения *TRPA1* приводят к гиперэкспрессии *TRPA1* на нейронах [18, 32], способной усиливать выработку *BDNF*. С другой стороны, эпигенетические изменения промоторов *BDNF* (ацетилирование/метилирование гистонов и гипометилирование ДНК) [30], способны еще больше усилить экспрессию *BDNF* под действием *TRPA1*, создавая порочный круг персистирующего воспаления.

Исследования последних лет свидетельствуют о неоднозначной связи полиморфизмов *BDNF* с высоким уровнем данного нейротрофина при БА. Высказано предположение, что уровень *BDNF* повышен в плазме больных БА независимо от имеющегося полиморфизма *BDNF* [33], однако его полиморфизмы с высокой

долей вероятности определяют восприимчивость детей и некоторых этнических групп к развитию БА [30, 34, 35].

Полиморфизмы в гене *TRPA1* ассоциированы с повышенной чувствительностью дыхательных путей к дыму, холодному воздуху и загрязнителям. У детей описана связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов – SNP (от англ. single nucleotide polymorphism) *TRPA1* (rs959974, rs1384001, rs7010969, rs3735945, rs920829 и rs4738202) с развитием БА, но данная связь не подтверждена у взрослых [3, 36, 37]. Полиморфизмы *TRPA1* также связаны со снижением контроля БА [38]. Таким образом, носители полиморфизмов гена *TRPA1* могут иметь более сильную экспрессию BDNF в ответ на действие раздражителей.

Многофакторность патогенеза БА указывает на то, что в механизм хронического воспаления дыхательных путей, сопровождающий данную патологию, вовлечены многие составляющие и их изучение может существенно повысить результативность лечения данного заболевания [1]. До настоящего времени нет ясного понимания патогенеза и эффективных методов лечения некоторых фенотипов БА, поэтому необходимость проведения дополнительных исследований в области взаимоотношений генетики и эпигенетики БА особенно актуальна. *TRPA1* и BDNF могут рассматриваться как мишени при терапии БА.

В настоящем обзоре обобщена имеющаяся в литературе информация за последние десять лет (2015–2025), отражающая прогресс в понимании роли и взаимосвязи генетических и эпигенетических изменений, вызванных факторами окружающей среды, инициирующих развитие БА, а также роль *TRPA1* и BDNF в данном процессе. В качестве источника данных в этом исследовании была выбрана база PubMed. Мы использовали ключевые слова «бронхиальная астма, генетика, эпигенетика, BDNF, TRP каналы, *TRPA1*, нейрогенное воспаление» в качестве стратегии поиска.

### Роль *TRPA1* в рецепции физико-химических стимулов внешней среды

Каналы TRP относятся к потенциал-управляемому суперсемейству ионных каналов, состоящему из 28 каналов, сгруппированных в шесть подсемейств [39]. Данные каналы преимущественно экспрессируются в нейронах [40], а также достаточно активно в клетках респираторного тракта (в бронхиальном эпителии и эндотелии, гладкомышечных клетках, немиелинизированных, ноцицептивных С-волокнах легких) [8, 20, 26, 41–43]. Активация TRP в нервных окончаниях дыхательных путей стимулирует развитие защитных рефлексов, таких как кашель и гиперпродукция слизи, которые при определенных условиях становятся патогенетическим звеном БА [8, 44]. Особое внимание исследователей приковано к *TRPA1*, который вовлечен не только в развитие кашлевого рефлекса как защитного механизма [5, 26], но и в развитие хронического воспаления дыхательных путей [21, 44], гиперреактивно-

сти бронхов и бронхообструкции [45, 46].

*TRPA1* активируется экзогенными факторами (температура, твердые частицы с аэродинамическим диаметром < 2,5 мкм – PM<sub>2,5</sub> (от англ. particulate matter), сигаретный дым, содержащий полициклические ароматические углеводороды и акролеин, ментол, диизоцианаты, сероводород, хлор, каннабиноиды, горчичное масло, чеснок (аллицин), домашний пылевой клещ) [11, 44, 45, 47–49]. Большинство перечисленных стимулов, активирующих *TRPA1*, являются триггерами БА [11, 12, 41, 43].

Экстремальная температура является фактором риска преждевременной смерти от БА, независимым предиктором ее обострений и причиной 26,3% смертельных исходов от БА [6, 9]. Кроме того, воздействие экстремальных температур может спровоцировать обострения БА из-за воспаления дыхательных путей [7].

Литературные данные о температурной чувствительности *TRPA1* противоречивы, что может быть обусловлено структурно-функциональными особенностями рецептора у различных видов животных, а также экспериментальными условиями [48]. Несмотря на общие принципы функционирования, *TRPA1* является гораздо более чувствительным к температуре у грызунов, по сравнению с человеком. Это обусловлено различиями в последовательности S5 домена и S5-S6 линкера (область поры) [50]. *TRPA1* у мышей открывается в 5 раз чаще, чем у человека (11,4% против 2,3% от максимума проводимости) при мембранном потенциале -150 мВ и при 25°C. Предполагается, что при потенциале -70 мВ реакция *TRPA1* как на высокую (60°C), так и на низкую (5°C) температуру у мышей будет выражена в 3–4 раза больше. Помимо этого, человеческие рецепторы, по сравнению с мышинными, более склонны к десенситизации [49]. L. Morarhi и соавт. выявили U-образный температурный профиль активации *TRPA1* – канал реагировал как на снижение, так и на увеличение температуры, находясь в неактивном состоянии при 22°C. Примечательно, что измерения проводили при положительном мембранном потенциале. В то же время, *TRPA1*, гетерологично экспрессированные в клетках HEK293, были чувствительны к теплу, но не чувствительны к холоду. Активирующим эффектом в отношении *TRPA1* обладала перекись водорода, которая также сенсibilizировала канал к холоду, одновременно снижая вероятность активации повышенной температурой. Аналогичный эффект отмечался и для других известных агонистов *TRPA1* (карвакрол, акролеин, аллил изотиоцианат) [51]. В экспериментах V. Sinica и соавт. установлено, что в физиологическом состоянии холодная чувствительность данных каналов проявляется только после одновременной активации при 60°C и деполяризации мембраны [49]. Таким образом, по совокупности наблюдений наиболее вероятно, что человеческие *TRPA1*, находясь в физиологических условиях, не являются терморецепторами.

В последние годы появляется все больше данных,

подтверждающих, что факторы окружающей среды (например, острое воздействие озона) могут непосредственно активировать TRPA1, а затем и С-волокна легких, инициируя развитие воспаления дыхательных путей и гиперреактивность бронхов [45, 47]. С. Li и соавт. получены данные о том, что TRPA1 вовлечен в развитие острого воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов, вызванной острым воздействием озона в эксперименте [45]. По данным J. Weng и соавт., воздействие озона приводит к активации TRPA1, развитию митохондриальной дисфункции в эпителиальных клетках бронхов человека и мышей, а также к ферроптозу [47]. Внутривнутрибрюшинное введение 8–10 недельным мышам ингибитора TRPA1 (A967079) до или после воздействия озона подавляло гиперреактивность бронхов, снижало в крови уровень провоспалительных цитокинов, малонового диальдегида, повышая количество восстановленного глутатиона [47].

Загрязнители воздуха, включая частицы выхлопных газов дизельных двигателей, продукты горения древесины и сигаретный дым, способствуют экспрессии гена муцина 5AC (MUC5AC) на моделях клеток человека и животных. Т.А. Метоп и соавт. продемонстрировали, что под воздействием микрочастиц атмосферного воздуха размерностью PM<sub>2,5</sub> происходит активация TRPA1 и активная выработка MUC5AC эпителиальными клетками бронхов, что может приводить к обострению БА [52]. Еще несколько исследований подтвердили, что под воздействием микрочастиц PM<sub>2,5</sub> происходит активация TRPA1 и развитие воспаления в бронхолегочной системе *in vivo* [11, 20].

А.И. Caseres и соавт. показали, что TRPA1 также активируется после воздействия аллергенов [13]. Активация TRPA1 приводит к активной выработке провоспалительного интерлейкина (IL)-8, который связан с обострением воспаления дыхательных путей [53]. Блокада TRPA1 снижает выработку IL-8 [41]. В исследованиях S. Luostarinen и соавт. показано, что фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  и интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) повышали экспрессию TRPA1 [41].

В экспериментах *in vitro* установлено, что хроническое воздействие сигаретного дыма на гладкомышечные клетки бронхов усиливает выработку активных форм кислорода, секрецию хемокинов, отложение коллагена, пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток, что приводит к воспалению и ремоделированию дыхательных путей при БА [54]. Многочисленные работы подтвердили активацию TRPA1 в ответ на воздействие сигаретного дыма *in vitro* и *in vivo* [42, 55, 56]. Курение электронных сигарет также вызывает гиперэкспрессию TRPA1 [57].

Таким образом, по совокупности наблюдений наиболее вероятно, что TRPA1 человека в физиологических условиях не являются терморецепторами. Тем не менее, не исключено, что их температурная чувствительность и способность активироваться низкой температурой, может проявляться при воспалении, на

фоне оксидативного стресса и/или деполяризации клеточных мембран. Однако вопрос – происходит ли это в действительности, и с какой вероятностью – остается открытым. В то же время загрязнители воздуха, аллергены и сигаретный дым являются признанными экзогенными активаторами TRPA1.

### Функциональная связь TRPA1 и BDNF при бронхиальной астме

TRPA1 экспрессируется в спинальных ганглиях, ганглиях тройничных нервов, Т- и В-клетках, нейтрофилах, тучных и дендритных клетках [58]. Кроме того, TRPA1 также обнаруживается в фибробластах легких [53], эпителиальных [43, 59] и гладкомышечных клетках бронхов [41, 42], альвеолярных макрофагах человека и мышей [56] и сенсорных нейронах дыхательных путей [26, 46], которые контролируют воспаление при БА [38]. В данной статье мы сосредоточимся на активации TRPA1 в сенсорных нейронах дыхательных путей и его роли в развитии гиперреактивности бронхов.

Так, TRPA1 находится в сенсорных нейронах дыхательных путей и активируется при действии холода, сигаретного дыма, аллергенов и ряда химических веществ [11, 21, 40, 44, 45, 47–49]. Это запускает приток Ca<sup>2+</sup> в сенсорные нейроны [39] и активирует транскрипционные факторы CREB и NF- $\kappa$ B [22, 23], которые ответственны за экспрессию BDNF [24, 25, 60]. Ген BDNF запускает синтез пре-pro-BDNF, который превращается в pro-BDNF и далее – в зрелый BDNF [61]. Внутриклеточный BDNF образуется из pro-BDNF при помощи фурина или проконвертаз, внеклеточный – при участии тканевого активатора плазминогена или матриксных металлопротеиназ [55, 60].

BDNF связывается со своим высокоафинным протеин-тирозинкиназным рецептором TrkB (от англ. tropomyosin-related kinase B receptor) на нервных и иммунных клетках дыхательных путей, усиливая иннервацию бронхов и усугубляя их гиперреактивность [28–30]. Pro-BDNF связывается с трансмембранным с нетирозинкиназным низкоафинным рецептором p75NTR (от англ. pan 75 neurotrophin receptor), а также сортилином и FSTL4 (от англ. follistatin like 4) [61, 62], приводя к усилению воспаления и ремоделированию дыхательных путей при БА [29, 61].

BDNF активно экспрессируется в эпителии бронхов, гладкомышечных клетках, сенсорных нейронах и иммунных клетках [28, 29, 63]. Его уровень повышается в крови и мокроте больных БА, а также при обострении и тяжелом течении данной патологии [28–30, 33, 63]. Таким образом, при БА TRPA1 гиперактивен и способен постоянно стимулировать экспрессию BDNF, который, в свою очередь, поддерживает гиперчувствительность TRPA1 нейронов, усиливая воспаление и гиперреактивность бронхов [31].

Очевидно, что разработка терапевтических стратегий предотвращения бронхоспазма, инициированного влиянием экзогенных стимулов, должна включать спо-

собы регуляции активности данного канала. В то же время, стимулы могут быть связаны с индукцией гена *TRPA1*, что приводит к увеличению ноцицепции. Стоит отметить, что данные об особенностях экспрессии канала *TRPA1* при БА, а также влиянии генов *TRPA1* на развитие и течение данного заболевания немногочисленны.

### Полиморфизмы генов *TRPA1* и *BDNF* при бронхиальной астме

БА активно изучается в GWAS, позволяющих выявить связь между SNPs в промоторах и кодирующих участках кандидатных генов и фенотипическими проявлениями заболеваний [2, 14]. Метаанализ GWAS, проведенный TAGC (от англ. the Trans-National Asthma Genetic Consortium), позволил идентифицировать 878 SNPs в 18 локусах, связанных с БА [64]. Большинство исследований GWAS отражают результаты изучения сцепления генов БА с атопией (IL-4, IL-5, IL-13, IL4RA, хитиназа 3-подобный белок 1 – *CHI3L1* (от англ. chitinase 3-like protein 1), белок репарации ДНК – *RAD50* (от англ. DNA repair protein *RAD50*) и др.), бронхиальной гиперреактивностью (IL-5, IL-9, TNF- $\alpha$ ,  $\beta$ 2-адренорецептор – *ADRB2* (от англ. beta-2 adrenergic receptor), ген синтазы оксида азота – *NOS1* (от англ. nitric oxide synthase 1), ген, отвечающий за производство рецептора нейропептида S – *NPSR1* (от англ. neuropeptide S receptor 1) и др.) и воспалением (IL-4, IL-5, IL-13, TNF- $\alpha$ , регулятор биосинтеза сфинголипидов 3 – *ORMDL3* (от англ. sphingolipid biosynthesis regulator 3), рекомбинантный белок *SCGB3A2* (от англ. secretoglobin, family 3A, member2), лиганд хемокина *CCL11*, (от англ. C-C motif chemokine ligand 11) и др.) [65, 66]. Также было идентифицировано 30 общих генетических локусов для атопических заболеваний, встречающихся в одной семье или у одного и того же пациента [67]. Исследования ассоциаций SNPs гена *TRPA1* с БА немногочисленны. Полиморфизмы rs920829 и rs11988795 в гене *TRPA1* ассоциированы с повышенной чувствительностью дыхательных путей к дыму, холодному воздуху и загрязнителям. Представлены доказательства взаимосвязи между полиморфизмами rs959974, rs1384001, rs7010969, rs3735945, rs920829 и rs4738202 и развитием БА у детей в возрасте 7-8 лет [36]. Тем не менее, не была подтверждена роль данных SNPs в формировании предрасположенности к БА среди взрослых. Установлено, что только SNP rs6996723 (наличие аллеля С в генотипе SNP) сопряжен с высоким риском развития БА среди лиц старше 18 лет [37]. Ассоциации SNPs, обнаруженные в детской популяции больных БА, следует с большой осторожностью распространять на заболевание, выявленное во взрослом возрасте, поскольку со временем все больший вклад в развитие БА начинают вносить факторы окружающей среды [3].

Полиморфизмы *TRPA1* связаны со снижением контроля БА [38]. При блокировании активности гена *TRPA1* у крыс рекрутируется меньшее количество им-

мунных клеток в дыхательные пути в ответ на триггер бронхоспазма [68]. А.И. Caseres и соавт. выявили, что подавление экспрессии гена *TRPA1* ингибировало индуцированную овальбумином инфильтрацию лейкоцитов в дыхательных путях, снижало уровни цитокинов и уменьшало гиперреактивность дыхательных путей у мышей [13].

Пациенты с БА имеют более высокие концентрации *BDNF* в плазме, чем здоровые субъекты [30]. Повышенные уровни *BDNF* в плазме характерны для больных аспириновой [33] и тяжелой БА [29]. В литературе описаны ассоциации полиморфизмов генов *BDNF* с БА. Интересно, что полиморфизм Val66Met (rs6265) в *BDNF* влияет на повышенную секрецию белка у здоровых. В исследовании, проведенном К.В. Sreter и соавт., частоты генотипов и аллелей полиморфизмов *BDNF* Val66Met и гена, кодирующего белок TrkB – *NTRK2* rs1439050, не различались у здоровых людей и пациентов с астмой, а также у пациентов, сгруппированных по тяжести течения или различным фенотипам БА [33]. Однако ряд исследований выявил связь функционального варианта *BDNF* Val66Met (rs6265) с риском развития БА [34, 35]. Стратификация по этнической принадлежности показала связь между аллелем G полиморфизма *BDNF* Val66Met и риском БА у европеоидов [35]. Кроме того, SNPs в *BDNF* (rs2030323, rs6265 и rs16917204) связаны с риском развития БА у детей [34]. При этом частота аллеля G была значительно выше у пациентов с БА, чем у здоровых. В другом исследовании в образцах тканей легких пациентов с БА была обнаружена повышенная экспрессия *NTRK2* и выявлены пять SNPs в *BDNF* и SNP в *NTRK2*, коррелирующих с восприимчивостью к развитию БА [30]. Эти исследования свидетельствуют о том, что уровень *BDNF* может быть повышен в плазме больных БА независимо от имеющегося полиморфизма *BDNF* [33], однако полиморфизмы гена *BDNF* могут определять восприимчивость детей и некоторых этнических групп к развитию БА [34, 35].

Таким образом, носители полиморфизмов гена *TRPA1* могут иметь более сильную экспрессию *BDNF* в ответ на действие раздражителей. Оба гена связаны через сенсорные С-волокна и формируют порочный круг персистирующего воспаления в бронхолегочной системе. На сегодняшний день нет исследований, изучающих совместное действие генов *TRPA1* и *BDNF* при БА, однако их роль по отдельности описана в литературе последних лет. Совместный вклад полиморфизмов гена *TRPA1* и *BDNF* в патогенез БА может объяснить устойчивость ряда пациентов БА к терапии, а также преобладание нейрогенной составляющей (гиперреактивность бронхов и кашлевой рефлекс) в некоторых группах больных.

Стоит отметить, что по-прежнему существует необходимость изучения генетики БА во всех популяциях, возрастных группах, а также как с учетом аллергического компонента, так и без него, для обнаружения общих генетических особенностей заболева-

ний [3, 9, 14].

### Эпигенетические модификации *TPRA1* и *BDNF* при бронхиальной астме

Генетические и эпигенетические факторы синергически взаимодействуют, влияя на экспрессию генов [14, 18, 66]. Согласно высказыванию J.A. Bellani, «генетика заряжает пистолет, а эпигенетика нажимает на курок» [69]. Эпигенетика объясняет, как генетическая предрасположенность в условиях влияния окружающей среды приводит к развитию бронхолегочных заболеваний [14, 15, 70]. Эпигенетические модификации затрагивают гены, связанные с цитокинами и факторами транскрипции, определяющими различные фенотипы БА [15, 17, 66, 69].

Показано, что полноэпигеномные исследования ассоциаций EWAS (от англ. epigenome-wide association studies) лучше объясняют фенотипы БА, чем GWAS [71]. Благодаря EWAS в клетках крови и эпителии носа были идентифицированы связанные с БА CpG-островки (участки ДНК, характеризующиеся высокой концентрацией динуклеотидов CpG (цитозин-фосфат-гуанин)) [72]. В геноме имеются два типа распределения CpG-динуклеотидов: около 80% составляют рассеянные CpG в виде одиночных динуклеотидов и районы, называемые CpG-островками. Последовательность CpG является мишенью метилирования в ДНК. Метилирование осуществляет практически необратимое регулирование экспрессии генов. EWAS также идентифицировало 7 метилированных CpG, связанных с клинической ремиссией БА, и 129 сайтов метилированных CpGs при полной ремиссии БА [73]. При этом GWAS выявило только один SNP, связанный с клинической ремиссией БА, и три SNPs – с полной ремиссией БА [74]. Обратимость метилирования и ацетилирования в настоящее время признана мишенью для воздействия на механизмы, участвующие в воспалении при БА [14]. Стоит упомянуть, что некоторые авторы не обнаружили связи между БА и эпигенетической регуляцией ряда генов [75, 76]. В недавней работе T. Hudon и соавт. показано, что клетки иммунной системы и дыхательных путей имеют разные закономерности метилирования ДНК при БА [16]. Это указывает на необходимость проведения сравнительных исследований метилирования ДНК разных типов клеток у одного больного [16]. Важно отметить, что метилирование и нарушение экспрессии некоторых генов, связанных с БА, не всегда коррелируют с данным заболеванием [75, 76], поэтому в эпигенетических исследованиях необходимо также оценивать экспрессию мРНК.

Результаты A.J. van Asselt и соавт. показали взаимосвязь между генетическими и эпигенетическими изменениями, влияющими на риск развития БА. Метаанализ EWAS выявил 63 CpGs, связанных с полигенным риском БА и с этническим происхождением индивидуумов, курением и загрязнением воздуха. Базируясь на полученных результатах, авторы исследова-

ния подчеркивают важность учета взаимодействий генетических и эпигенетических факторов при БА [77]. В. Wasti и соавт., обобщив представленные в литературе данные об эпигенетике БА, пришли к выводу, что эпигенетические модификации связывают генетические факторы и факторы окружающей среды с нейрогуморальными и иммунными путями развития БА, а также вовлекаются в трансформацию БА у детей в БА во взрослом возрасте [17].

В доступной литературе практически нет данных, отражающих результаты исследований эпигенетической регуляции *TPRA1* при БА, однако, такие данные представлены при других состояниях. Так, в исследовании, проведенном M. Fila и коллегами, было установлено, что функциональная активность ионного канала TRPA1, ассоциированная с механизмами передачи воспалительной боли, может подвергаться эпигенетической регуляции [78]. В работе J. Achenbach и соавт. было продемонстрировано, что метилирование в участках островков CpG гена *TPRA1* коррелирует с передачей болевых ощущений, как при термическом воздействии, так и при механическом давлении [79]. Увеличение экспрессии мРНК TRPA1 в альвеолярных макрофагах человека и мышей наблюдалось в экспериментальных исследованиях под влиянием сигаретного дыма [56]. Есть данные, что внеклеточная микроРНК-711 активирует TRPA1 на нейронах, что может иметь значение при БА [32]. Кроме того, ацетилирование или деацетилирование гистонов может соответственно усиливать или ослаблять экспрессию TRPA1 на нейронах [78].

Стоит отметить, что V. Kogan и соавт. было выявлено, что для *TPRA1*, ассоциированного с риском развития БА, были обнаружены статистически значимые связи между SNPs и CpG-островками [18]. Это указывает на то, что SNPs рядом с CpG-сайтами могут влиять на развитие данной патологии через эпигенетическую регуляцию. Изучение взаимодействий полиморфизма генов *TRPs* с физико-химическими факторами окружающей среды является перспективным направлением в идентификации механизмов патогенеза и мишеней для лечения БА [13, 36, 37, 41, 68, 78, 79].

По данным EWAS, BDNF не рассматривается как эпигенетический маркер БА [72]. В то же время, на модели БА было продемонстрировано гипометилирование промотора *BDNF* и повышение экспрессии его зрелой формы, наряду с усилением гиперреактивности дыхательных путей у мышей [80]. Важно, что метилирование промотора BDNF достаточно полно описано в неврологии, психиатрии и при нейродегенеративной патологии [81–83]. Систематический обзор A. Treble-Varna достаточно полно обобщает современные данные, исследующие связь эпигеномных модификаций *BDNF* (метилирование ДНК, некодирующие РНК, модификации гистонов) с нейродегенеративной патологией [82]. Например, нейродегенеративные заболевания, как и стресс, приводят к гиперметилиро-

ванию BDNF и снижению образования его зрелой формы [82, 83].

Таким образом, анализ эпигенетических модификаций при БА активно изучается в настоящее время, поскольку они с высокой долей вероятности опосредуют влияние окружающей среды на развитие заболеваний бронхолегочной системы. В доступной литературе практически нет данных, отражающих результаты исследований эпигенетической регуляции *TRPA1* и *BDNF* при БА, однако они достаточно полно описаны в неврологии и психиатрии. На сегодняшний день также есть некоторые доказательства того, что генетические и эпигенетические взаимодействия влияют на риск развития БА. Существование связи эпигенетических изменений *TRPA1* с повышенным уровнем BDNF при БА поддерживается описанным в литературе механизмом эпигенетических изменений *TRPA1*, запускающим гиперпродукцию TRPA1 на нейронах [32], который усиливает выработку BDNF. Эпигенетические изменения промоторов *BDNF* [30] способны еще больше усилить экспрессию BDNF под действием TRPA1.

#### Заключение

БА является заболеванием со сложным типом наследования и большим количеством генов, отвечающих за предрасположенность к нему. Рост заболеваемости и нерешенные вопросы патогенеза и лечения БА позволяют предположить, что генетика – не единственный триггер развития данной патологии. Развитие и прогрессирование БА также зависит от влияния факторов окружающей среды. Открытые вопросы в отношении наследственности БА, наличия связи между детской и взрослой БА, а также рост заболеваемости данной патологией побуждают исследователей изучать взаимоотношения между эпигенетическими изменениями и БА, которые связывают генетические факторы и факторы окружающей среды с траекториями развития БА. Эпигенетические исследования БА могут дать новое осмысление регуляции генов при БА и привести к разработке генной терапии и персонализированной Т-клеточной терапии в тяжелых случаях БА. Значение анализа EWAS растет, погружая исследователей в работу с генами в качестве мишеней для изменения метилирования ДНК в различных клеточных моделях при БА.

В отношении риска развития БА наиболее убедительной гипотезой является то, что каналы TRP реагируют на воздействие экзогенных триггеров данного заболевания и вовлечены в иницирование воспаления

дыхательных путей у лиц с генетической предрасположенностью.

Активация TRPA1 в сенсорных С-волокнах легких запускает экспрессию BDNF, который, в свою очередь, поддерживает гиперчувствительность TRPA1 нейронов, усиливая воспаление и гиперреактивность бронхов при БА по механизму обратной связи. Полиморфизмы *BDNF* определяют восприимчивость к развитию БА, при этом носители полиморфизмов *TRPA1* более чувствительны к эпигенетическим модификациям и могут иметь более сильную экспрессию BDNF в ответ на действие раздражителей. Несмотря на то, что представлены доказательства связи между полиморфизмом гена *TRPA1* и развитием БА у детей и лиц старше 18 лет, количество данных исследований крайне мало. То же самое можно сказать об исследованиях полиморфизмов гена *BDNF*. Несмотря на то, что эпигенетика TRPA1 и BDNF при БА находится в стадии изучения, эпигенетические изменения TRPA1 и BDNF достаточно хорошо описаны в неврологии, что может быть интересно в контексте их взаимовлияния при БА, учитывая роль нейроиммунного воспаления в ее патогенезе.

Несмотря на доказанный факт связи между генетическими и эпигенетическими изменениями, вызванными факторами окружающей среды в патогенезе БА, вопросы взаимоотношений TRPs и BDNF с генетическими и эпигенетическими модификациями у больных БА нуждаются в изучении. Особенно интересным представляется интеграция мультиомиксного подхода, сочетающего EWAS и GWAS в группах больных БА, для изучения вклада генетических и эпигенетических факторов в регуляцию экспрессии TRPA1 и BDNF, а также риска развития данной патологии. В практическом отношении это позволит сфокусироваться на персонализации профилактики БА в российской популяции.

#### Конфликт интересов

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

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

#### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### Funding Sources

This study was not sponsored

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). URL: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
2. Sollis E., Mosaku A., Abid A., Buniello A., Cerezo M., Gil L., Groza T., Güneş O., Hall P., Hayhurst J., Ibrahim A., Ji Y., John S., Lewis E., A L MacArthur J., McMahon A., Osumi-Sutherland D., Panoutsopoulou K., Pendlington Z., Ramachandran S., Stefancsik R., Stewart J., Whetzel P., Wilson R., Hindorff L., Cunningham F., Lambert S.A., Inouye M., Parkinson H., Harris L.W. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource // *Nucleic Acids Res.* 2023. Vol.51(D1). P.D.977–D.985. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1010>

3. Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct // *Am. J. Hum. Genet.* 2019. Vol.104, №4. P.665–684. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>
4. Augustine T., Al-Aghbar M.A., Al-Kowari M., Espino-Guarch M., van Panhuys N. Asthma and the missing heritability problem: necessity for multiomics approaches in determining accurate risk profiles // *Front. Immunol.* 2022. Vol.13. Article number: 822324. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.822324>
5. Lam H.C.Y., Hajat S., Chan E.Y.Y., Goggins W.B. 3rd. Different sensitivities to ambient temperature between first- and re-admission childhood asthma cases in Hong Kong – a time series study // *Environ. Res.* 2019. Vol.170. P.487–492. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.002>
6. Luedders J., Poole J.A., Rorie A.C. Extreme weather events and asthma // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2024. Vol.44, №1. P.35–44. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2023.07.001>
7. Deng L., Ma P., Wu Y., Ma Y., Yang X., Li Y., Deng Q. High and low temperatures aggravate airway inflammation of asthma: evidence in a mouse model // *Environ. Pollut.* 2020. Vol.256. Article number:113433. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113433>
8. Kim J.H., Jang Y.S., Kim H.I., Park J.Y., Park S.H., Hwang Y.I., Jang S.H., Jung K.S., Park H.S., Park C.S. Activation of transient receptor potential melastatin family member 8 (TRPM8) receptors induces proinflammatory cytokine expressions in bronchial epithelial cells // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020. Vol.12, №4. P.684–700. <https://doi.org/10.4168/aaair.2020.12.4.684>
9. Zhou Y. Asthma mortality attributable to ambient temperatures: a case-crossover study in China // *Environ. Res.* 2022. Vol. 214. Article number:114116. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114116>
10. Tuazon J.A., Kilburg-Basnyat B., Oldfield L.M., Wiscovitch-Russo R., Dunigan-Russell K., Fedulov A.V. Emerging insights into the impact of air pollution on immune-mediated asthma pathogenesis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2022. Vol.22, №7. P.77–92. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01034-1>
11. Xu M., Zhang Y., Wang M. TRPV1 and TRPA1 in lung inflammation and airway hyperresponsiveness induced by fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. Vol. 2019. Article number:7450151. <https://doi.org/10.1155/2019/7450151>
12. Grant T.L., Wood R.A. The influence of urban exposures and residence on childhood asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022. Vol.33, №5. Article number:e13784. <https://doi.org/10.1111/pai.13784>
13. Caceres A.I., Brackmann M., Elia M.D., Bessac B.F., del Camino D., D'Amours M., Witek J.S., Fanger C.M., Chong J.A., Hayward N.J., Homer R.J., Cohn L., Huang X., Moran M.M., Jordt S.E. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. Vol.106, №22. P.9099–9104. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900591106>
14. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy // *Semin. Immunopathol.* 2020. Vol.42, №1. P.43–60. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00777-w>
15. Sheikhpour M., Maleki M., Ebrahimi Vargoorani M., Amiri V. A review of epigenetic changes in asthma: methylation and acetylation // *Clin. Epigenetics.* 2021. Vol.13, №1. Article number:65. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01049-x>
16. Hudon Thibeault A.A., Laprise C. Cell-specific DNA methylation signatures in asthma // *Genes (Basel).* 2019. Vol.10, №11. Article number:932. <https://doi.org/10.3390/genes10110932>
17. Wasti B., Liu S.K., Xiang X.D. Role of epigenetics in the pathogenesis, treatment, prediction, and cellular transformation of asthma // *Mediators Inflamm.* 2021. Vol. 2021. Article number:9412929. <https://doi.org/10.1155/2021/9412929>
18. Kogan V., Millstein J., London S.J., Ober C., White S.R., Naureckas E.T., Gauderman W.J., Jackson D.J., Barraza-Villarreal A., Romieu I., Raby B.A., Breton C.V. Genetic-epigenetic interactions in asthma revealed by a genome-wide gene-centric search // *Hum. Hered.* 2020. Vol.83, №3. P.130–152. <https://doi.org/10.1159/000489765>
19. Brabenec L., Gupta S., Eichwald T., Rafei M., Talbot S. Decoding the neuroimmune axis in the atopic march: mechanisms and implications // *Curr. Opin. Immunol.* 2024. Vol.91. Article number:102507. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2024.102507>
20. Wang J.C., Kulle A., Crosson T., Nikpoor A.R., Gupta S., Roger A., Rafei M., Thanabalasuriar A., Talbot S. Nociceptor neurons control pollution-mediated neutrophilic asthma // *bioRxiv [Preprint]*. 2025. Article number:2024.08.22.609202. <https://doi.org/10.1101/2024.08.22.609202>
21. Jordt S.E. TRPA1: an asthma target with a zing // *J. Exp. Med.* 2021. Vol.218, №4. Article number:e1093925. <https://doi.org/10.1084/jem.20202507>
22. Yao K., Dou B., Zhang Y., Chen Z., Li Y., Fan Z., Ma Y., Du S., Wang J., Xu Z., Liu Y., Lin X., Wang S., Guo Y. Inflammation – the role of TRPA1 channel // *Front. Physiol.* 2023. Vol.14. Article number:1093925. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1093925>
23. Lu W., Wang Y., Hu W., Lin X., Tong X., Tian Y., Chen Y., Wang Y., Xiao Y., Yang H., Feng Y., Sun X. TRPA1 exacerbates selective retinal ganglion cell vulnerability under acute ocular hypertension // *Acta Neuropathol. Commun.* 2025.

Vol.13, №1. Article number:70. <https://doi.org/10.1186/s40478-025-01974-5>

24. Zarneshan S.N., Fakhri S., Khan H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: A mechanistic approach // *Pharmacol. Res.* 2022. Vol.177. Article number:106099. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106099>

25. Aravamudan B., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Mechanisms of BDNF regulation in asthmatic airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016. Vol.311, №2. P.L.270–L.279. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00101/2016>

26. 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>

27. Meuchel L.W., Stewart A., Smelter D.F., Abcejo A.J., Thompson M.A., Zaidi S.I., Martin R.J., Prakash Y.S. Neurokinin-neurotrophin interactions in airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011. Vol.301, №1. P.91–98. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00320.2010>

28. Britt R.D., Thompson M.A., Wicher S.A. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma // *FASEB J.* 2019. Vol.33, №2. P.3024–3034. <https://doi.org/10.1096/fj.201801002R>

29. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015. Vol.53, №6. P.844–852. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0015OC>

30. Dragunas G., Woest M.E., Nijboer S., Bos S.T., van Asselt J., de Groot A.P., Vohlídalová E., Vermeulen C.J., Ditz B., Vonk J.M., Koppelman G.H., van den Berge M., Ten Hacken N.H.T., Timens W., Munhoz C.D., Prakash Y.S., Gosens R., Kistemaker L.E.M. Cholinergic neuroplasticity in asthma driven by TrkB signaling // *FASEB J.* 2020. Vol.34, №6. P.7703–7717. <https://doi.org/10.1096/fj.202000170R>

31. Ciobanu C., Reid G., Babes A. Acute and chronic effects of neurotrophic factors BDNF and GDNF on responses mediated by thermo-sensitive TRP channels in cultured rat dorsal root ganglion neurons // *Brain Res.* 2009. Vol.1284. P.54–67. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.014>

32. Han Q., Liu D., Convertino M., Wang Z., Jiang C., Kim Y.H., Luo X., Zhang X., Nackley A., Dokholyan N.V., Ji R.R. miRNA-711 binds and activates TRPA1 extracellularly to evoke acute and chronic pruritus // *Neuron.* 2018. Vol.99, №3. P.449–463.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.039>

33. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in Croatian adults with asthma // *J. Pers. Med.* 2020. Vol.10, №4. Article number:189. <https://doi.org/10.3390/jpm10040189>

34. Wang J.Y., Wang A.L., Han W., Mu Z.L. Association between a functional single nucleotide polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene and risk of child asthma // *Genet. Mol. Res.* 2015. Vol.14, №4. P.16233–16240. <https://doi.org/10.4238/2015.December.8.13>

35. Xie X., Zhu Y., Zhang J., Zhai C., Feng W., Pan Y., Liu L., Su X., Yang L., Li M. Association between Val66Met polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene and asthma risk: a meta-analysis // *Inflamm. Res.* 2015. Vol.64, №11. P.875–883. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0869-y>

36. Gallo V., Dijk F.N., Holloway J.W., Ring S.M., Koppelman G.H., Postma D.S., Strachan D.P., Granell R., de Jongste J.C. TRPA1 gene polymorphisms and childhood asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017. Vol. 28, №2. P.191–198. <https://doi.org/10.1111/pai.12673>

37. Котова О.О., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Шелудько Е.Г. Влияние полиморфизмов гена TRPA1 на предрасположенность к формированию бронхиальной астмы // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019. Вып.73. С.27–33. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-27-33>

38. Balestrini A., Joseph V., Dourado M., Reese R.M., Shields S.D., Rougé L., Bravo D.D., Chernov-Rogan T., Austin C.D., Chen H., Wang L., Villemure E., Shore D.G.M., Verma V.A., Hu B., Chen Y., Leong L., Bjornson C., Hötzel K., Gogineni A., Lee W.P., Suto E., Wu X., Liu J., Zhang J., Gandham V., Wang J., Payandeh J., Ciferri C., Estevez A., Arthur C.P., Kortmann J., Wong R.L., Heredia J.E., Doerr J., Jung M., Vander Heiden J.A., Roose-Girma M., Tam L., Barck K.H., Carano R.A.D., Ding H.T., Brillantes B., Tam C., Yang X., Gao S.S., Ly J.Q., Liu L., Chen L., Liederer B.M., Lin J.H., Magnuson S., Chen J., Hackos D.H., Elstrott J., Rohou A., Safina B.S., Volgraf M., Bauer R.N., Riol-Blanco L. A TRPA1 inhibitor suppresses neurogenic inflammation and airway contraction for asthma treatment // *J. Exp. Med.* 2021. Vol.218, №4. Article number:e20201637. <https://doi.org/10.1084/jem.20201637>

39. Zhang M., Ma Y., Ye X., Zhang N., Pan L., Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases // *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023. Vol.8, №1. Article number:261. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01464-x>

40. Li J., Zhang H., Du Q., Gu J., Wu J., Liu Q., Li Z., Zhang T., Xu J., Xie R. Research Progress on TRPA1 in diseases // *J. Membr. Biol.* 2023. Vol.256, №4-6. P.301–316. <https://doi.org/10.1007/s00232-023-00277-x>

41. Luostarinen S., Hämäläinen M., Hatano N., Muraki K., Moilanen E. The inflammatory regulation of TRPA1 expression in human A549 lung epithelial cells // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2021. №70. Article number:102059. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102059>
42. Lin J., Taggart M., Borthwick L., Fisher A., Brodlied M., Sassano M.F., Tarran R., Gray M.A. Acute cigarette smoke or extract exposure rapidly activates TRPA1-mediated calcium influx in primary human airway smooth muscle cells // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, №1. Article number:9643. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89051-4>
43. Luostarinen S., Hämäläinen M., Pemmari A., Moilanen E. The regulation of TRPA1 expression and function by Th1 and Th2-type inflammation in human A549 lung epithelial cells // *Inflamm. Res.* 2023. Vol.72, №7. P.1327–1339. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01750-y>
44. Kuwaki T., Takahashi N. TRPA1 channel in the airway underlies protection against airborne threats by modulating respiration and behaviour // *J. Physiol.* 2024. Vol.602, №19. P.4755–4762. <https://doi.org/10.1113/JP284076>
45. Li C., Zhang H., Wei L., Liu Q., Xie M., Weng J., Wang X., Chung K.F., Adcock I.M., Chen Y., Li F. Role of TRPA1/TRPV1 in acute ozone exposure induced murine model of airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness // *J. Thorac. Dis.* 2022. Vol.14, №7. P.2698–2711. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-315>
46. Feng X., Xue Y., Bao R., Chen S., Yang H., Xie F., Sun J., Su X. Disruption of the Vagal TRPA1-Pulmonary Neuroendocrine Cell Axis Reduces Asthma Severity // *Allergy.* 2025. Vol.80, №6. P.1715–1736. <https://doi.org/10.1111/all.16599>
47. Weng J., Liu Q., Li C., Feng Y., Chang Q., Xie M., Wang X., Li M., Zhang H., Mao R., Zhang N., Yang X., Chung K.F., Adcock I.M., Huang Y., Li F. TRPA1-PI3K/Akt-OPA1-ferroptosis axis in ozone-induced bronchial epithelial cell and lung injury // *Sci. Total. Environ.* 2024. Vol.918. Article number:170668. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170668>
48. Tominaga M., Iwata M. TRPA1 and thermosensitivity // *J. Physiol. Sci.* 2025. Vol.75, №1. Article number:100010. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2025.100010>
49. Sinica V., Zimova L., Barvikova K., Macikova L., Barvik I., Vlachova V. Human and mouse TRPA1 are heat and cold sensors differentially tuned by voltage // *Cells.* 2019. Vol.9, №1. Article number:57. <https://doi.org/10.3390/cells9010057>
50. Chen J., Kang D., Xu J., Lake M., Hogan J.O., Sun C., Walter K., Yao B., Kim D. Species differences and molecular determinant of TRPA1 cold sensitivity // *Nat. Commun.* 2013. Vol.4. Article number:2501. <https://doi.org/10.1038/ncomms3501>
51. Moparthy L., Kichko T.I., Eberhardt M., Högestätt E.D., Kjellbom P., Johanson U., Reeh P.W., Leffler A., Filipovic M.R., Zygmunt P.M. Human TRPA1 is a heat sensor displaying intrinsic U-shaped thermosensitivity // *Sci. Rep.* 2016. Vol.6. Article number:28763. <https://doi.org/10.1038/srep28763>
52. Memon T.A., Nguyen N.D., Burrell K.L., Scott A.F., Alместica-Roberts M., Rapp E. Wood smoke particles stimulate MUC5AC overproduction by human bronchial epithelial cells through TRPA1 and EGFR signaling // *Toxicol. Sci.* 2020. Vol.174, №2. P.278–290. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa006>
53. Yap J., Ueda T., Takeda N., Fukumitsu K., Fukuda S., Uemura T., Tajiri T., Ohkubo H., Maeno K., Ito Y., Kanemitsu Y., Niimi A. An inflammatory stimulus sensitizes TRPA1 channel to increase cytokine release in human lung fibroblasts // *Cytokine.* 2020. Vol.129. Article number:155027. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155027>
54. Distefano A., Orlando L., Partsinevelos K., Longhitano L., Emma R., Caruso M., Vicario N., Denaro S., Sun A., Giordano A., Tomasello B., Alanazi A.M., Li Volti G., Amorini A.M. Comparative evaluation of cigarette smoke and a heated tobacco product on microglial toxicity, oxidative stress and inflammatory response // *J. Transl. Med.* 2024. Vol.22, №1. Article number:876. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05688-5>
55. Wang M., Zhang Y., Xu M. 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>
56. Steib A., Rozmer K., Szöke É., Kun J., Farkas N., Feller D., Pongrácz J., Pohóczky K., Helyes Z. The TRPA1 cation channel is upregulated by cigarette smoke in mouse and human macrophages modulating lung inflammation // *Sci. Rep.* 2025. Vol.15, №1. Article number:10661. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95662-y>
57. Jin L., Richardson A., Lynch J., Miller A., Sithu I., Lorkiewicz P., Srivastava S., Gao H., Riggs D.W., Srivastava S., Conklin D.J. Role of the transient receptor potential ankyrin-1 in the pulmonary, vascular, and systemic effects of short-term acrolein inhalation in mice: implications for the toxicity of electronic nicotine delivery systems // *Cardiovasc. Toxicol.* 2025. Vol.25, №4. P.523–540. <https://doi.org/10.1007/s12012-025-09978-2>
58. Li M. The neuro-immune interaction in airway inflammation through TRPA1 expression in CD4+ T cells of asthmatic mice // *Int. Immunopharmacol.* 2020. Vol.86. Article number:106696. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106696>
59. Rapp E., Lu Z., Sun L., Serna S.N., Alместica-Roberts M., Burrell K.L., Nguyen N.D., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Mechanisms and consequences of variable TRPA1 expression by airway epithelial cells: effects of TRPV1 genotype and environmental agonists on cellular responses to pollutants in vitro and asthma // *Environ. Health Perspect.* 2023. Vol.131, №2. Article number:27009. <https://doi.org/10.1289/EHP11076>

60. Greenberg M.E., Xu B., Lu B., Hempstead B.L. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function // *J. Neurosci.* 2009. Vol.29, № 41. P.12764–12767. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3566-09.2009>
61. Li Q., Hu Y.Z., Gao S., Wang P.F., Hu Z.L., Dai R.P. ProBDNF and its receptors in immune-mediated inflammatory diseases: novel insights into the regulation of metabolism and mitochondria // *Front Immunol.* 2023. Vol. 14. Article number:1155333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155333>
62. Eggert S., Kins S., Endres K., Brigadski T. Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPP $\alpha$ /A $\beta$ -signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease // *Biol. Chem.* 2022. Vol.403. P.43–71. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0330>
63. Jing S., Li X., Liu W., Li X. Brain-derived neurotrophic factor inhibits the wound-healing and cell proliferative ability of human airway epithelial cells in asthmatic children // *Med. Sci. Monit.* 2020. Vol.26. Article number:e923680. <https://doi.org/10.12659/MSM.923680>
64. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks // *Nat. Genet.* 2018. Vol.50. P.42–53. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>
65. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma // *Int. J. Gen. Med.* 2013. Vol.6. P.253–265. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S28156>
66. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma // *Allergy.* 2023. Vol. 78. № 4. P. 940-956. <https://doi.org/10.1111/all.15666>
67. Zhu Z., Hasegawa K., Camargo C.A. Jr, Liang L. Investigating asthma heterogeneity through shared and distinct genetics: insights from genome-wide cross-trait analysis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021. Vol.147. №3. P.796–807. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.004>
68. Reese R.M., Dourado M., Anderson K., Warming S., Stark K.L., Balestrini A. Behavioural characterization of a CRISPR-generated TRPA1 knockout rat in models of pain, itch, and asthma // *Sci. Rep.* 2020. Vol.10, №1. Article number: 979. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57936-5>
69. Bellani J.A. Genetics/epigenetics/allergy: The gun is loaded... But what pulls the trigger? // *Allergy Asthma Proc.* 2019. Vol.40, №2. P.76–83. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4205>
70. Cardenas A., Fadadu R., Bunyavanich S. Climate change and epigenetic biomarkers in allergic and airway diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023. Vol.152. №5. P.1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.011>
71. Liang L., Willis-Owen S.A., Laprise C., Wong K.C., Davies G.A., Hudson T.J., Binia A., Hopkin J.M., Yang I.V., Grundberg E., Busche S., Hudson M., Ronnblom L., Pastinen T.M., Schwartz D.A., Lathrop G.M., Moffatt M.F., Cookson W.O. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration // *Nature.* 2015. Vol.520, №7549. P.670–674. <https://doi.org/10.1038/nature14125>
72. Forno E., Wang T., Qi C. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study // *Lancet Respir. Med.* 2019. Vol.7, №4. P.336–346. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30466-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30466-1)
73. Qi C., Vonk J.M., van der Plaats D.A., Nieuwenhuis M.A.E., Dijk F.N., Aïssi D. Epigenome-wide association study identifies DNA methylation markers for asthma remission in whole blood and nasal epithelium // *Clin. Transl. Allergy.* 2020. Vol.10. Article number:60. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00365-4>
74. Vonk J.M., Nieuwenhuis M.A.E., Dijk F.N. Novel genes and insights in complete asthma remission: a genome-wide association study on clinical and complete asthma remission // *Clin. Exp. Allergy.* 2018. Vol.48, №10. P.1286–1296. <https://doi.org/10.1111/cea.13181>
75. Dijk F.N., Xu C., Melen E., Carsin A.E., Kumar A., Nolte I.M. Genetic regulation of IL1RL1 methylation and IL1RL1-a protein levels in asthma // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol.51, №3. Article number:1701377. <https://doi.org/10.1183/13993003.01377-2017>
76. Larouche M., Gagne-Ouellet V., Boucher-Lafleur A.M., Larose M.C., Plante S., Madore A.M. Methylation profiles of IL33 and CCL26 in bronchial epithelial cells are associated with asthma // *Epigenomics.* 2018. Vol.10, №12. P.1555–1568. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0044>
77. Van Asselt A.J., Pool R., Hottenga J.J., Beck J.J., Finnicum C.T., Johnson B.N., Kallsen N., Viet S., Huizenga P., de Geus E., Boomsma D.I., Ehli E.A., van Dongen J. Blood-based EWAS of asthma polygenic burden in the Netherlands twin register // *Biomolecules.* 2025. Vol.15, №2. Article number:251. <https://doi.org/10.3390/biom15020251>
78. Fila M., Pawlowska E., Szczepanska J., Blasiak J. Epigenetic connections of the TRPA1 ion channel in pain transmission and neurogenic inflammation – a therapeutic perspective in migraine? // *Mol. Neurobiol.* 2023. Vol.60, №9. P.5578–5591. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03428-2>
79. Achenbach J., Rhein M., Gombert S., Meyer-Bockenamp F., Buhck M., Eberhardt M., Leffler A., Frieling H., Karst M. Childhood traumatization is associated with differences in TRPA1 promoter methylation in female patients with multisomatoform disorder with pain as the leading bodily symptom // *Clin. Epigenetics.* 2019. Vol.11, №1. Article number:26. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0731-0>

80. Kuruvilla R.J. Epigenetic effects of polybrominated diphenyl ether exposure on airway hyperresponsiveness in offspring. 2020. URL: <http://jhir.library.jhu.edu/handle/1774.2/62683>
81. Ancelin M.L., Jaussent I., Ritchie K., Besset A., Ryan J., Dauvilliers Y. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) variants and promoter I methylation are associated with prolonged nocturnal awakenings in older adults // *J. Sleep Res.* 2023. Vol.32, №4. Article number:e13838. <https://doi.org/10.1111/jsr.13838>
82. Treble-Barna A., Heinsberg L.W., Stec Z., Breazeale S., Davis T.S., Kesbhat A.A., Chattopadhyay A., VonVille H.M., Ketchum A.M., Yeates K.O., Kochanek P.M., Weeks D.E., Conley Y.P. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) epigenomic modifications and brain-related phenotypes in humans: a systematic review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023. Vol.147. Article number:105078. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105078>
83. Fungaro Rissatti L., Wilson D., Palace-Berl F., de Mello Ponteciano B., Sardela de Miranda F., Alece Arantes Moreno I., Dos Santos Vieira T., Pereira Sorroche B., Rebolho Batista Arantes L.M., Madeira Alvares da Silva A., D'Almeida V., Demarzo M., Rodrigues de Oliveira D. BDNF methylation associated with stress in women: novel insights in epigenetics and inflammation // *Brain Behav. Immun. Health.* 2024. Vol.42. Article number:100900. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100900>

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
2. Sollis E., Mosaku A., Abid A., Buniello A., Cerezo M., Gil L., Groza T., Güneş O., Hall P., Hayhurst J., Ibrahim A., Ji Y., John S., Lewis E., A L MacArthur J., McMahon A., Osumi-Sutherland D., Panoutsopoulou K., Pendlington Z., Ramachandran S., Stefancsik R., Stewart J., Whetzel P., Wilson R., Hindorff L., Cunningham F., Lambert S.A., Inouye M., Parkinson H., Harris L.W. The NHGRI-EBI GWAS Catalog: knowledgebase and deposition resource. *Nucleic Acids Res.* 2023; 51(D1):D977–D985. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1010>
3. Ferreira M.A.R., Mathur R., Vonk J.M. Genetic architectures of childhood- and adult-onset asthma are partly distinct. *Am. J. Hum. Genet.* 2019; 104(4):665–684. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.022>
4. Augustine T., Al-Aghbar M.A., Al-Kowari M., Espino-Guarch M., van Panhuys N. Asthma and the missing heritability problem: necessity for multiomics approaches in determining accurate risk profiles. *Front. Immunol.* 2022; 13:822324. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.822324>
5. Lam H.C.Y., Hajat S., Chan E.Y.Y., Goggins W.B. 3rd. Different sensitivities to ambient temperature between first- and re-admission childhood asthma cases in Hong Kong – a time series study. *Environ. Res.* 2019; 170:487–492. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.002>
6. Luedders J., Poole J.A., Rorie A.C. Extreme weather events and asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2024; 44(1):35–44. <https://doi.org/10.1016/j.iaac.2023.07.001>
7. Deng L., Ma P., Wu Y., Ma Y., Yang X., Li Y., Deng Q. High and low temperatures aggravate airway inflammation of asthma: evidence in a mouse model. *Environ Pollut.* 2020; 256:113433. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113433>
8. Kim J.H., Jang Y.S., Kim H.I., Park J.Y., Park S.H., Hwang Y.I., Jang S.H., Jung K.S., Park H.S., Park C.S. Activation of transient receptor potential melastatin family member 8 (TRPM8) receptors induces proinflammatory cytokine expressions in bronchial epithelial cells. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020; 12(4):684–700. <https://doi.org/10.4168/aaair.2020.12.4.684>
9. Zhou Y. Asthma mortality attributable to ambient temperatures: a case-crossover study in China. *Environ. Res.* 2022; 214:114116. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114116>
10. Tuazon J.A., Kilburg-Basnyat B., Oldfield L.M., Wiscovitch-Russo R., Dunigan-Russell K., Fedulov A.V. Emerging insights into the impact of air pollution on immune-mediated asthma pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2022; 22(7):77–92. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01034-1>
11. Xu M., Zhang Y., Wang M. TRPV1 and TRPA1 in lung inflammation and airway hyperresponsiveness induced by fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>). *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019; 2019:7450151. <https://doi.org/10.1155/2019/7450151>
12. Grant T.L., Wood R.A. The influence of urban exposures and residence on childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2022; 33(5):e13784. <https://doi.org/10.1111/pai.13784>
13. Caceres A.I., Brackmann M., Elia M.D., Bessac B.F., del Camino D., D'Amours M., Witek J.S., Fanger C.M., Chong J.A., Hayward N.J., Homer R.J., Cohn L., Huang X., Moran M.M., Jordt S.E. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(22):9099–9104. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900591106>
14. Kabesch M., Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin. Immunopathol.* 2020; 42(1):43–60. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00777-w>
15. Sheikhpour M., Maleki M., Ebrahimi Vargoorani M., Amiri V. A review of epigenetic changes in asthma: methylation and acetylation. *Clin. Epigenetics.* 2021; 13(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01049-x>
16. Hudon Thibeault A.A., Laprise C. Cell-specific DNA methylation signatures in asthma. *Genes (Basel)* 2019;

10(11):932. <https://doi.org/10.3390/genes10110932>

17. Wasti B., Liu S.K., Xiang X.D. Role of epigenetics in the pathogenesis, treatment, prediction, and cellular transformation of asthma. *Mediators Inflamm.* 2021; 2021:9412929. <https://doi.org/10.1155/2021/9412929>

18. Kogan V., Millstein J., London S.J., Ober C., White S.R., Naureckas E.T., Gauderman W.J., Jackson D.J., Barraza-Villarreal A., Romieu I., Raby B.A., Breton C.V. Genetic-epigenetic interactions in asthma revealed by a genome-wide gene-centric search. *Hum. Hered.* 2020; 83(3):130–152. <https://doi.org/10.1159/000489765>

19. Brabenec L., Gupta S., Eichwald T., Rafei M., Talbot S. Decoding the neuroimmune axis in the atopic march: mechanisms and implications. *Curr. Opin. Immunol.* 2024; 91:102507. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2024.102507>

20. Wang J.C., Kulle A., Crosson T., Nikpoor A.R., Gupta S., Roger A., Rafei M., Thanabalasuriar A., Talbot S. Nociceptor neurons control pollution-mediated neutrophilic asthma. *bioRxiv [Preprint]* 2025: 2024.08.22.609202. <https://doi.org/10.1101/2024.08.22.609202>

21. Jordt S.E. TRPA1: an asthma target with a zing. *J. Exp. Med.* 2021; 218(4):e20202507. <https://doi.org/10.1084/jem.20202507>

22. Yao K., Dou B., Zhang Y., Chen Z., Li Y., Fan Z., Ma Y., Du S., Wang J., Xu Z., Liu Y., Lin X., Wang S., Guo Y. Inflammation – the role of TRPA1 channel. *Front. Physiol.* 2023; 14:1093925. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1093925>

23. Lu W., Wang Y., Hu W., Lin X., Tong X., Tian Y., Chen Y., Wang Y., Xiao Y., Yang H., Feng Y., Sun X. TRPA1 exacerbates selective retinal ganglion cell vulnerability under acute ocular hypertension. *Acta Neuropathol. Commun.* 2025; 13(1):70. <https://doi.org/10.1186/s40478-025-01974-5>

24. Zarneshan S.N., Fakhri S., Khan H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach. *Pharmacol. Res.* 2022; 177:106099. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106099>

25. Aravamudan B., Thompson M.A., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Mechanisms of BDNF regulation in asthmatic airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311(2):L270–L279. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00101/2016>

26. 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>

27. Meuchel L.W., Stewart A., Smelter D.F., Abcejo A.J., Thompson M.A., Zaidi S.I., Martin R.J., Prakash Y.S. Neurokinin-neurotrophin interactions in airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011; 301(1):L91–L98. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00320.2010>

28. Britt R.D., Thompson M.A., Wicher S.A. Smooth muscle brain-derived neurotrophic factor contributes to airway hyperreactivity in a mouse model of allergic asthma. *FASEB J.* 2019; 33(2):3024–3034. <https://doi.org/10.1096/fj.201801002R>

29. Watanabe T., Fajt M.L., Trudeau J.B. Brain-derived neurotrophic factor expression in asthma. Association with severity and type 2 inflammatory processes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53(6):844–852. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2015-0015OC>

30. Dragunas G., Woest M.E., Nijboer S., Bos S.T., van Asselt J., de Groot A.P., Vohlídalová E., Vermeulen C.J., Ditz B., Vonk J.M., Koppelman G.H., van den Berge M., Ten Hacken N.H.T., Timens W., Munhoz C.D., Prakash Y.S., Gosens R., Kistemaker L.E.M. Cholinergic neuroplasticity in asthma driven by TrkB signaling. *FASEB J.* 2020; 34(6):7703–7717. <https://doi.org/10.1096/fj.202000170R>

31. Ciobanu C., Reid G., Babes A. Acute and chronic effects of neurotrophic factors BDNF and GDNF on responses mediated by thermo-sensitive TRP channels in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res.* 2009; 1284:54–67. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.014>

32. Han Q., Liu D., Convertino M., Wang Z., Jiang C., Kim Y.H., Luo X., Zhang X., Nackley A., Dokholyan N.V., Ji R.R. miRNA-711 binds and activates TRPA1 extracellularly to evoke acute and chronic pruritus. *Neuron* 2018; 99(3):449–463.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.06.039>

33. Sreter K.B., Popovic-Grle S., Lampalo M., Konjevod M., Tudor L., Nikolac Perkovic M., Jukic I., Bingulac-Popovic J., Safic Stanic H., Markeljevic J., Pivac N., Svob Strac D. Plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration and BDNF/TrkB gene polymorphisms in Croatian adults with asthma. *J. Pers. Med.* 2020; 10(4):189. <https://doi.org/10.3390/jpm10040189>

34. Wang J.Y., Wang A.L., Han W., Mu Z.L. Association between a functional single nucleotide polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene and risk of child asthma. *Genet. Mol. Res.* 2015; 14(4):16233–16240. <https://doi.org/10.4238/2015.December.8.13>

35. Xie X., Zhu Y., Zhang J., Zhai C., Feng W., Pan Y., Liu L., Su X., Yang L., Li M. Association between Val66Met polymorphisms in brain-derived neurotrophic factor gene and asthma risk: a meta-analysis. *Inflamm. Res.* 2015; 64(11):875–883. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0869-y>

36. Gallo V., Dijk F.N., Holloway J.W., Ring S.M., Koppelman G.H., Postma D.S., Strachan D.P., Granell R., de Jongste J.C. TRPA1 gene polymorphisms and childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017; 28(2):191–198.

<https://doi.org/10.1111/pai.12673>

37. Kotova O.O., Gassan D.A., Naumov D.E., Shelud'ko E.G. [Effect of TRPA1 gene polymorphisms on predisposition to the formation of bronchial asthma]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 73:27–33 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-27-33>

38. Balestrini A, Joseph V, Dourado M, Reese R.M., Shields S.D., Rougé L., Bravo D.D., Chernov-Rogan T., Austin C.D., Chen H., Wang L., Villemure E., Shore D.G.M., Verma V.A., Hu B., Chen Y., Leong L., Bjornson C., Hötzel K., Gogineni A., Lee W.P., Suto E., Wu X., Liu J., Zhang J., Gandham V., Wang J., Payandeh J., Ciferri C., Estevez A., Arthur C.P., Kortmann J., Wong R.L., Heredia J.E., Doerr J., Jung M., Vander Heiden J.A., Roose-Girma M., Tam L., Barck K.H., Carano R.A.D., Ding H.T., Brillantes B., Tam C., Yang X., Gao S.S., Ly J.Q., Liu L., Chen L., Liederer B.M., Lin J.H., Magnuson S., Chen J., Hackos D.H., Elstrott J., Rohou A., Safina B.S., Volgraf M., Bauer R.N., Riol-Blanco L. A TRPA1 inhibitor suppresses neurogenic inflammation and airway contraction for asthma treatment. *J. Exp. Med.* 2021; 218(4):e20201637. <https://doi.org/10.1084/jem.20201637>

39. Zhang M., Ma Y., Ye X., Zhang N., Pan L., Wang B. TRP (transient receptor potential) ion channel family: structures, biological functions and therapeutic interventions for diseases. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023; 8(1):261. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01464-x>

40. Li J., Zhang H., Du Q., Gu J., Wu J., Liu Q., Li Z., Zhang T., Xu J., Xie R. Research progress on TRPA1 in diseases. *J. Membr. Biol.* 2023; 256(4-6):301–316. <https://doi.org/10.1007/s00232-023-00277-x>

41. Luostarinen S., Hämäläinen M., Hatano N., Muraki K., Moilanen E. The inflammatory regulation of TRPA1 expression in human A549 lung epithelial cells. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2021; 70:102059. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102059>

42. Lin J., Taggart M., Borthwick L., Fisher A., Brodrie M., Sassano M.F., Tarran R., Gray M.A. Acute cigarette smoke or extract exposure rapidly activates TRPA1-mediated calcium influx in primary human airway smooth muscle cells. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):9643. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89051-4>

43. Luostarinen S., Hämäläinen M., Pemmari A., Moilanen E. The regulation of TRPA1 expression and function by Th1 and Th2-type inflammation in human A549 lung epithelial cells. *Inflamm. Res.* 2023; 72(7):1327–1339. <https://doi.org/10.1007/s00011-023-01750-y>

44. Kuwaki T., Takahashi N. TRPA1 channel in the airway underlies protection against airborne threats by modulating respiration and behaviour. *J. Physiol.* 2024; 602(19):4755–4762. <https://doi.org/10.1113/JP284076>

45. Li C., Zhang H., Wei L., Liu Q., Xie M., Weng J., Wang X., Chung K.F., Adcock I.M., Chen Y., Li F. Role of TRPA1/TRPV1 in acute ozone exposure induced murine model of airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness. *J. Thorac. Dis.* 2022; 14(7):2698–2711. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-315>

46. Feng X., Xue Y., Bao R., Chen S., Yang H., Xie F., Sun J., Su X. Disruption of the vagal TRPA1-pulmonary neuroendocrine cell axis reduces asthma severity. *Allergy* 2025; 80(6):1715–1736. <https://doi.org/10.1111/all.16599>

47. Weng J., Liu Q., Li C., Feng Y., Chang Q., Xie M., Wang X., Li M., Zhang H., Mao R., Zhang N., Yang X., Chung K.F., Adcock I.M., Huang Y., Li F. TRPA1-PI3K/Akt-OPA1-ferroptosis axis in ozone-induced bronchial epithelial cell and lung injury. *Sci. Total Environ.* 2024; 918:170668. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.170668>

48. Tominaga M., Iwata M. TRPA1 and thermosensitivity. *J. Physiol. Sci.* 2025; 75(1):100010. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2025.100010>

49. Sinica V., Zimova L., Barvikova K., Macikova L., Barvik I., Vlachova V. Human and mouse TRPA1 are heat and cold sensors differentially tuned by voltage. *Cells* 2019; 9(1):57. <https://doi.org/10.3390/cells9010057>

50. Chen J., Kang D., Xu J., Lake M., Hogan J.O., Sun C., Walter K., Yao B., Kim D. Species differences and molecular determinant of TRPA1 cold sensitivity. *Nat. Commun.* 2013; 4:2501. <https://doi.org/10.1038/ncomms3501>

51. Moparthi L., Kichko T.I., Eberhardt M., Högestätt E.D., Kjellbom P., Johanson U., Reeh P.W., Leffler A., Filipovic M.R., Zygmunt P.M. Human TRPA1 is a heat sensor displaying intrinsic U-shaped thermosensitivity. *Sci. Rep.* 2016; 6:28763. <https://doi.org/10.1038/srep28763>

52. Memon T.A., Nguyen N.D., Burrell K.L., Scott A.F., Almetica-Roberts M., Rapp E. Wood smoke particles stimulate MUC5AC overproduction by human bronchial epithelial cells through TRPA1 and EGFR signaling. *Toxicol. Sci.* 2020; 174(2):278–290. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa006>

53. Yap J., Ueda T., Takeda N., Fukumitsu K., Fukuda S., Uemura T., Tajiri T., Ohkubo H., Maeno K., Ito Y., Kanemitsu Y., Niimi A. An inflammatory stimulus sensitizes TRPA1 channel to increase cytokine release in human lung fibroblasts. *Cytokine* 2020; 129:155027. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155027>

54. Distefano A., Orlando L., Partsinevelos K., Longhitano L., Emma R., Caruso M., Vicario N., Denaro S., Sun A., Giordano A., Tomasello B., Alanazi A.M., Li Volti G., Amorini A.M. Comparative evaluation of cigarette smoke and a heated tobacco product on microglial toxicity, oxidative stress and inflammatory response. *J. Transl. Med.* 2024; 22(1):876. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05688-5>

55. Wang M., Zhang Y., Xu M. 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>

56. Steib A., Rozmer K., Szöke É., Kun J., Farkas N., Feller D., Pongrácz J., Pohóczky K., Helyes Z. The TRPA1 cation channel is upregulated by cigarette smoke in mouse and human macrophages modulating lung inflammation. *Sci. Rep.* 2025; 15(1):10661. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-95662-y>
57. Jin L., Richardson A., Lynch J., Miller A., Sithu I., Lorkiewicz P., Srivastava S., Gao H., Riggs D.W., Srivastava S., Conklin D.J. Role of the transient receptor potential ankyrin-1 in the pulmonary, vascular, and systemic effects of short-term acrolein inhalation in mice: implications for the toxicity of electronic nicotine delivery systems. *Cardiovasc. Toxicol.* 2025; 25(4):523–540. <https://doi.org/10.1007/s12012-025-09978-2>
58. Li M. The neuro-immune interaction in airway inflammation through TRPA1 expression in CD4+ T cells of asthmatic mice. *Int. Immunopharmacol.* 2020; 86:106696. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106696>
59. Rapp E., Lu Z., Sun L., Serna S.N., Almestica-Roberts M., Burrell K.L., Nguyen N.D., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Mechanisms and consequences of variable TRPA1 expression by airway epithelial cells: effects of TRPV1 genotype and environmental agonists on cellular responses to pollutants in vitro and asthma. *Environ. Health Perspect.* 2023; 131(2):27009. <https://doi.org/10.1289/EHP11076>
60. Greenberg M.E., Xu B., Lu B., Hempstead B.L. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J. Neurosci.* 2009; 29(41):12764–12767. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3566-09.2009>
61. Li Q., Hu Y.Z., Gao S., Wang P.F., Hu Z.L., Dai R.P. ProBDNF and its receptors in immune-mediated inflammatory diseases: novel insights into the regulation of metabolism and mitochondria. *Front. Immunol.* 2023; 14:1155333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1155333>
62. Eggert S., Kins S., Endres K., Brigadski T. Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPP $\alpha$ /A $\beta$ -signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease. *Biol. Chem.* 2022; 403(1):43–71. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0330>
63. Jing S., Li X., Liu W., Li X. Brain-derived neurotrophic factor inhibits the wound-healing and cell proliferative ability of human airway epithelial cells in asthmatic children. *Med. Sci. Monit.* 2020; 26:e923680. <https://doi.org/10.12659/MSM.923680>
64. Demenais F., Margaritte-Jeannin P., Barnes K.C. Multiancestry association study identifies new asthma risk loci that colocalize with immune-cell enhancer marks. *Nat. Genet.* 2018; 50(1):42–53. <https://doi.org/10.1038/s41588-017-0014-7>
65. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int. J. Gen. Med.* 2013; 6:253–265. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S28156>
66. Stikker B.S., Hendriks R.W., Stadhouders R. Decoding the genetic and epigenetic basis of asthma. *Allergy* 2023; 78(4):940–956. <https://doi.org/10.1111/all.15666>
67. Zhu Z., Hasegawa K., Camargo C.A. Jr, Liang L. Investigating asthma heterogeneity through shared and distinct genetics: insights from genome-wide cross-trait analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147(3):796–807. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.004>
68. Reese R.M., Dourado M., Anderson K., Warming S., Stark K.L., Balestrini A. Behavioural characterization of a CRISPR-generated TRPA1 knockout rat in models of pain, itch, and asthma. *Sci. Rep.* 2020; 10:979. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57936-5>
69. Bellani J.A. Genetics/epigenetics/allergy: The gun is loaded... But what pulls the trigger? *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40(2):76–83. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4205>
70. Cardenas A., Fadadu R., Bunyavanich S. Climate change and epigenetic biomarkers in allergic and airway diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 152(5):1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.011>
71. Liang L., Willis-Owen S.A., Laprise C., Wong K.C., Davies G.A., Hudson T.J., Binia A., Hopkin J.M., Yang I.V., Grundberg E., Busche S., Hudson M., Ronnblom L., Pastinen T.M., Schwartz D.A., Lathrop G.M., Moffatt M.F., Cookson W.O. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015; 520(7549):670–674. <https://doi.org/10.1038/nature14125>
72. Forno E., Wang T., Qi C. DNA methylation in nasal epithelium, atopy, and atopic asthma in children: a genome-wide study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7(4):336–346. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30466-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30466-1)
73. Qi C., Vonk J.M., van der Plaats D.A., Nieuwenhuis M.A.E., Dijk F.N., Aissi D. Epigenome-wide association study identifies DNA methylation markers for asthma remission in whole blood and nasal epithelium. *Clin. Transl. Allergy* 2020; 10:60. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00365-4>
74. Vonk J.M., Nieuwenhuis M.A.E., Dijk F.N. Novel genes and insights in complete asthma remission: a genome-wide association study on clinical and complete asthma remission. *Clin. Exp. Allergy* 2018; 48(10):1286–1296. <https://doi.org/10.1111/cea.13181>
75. Dijk F.N., Xu C., Melén E., Carsin A.E., Kumar A., Nolte I.M. Genetic regulation of IL1RL1 methylation and IL1RL1-a protein levels in asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51(3):1701377. <https://doi.org/10.1183/13993003.01377-2017>
76. Larouche M., Gagne-Ouellet V., Boucher-Lafleur A.M., Larose M.C., Plante S., Madore A.M. Methylation profiles of IL33 and CCL26 in bronchial epithelial cells are associated with asthma. *Epigenomics* 2018; 10(12):1555–1568.

<https://doi.org/10.2217/epi-2018-0044>

77. Van Asselt A.J., Pool R., Hottenga J.J., Beck J.J., Finnicum C.T., Johnson B.N., Kallsen N., Viet S., Huizenga P., de Geus E., Boomsma D.I., Ehli E.A., van Dongen J. Blood-based EWAS of asthma polygenic burden in the Netherlands twin register. *Biomolecules* 2025; 15(2):251. <https://doi.org/10.3390/biom15020251>

78. Fila M., Pawlowska E., Szczepanska J., Blasiak J. Epigenetic connections of the TRPA1 ion channel in pain transmission and neurogenic inflammation – a therapeutic perspective in migraine? *Mol. Neurobiol.* 2023; 60(9):5578–5591. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03428-2>

79. Achenbach J., Rhein M., Gombert S., Meyer-Bockenamp F., Buhck M., Eberhardt M., Leffler A., Frieling H., Karst M. Childhood traumatization is associated with differences in TRPA1 promoter methylation in female patients with multisomatoform disorder with pain as the leading bodily symptom. *Clin. Epigenetics* 2019; 11(1):26. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0731-0>

80. Kuruvilla R.J. Epigenetic effects of polybrominated diphenyl ether exposure on airway hyperresponsiveness in offspring. 2020. Available at: <http://jhir.library.jhu.edu/handle/1774.2/62683>

81. Ancelin M.L., Jaussent I., Ritchie K., Besset A., Ryan J., Dauvilliers Y. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) variants and promoter I methylation are associated with prolonged nocturnal awakenings in older adults. *J. Sleep Res.* 2023; 32(4):e13838. <https://doi.org/10.1111/jsr.13838>

82. Treble-Barna A., Heinsberg L.W., Stec Z., Breazeale S., Davis T.S., Kesbhat A.A., Chattopadhyay A., VonVille H.M., Ketchum A.M., Yeates K.O., Kochanek P.M., Weeks D.E., Conley Y.P. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) epigenomic modifications and brain-related phenotypes in humans: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023; 147:105078. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105078>

83. Fungaro Rissatti L., Wilson D., Palace-Berl F., de Mello Ponteciano B., Sardela de Miranda F., Alece Arantes Moreno I., Dos Santos Vieira T., Pereira Sorroche B., Rebolho Batista Arantes L.M., Madeira Alvares da Silva A., D'Almeida V., Demarzo M., Rodrigues de Oliveira D. BDNF methylation associated with stress in women: novel insights in epigenetics and inflammation. *Brain Behav. Immun. Health* 2024; 42:100900. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100900>

---

**Информация об авторах:**

**Оксана Юрьевна Кытикова**, д-р мед. наук, 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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: [kytikova@yandex.ru](mailto:kytikova@yandex.ru)

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

**Марина Владимировна Антошок**, 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; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>; e-mail: [antonyukm@mail.ru](mailto:antonyukm@mail.ru)

**Татьяна Александровна Гвозденко**, д-р мед. наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: [vfdnz@mail.ru](mailto:vfdnz@mail.ru)

**Author information:**

**Oxana Yu. Kytikova**, MD, PhD, DSc (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>; e-mail: [kytikova@yandex.ru](mailto:kytikova@yandex.ru)

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

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

**Tatiana A. Gvozdenco**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor of RAS, Main Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Director of the Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>; e-mail: [vfdnz@mail.ru](mailto:vfdnz@mail.ru)

---

Поступила 02.09.2025  
Принята к печати 12.12.2025

Received September 02, 2025  
Accepted December 12, 2025

УДК 616.248-08:616-053.88/-89

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-150-158

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

К.А.Сюникова, М.В.Антонюк, Н.С.Юбицкая

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

**РЕЗЮМЕ.** Бронхиальная астма (БА) у лиц пожилого возраста представляет собой значимую медико-социальную проблему, что обусловлено высокой распространенностью заболевания, полиморбидностью, полипрагмазией и возрастными изменениями регуляторных систем организма. В обзоре рассматриваются современные подходы и особенности восстановительного лечения БА у лиц пожилого возраста. Обращается внимание на важность применения немедикаментозных методов в восстановительном лечении пожилых пациентов, включая физическую реабилитацию, дыхательную гимнастику, образовательные программы и физиотерапию. Представлены основные физиотерапевтические методы (ингаляционная терапия, лазеротерапия, ультразвуковая, магнитотерапия, электролечение, спелеоклиматотерапия, интервальная гипоксическая гиперокситерапия), механизмы их действия и доказательная база эффективности. Отмечено, что возраст не является противопоказанием для физиотерапевтического лечения. Особое внимание уделено принципам реабилитации у пожилых пациентов, требующим индивидуального, комплексного, дозированного и безопасного подхода с учетом возрастных особенностей и сопутствующей патологии. Отмечена недостаточная изученность долгосрочных эффектов и специфики применения многих методов в гериатрии. Дальнейшие исследования специфики применения физиотерапевтических методов у пожилых с учетом инволютивных процессов и сопутствующих заболеваний позволят разработать индивидуальные программы реабилитации. Подчеркивается необходимость повышения доступности и качества реабилитационной помощи для данной категории больных.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, пожилой возраст, восстановительное лечение, физиотерапия.

## TOPICAL ISSUES IN REHABILITATION TREATMENT OF ASTHMA IN THE ELDERLY

K.A.Syunikova, M.V.Antonyuk, N.S.Yubitskaya

*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.** Asthma in the elderly is a significant medical and social problem due to its high prevalence, polymorbidity, polypharmacy, and age-related changes in the body's regulatory systems. This review examines current approaches and features of the restorative treatment of asthma in the elderly. Attention is drawn to the importance of using non-drug methods in the restorative treatment of elderly patients, including physical rehabilitation, breathing exercises, educational programs, and physiotherapy. The main physiotherapeutic methods (inhalation therapy, laser therapy, ultrasound, magnetic therapy, electrotherapy, speleoclimatotherapy, interval hypoxic hyperoxytherapy), their mechanisms of action, and the evidence base for their effectiveness are presented. It is noted that age is not a contraindication for physiotherapy treatment. Particular attention is paid to the principles of rehabilitation in elderly patients, which require an individualized, comprehensive, dosed, and safe approach, taking into account age-related characteristics and comorbidities. Insufficient study of the long-term effects and specific application of many methods in geriatrics is noted. Further research into the specific ap-

### Контактная информация

Ксения Анатольевна Сюникова, аспирант, лаборатория 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, 73г. E-mail: ksenya-rose@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Kseniia A. Syunikova, MD, Postgraduate Student, 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 Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation. E-mail: ksenya-rose@mail.ru

### Для цитирования:

Сюникова К.А., Антонюк М.В., Юбицкая Н.С. Актуальные вопросы восстановительного лечения бронхиальной астмы у пожилых пациентов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.150–158. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-150-158

### For citation:

Syunikova K.A., Antonyuk M.V., Yubitskaya N.S. Topical issues in rehabilitation treatment of asthma in the elderly. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):150–158 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-150-158

plication of physiotherapy methods in the elderly, taking into account involutinal processes and comorbidities, will enable the development of individualized rehabilitation programs. The need to improve the accessibility and quality of rehabilitation care for this category of patients is emphasized.

*Key words: asthma, elderly age, rehabilitation treatment, physiotherapy.*

Бронхиальная астма (БА) остается одной из наиболее актуальных проблем современной пульмонологии. Это заболевание характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, приводящим к рецидивирующим эпизодам бронхиальной обструкции, что значительно снижает качество жизни пациентов и увеличивает нагрузку на систему здравоохранения [1, 2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность БА в мире продолжает расти, достигая 5–10% среди взрослого населения, при этом особую группу риска составляют лица пожилого возраста [3, 4].

Медико-социальная значимость БА у пожилых обусловлена рядом факторов. С возрастом увеличивается частота сопутствующих заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, остеопороз и др., что осложняет диагностику и лечение БА [5, 6]. У пациентов пожилого возраста чаще наблюдаются полипрагмазия и побочные эффекты от длительного применения лекарственных средств, что требует индивидуального подхода к терапии [7, 8]. Установлено, что возрастные изменения иммунной системы и снижение репаративных процессов способствуют более тяжелому течению заболевания у пожилых и увеличению частоты госпитализаций [9, 10].

На современном этапе основной целью лечения БА является достижение контроля заболевания. Лечение БА основывается на комплексном подходе, включающем как медикаментозные, так и немедикаментозные методы [1]. Ключевым вопросом достижения контроля над БА является выбор препаратов для базисной терапии. Особенности лечения БА у пожилых пациентов являются необходимость учета возрастных физиологических изменений, таких как снижение функции почек и печени, влияющее на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов [11, 12]. Для гериатрических пациентов необходимо подбирать препараты с оптимальным эффектом и меньшей вероятностью побочных проявлений (преимущественно ингаляционные формы), шире должны использоваться спейсеры, небулайзеры для оптимизации способов доставки лекарств. Кроме того, исследования показывают, что у данной категории пациентов часто наблюдается низкая приверженность к лечению, что связано с когнитивными нарушениями, социальной изоляцией и экономическими трудностями [13, 14].

К значимым факторам достижения контроля астмы в пожилом возрасте относится восстановительное лечение, включающее немедикаментозные методы, направленные на улучшение функционального состояния

дыхательной системы, снижение частоты обострений и повышение качества жизни [15, 16]. Особое внимание уделяется физиотерапевтическим методам, которые оказывают влияние на ключевые патогенетические звенья заболевания: воспаление, бронхиальную гиперреактивность, нарушение дренажной функции бронхов и иммунные нарушения [17, 18]. Следует отметить, что в современной физиотерапии нет верхнего возрастного барьера, который являлся бы противопоказанием для лечения [19].

Цель данной работы – рассмотреть основные методы восстановительного лечения БА и особенности их применения у лиц пожилого возраста.

### Немедикаментозные методы лечения бронхиальной астмы

Согласно данным исследований, рациональное сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов позволяет уменьшить использование лекарственных средств и значительно улучшить состояние пациента [20–22]. В клинических рекомендациях делается акцент на физическую реабилитацию и образовательные программы для пациентов и их родственников [1].

У больных астмой вне зависимости от тяжести течения заболевания физические нагрузки умеренной интенсивности приводят к улучшению качества жизни, уменьшению гиперреактивности бронхов, количества обострений, использования ингаляторов «по потребности», ночных симптомов, улучшению сна [23]. Пациентам с астмой, в том числе пожилым, рекомендуются тренировки на выносливость (аэробные нагрузки), которые могут проводиться как в виде непрерывных, так и интервальных тренировок на велотренажере или в виде ходьбы [24]. Ходьба обладает дополнительным преимуществом для пожилых людей, снижая риск падений и являясь доступным видом активности.

К методам немедикаментозного лечения БА относятся различные техники дыхательной гимнастики, направленные на уменьшение спазма бронхов, улучшение дренажной функции, расслабление дыхательной мускулатуры, укрепление мышц, участвующих в акте дыхания, увеличение подвижности диафрагмы и грудной клетки [25, 26]. Регулярная дыхательная гимнастика оказывает системное влияние на организм, повышает переносимость физических нагрузок, способствует улучшению оксигенации и может применяться как самостоятельный метод или в комбинации с лечебной физкультурой (ЛФК) [25]. Доказана эффективность таких методик, как гимнастика с экспираторным сопротивлением и техника Бутейко [25,

26].

Следует подчеркнуть, что образовательные программы являются важным механизмом повышения контроля над заболеванием, однако большинство больных астмой не имеют опыта обучения в астма-школах [27]. На современном этапе значимыми инструментами коммуникации пациентов с врачебным сообществом становятся дистанционные цифровые технологии, Интернет-ресурсы и социальные сети, позволяющие пациенту получать необходимые сведения о заболевании и ответы на актуальные вопросы в индивидуальном порядке, что особенно важно для маломобильных пожилых пациентов [27].

Физиотерапевтические методы занимают важное место в лечении БА благодаря своему неинвазивному характеру и способности воздействовать на различные механизмы заболевания [28].

Ингаляционная терапия является основой респираторной реабилитации при БА и заключается в использовании аэрозолей высокой и средней дисперсии, что обеспечивает доставку лекарственных веществ непосредственно в дыхательные пути [29]. Ключевыми преимуществами являются быстрое всасывание, создание высоких локальных концентраций в очаге поражения и минимизация системных побочных эффектов [29]. Применяемые препараты (муколитики, бронходилататоры) улучшают мукоцилиарный клиренс, снижают вязкость мокроты и купируют бронхоспазм, что приводит к уменьшению кашля, улучшению отхождения мокроты и снижению частоты обострений [3, 4, 29].

Результаты многочисленных исследований доказывают эффективность низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) при лечении больных всеми формами бронхиальной астмы [30]. НИЛИ обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и репаративным свойствами [21, 31]. Методики включают местное воздействие на область грудной клетки и надпочечников, а также внутрисосудистое лазерное облучение крови [5, 6, 32]. Лазерное излучение действует как неспецифический биостимулятор, модулируя иммунологическую реактивность и способствуя нормализации количества Т- и В-лимфоцитов [21, 31]. Терапевтический эффект реализуется через улучшение микроциркуляции, снижение сосудистой проницаемости и стимуляцию регенерации тканей, что обуславливает уменьшение воспаления и коррекцию дренажной функции бронхов [30, 32].

Применение высокочастотного ультразвука (880 кГц) вызывает микровибрацию на клеточном уровне, обеспечивая спазмолитический и противовоспалительный эффекты [29]. Исследования показывают, что ультразвук обладает дозозависимым иммуномодулирующим действием [21, 33]. Его лечебное влияние реализуется через улучшение кровообращения и стимуляцию дренажной функции бронхов, что способствует уменьшению бронхиальной обструкции и улучшению отхождения мокроты [7, 8].

Крайне высокочастотная терапия (КВЧ) оказывает выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, что подтверждается современными исследованиями [34, 35]. Механизм действия связан со снижением уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) и модуляцией функционального состояния дыхательной системы [34]. Курс КВЧ-терапии способствует уменьшению выраженности дневных и ночных симптомов астмы, снижает потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия и улучшает бронхиальную проходимость [35, 36].

Магнитотерапия занимает важное место. Воздействие низкочастотным магнитным полем оказывает седативный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты [29, 37]. Терапевтическое действие реализуется за счет улучшения микроциркуляции и снижения активности воспалительного процесса, что приводит к уменьшению частоты обострений и улучшению общего самочувствия пациентов [11, 12].

Использование синусоидальных модулированных токов (СМТ) и диадинамических токов (ДДТ) направлено на улучшение легочной гемодинамики и дренажной функции бронхов [29, 38]. Стимуляция дренажной функции и улучшение кровообращения под влиянием этих методов способствуют уменьшению бронхиальной обструкции и облегчению отхождения мокроты [13, 14].

Положительное влияние на течение БА оказывает спелеотерапия. Метод предполагает воздействие мелкодисперсного аэрозоля солей натрия и калия в условиях контролируемого микроклимата искусственной спелеокамеры [29]. Спелеотерапия оказывает бронходренажный, противовоспалительный и иммунокорректирующий эффекты, что проявляется улучшением функции внешнего дыхания и снижением вязкости мокроты [15, 16].

Интервальная гипоксическая гиперокситерапия (ИГГТ) все больше находит применение в восстановительном лечении БА. Метод, основанный на дозированном чередовании гипоксии и гипероксии, направлен на повышение устойчивости организма к кислородной недостаточности. Доказано, что ИГГТ способствует улучшению функции внешнего дыхания, стимулирует выработку эритропоэтина, что в комплексе приводит к улучшению кислородной емкости крови, снижению частоты обострений и повышению качества жизни пациентов [17, 18, 29].

#### **Особенности реабилитации пациентов пожилого возраста с бронхиальной астмой**

Применение физиотерапевтических методов у пациентов пожилого возраста имеет определенные особенности, связанные с возрастной перестройкой физиологических систем [19, 39]. Реабилитация пожилых пациентов с БА требует учета возрастных особен-

ностей, таких как снижение адаптационных возможностей организма, наличие сопутствующих заболеваний и полипрагмазия [28, 40]. Согласно данным литературы, доля пациентов пожилого возраста в физиотерапевтических отделениях остается недостаточной, что указывает на нереализованный потенциал данных методов в гериатрической практике [14].

Основные принципы реабилитации в гериатрии включают индивидуальный подход, комплексность, постепенность и безопасность. Индивидуальный подход подразумевает обязательный учет сопутствующей патологии, функционального состояния пациента и степени тяжести БА, что требует тщательной коррекции доз и продолжительности физиотерапевтических процедур [21, 28, 40]. Рекомендуется использование малых доз физической энергии, способных стимулировать собственные защитные силы организма без риска развития стрессовых реакций [40].

Принцип комплексности предполагает сочетанное применение физиотерапии с медикаментозным лечением, дыхательной гимнастикой и лечебной физкультурой, направленное на улучшение дренажной функции бронхов, снижение воспаления и коррекцию иммунных нарушений [29, 31].

Постепенность и дозированность нагрузок диктуют необходимость начинать лечение с минимальной интенсивности, плавно ее увеличивая под постоянным контролем состояния пациента и динамики заболевания [32, 33]. В ходе курса лечения параметры воздействия должны гибко корректироваться с учетом быстрой адаптации организма пожилого пациента к внешним раздражителям [40].

Принцип безопасности является первостепенным и требует исключения методов, потенциально способных вызвать обострение сопутствующих заболеваний, в первую очередь сердечно-сосудистых [29, 40]. Это обуславливает применение щадящих режимов и сокращенных курсов лечения [36, 38]. Особого внимания заслуживает повышенная чувствительность пожилых к ультрафиолетовому облучению и термическим раздражителям, которые могут провоцировать парадоксальные реакции [40].

Таким образом, восстановительное лечение БА у пожилых пациентов требует комплексного подхода. Физиотерапевтические методы играют важную роль в улучшении функционального состояния дыхательной системы, снижении частоты обострений и повышении качества жизни пациентов.

#### **Нерешенные вопросы восстановительного лечения бронхиальной астмы у пожилых пациентов**

Однако, несмотря на значительный прогресс в изучении и применении физиотерапевтических методов, остается ряд нерешенных проблем и недостаточно изученных аспектов. Во-первых, степень изученности эффективности физиотерапии у пожилых пациентов с

БА остается ограниченной. Большинство исследований сосредоточено на общих популяциях, тогда как специфика пожилого возраста, включая возрастные изменения иммунной системы, снижение адаптационных возможностей и наличие множественных сопутствующих заболеваний, требует более детального изучения. В частности, недостаточно данных о долгосрочных эффектах физиотерапии у пожилых пациентов, а также о влиянии этих методов на сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые патологии и сахарный диабет.

Открытыми вопросами остаются оптимальные дозировки и продолжительность курсов физиотерапии для пожилых пациентов. Учитывая повышенную чувствительность пожилых людей к внешним воздействиям, необходимы дополнительные исследования для определения безопасных и эффективных параметров физиотерапевтических процедур. Кроме того, недостаточно изучены комбинированные подходы, сочетающие физиотерапию с другими немедикаментозными методами, такими как дыхательная гимнастика и лечебная физкультура.

Также проблемой является недостаточная изученность механизмов действия некоторых физиотерапевтических методов, таких как КВЧ (крайне высокочастотная)-терапия и интервальная гипоксигиперокситерапия (ИГГТ), у пожилых пациентов. Хотя эти методы демонстрируют положительные результаты, их влияние на иммунную систему, микроциркуляцию и обменные процессы у пожилых людей требует дальнейшего изучения. В частности, необходимо уточнить, как возрастные изменения влияют на ответ организма на данные методы лечения.

Требует решения проблема недостаточной доступности физиотерапевтических методов для пожилых пациентов, особенно в условиях домашнего лечения. Согласно исследованию Киндрас М.Н., многие пожилые пациенты, использующие портативные аппараты (например, небулайзеры), не имеют достаточной информации о правилах их применения, что снижает эффективность терапии [29]. Это подчеркивает необходимость разработки образовательных программ для пациентов и их родственников, а также повышения квалификации медицинского персонала в области гериатрической физиотерапии.

#### **Заключение**

Актуальность проблемы восстановительного лечения БА у пожилых пациентов обусловлена высокой распространенностью заболевания, особенностями его течения в старшей возрастной группе и необходимостью оптимизации комплексного подхода к реабилитации данной категории пациентов. Несмотря на значительные успехи в области восстановительного лечения БА у пожилых пациентов, остается множество нерешенных вопросов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение специфики при-

менения физиотерапевтических методов у пожилых, разработку индивидуальных программ реабилитации с учетом возрастных особенностей и сопутствующих заболеваний, а также на повышение доступности этих методов для широкого круга пациентов. Только при условии комплексного подхода, учитывающего как медицинские, так и социальные аспекты, можно достичь значительного улучшения качества жизни пожилых пациентов с БА.

#### **Конфликт интересов**

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

#### **Conflict of interest**

*The authors declare no conflict of interest*

#### **Источники финансирования**

*Исследование проводилось без участия спонсоров*

#### **Funding Sources**

*This study was not sponsored*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2024). URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Main-Report-WMS-1.pdf>
2. World Health Organization (WHO). Asthma Fact Sheet, 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
4. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. Т.1. 640 с. ISBN: 978-5-4235-0262-1.
5. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2014. Vol.9. P.963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>
6. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. №6. С.87–93. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>
7. Трофимов В.И., Минеев В.Н., Миронова Ж.А., Сорокина Л.Н., Коростовцев Д.С. Возрастные особенности тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей, подростков и взрослых: необходимость объединять усилия // Медицинский совет. 2016. №15. С.28–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-28-32>
8. Авдеев С.Н., Волкова О.А., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Канукова Н.А., Куделя Л.М., Невзорова В.А., Недашковская Н.Г., Уханова О.П., Шульженко Л.В., Фассахов Р.С. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии // Терапевтический архив. 2020. Т.92, №2. С.119–123. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000555>
9. Насырова М.Ш., Жураева Х.И., Мухамеджанова М.Х. Особенности клинической характеристики больных с сочетанием бронхиальной астмы с артериальной гипертензией // Биология и интегративная медицина. 2019. №12(40). С.4–17. EDN: MHPLCG.
10. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // Пульмонология. 2018. Т.28, №3. С.341–358. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>
11. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Визель А.А., Демко И.В., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Фассахов Р.С. Принципы выбора терапии для больных легкой астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО // Российский аллергологический журнал. 2017. Т.14, №3. С.55–63. EDN: ZFUADB.
12. Емельянов А.В., Лещенкова Е.В., Сергеева Г.Р., Цуканова И.В. Современная терапия бронхиальной астмы // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2025. Т.104, №3. С.11–18. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-3-11-18>
13. Добрынина И.С., Будневский А.В., Кожевникова С.А. Бронхиальная астма в пожилом возрасте: особенности течения, психосоматического статуса и качества жизни пациентов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2012. №47. С.33–40. <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2012-0-47-33-40>
14. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Кулбаисов А.М., Курбачева О.М., Лещенко И.В., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С. Легкая бронхиальная астма: настоящее и будущее // Пульмонология. 2018. Т.28, №1. С.84–95. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>
15. Stridsman C., Axelsson M., Warm K., Backman H. Uncontrolled asthma occurs in all GINA treatment steps and is

associated with worse physical health – a report from the OLIN adult asthma cohort // *J. Asthma*. 2020. Vol.57, №12. P.1345–1354. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1713150>

16. Панова Е.А., Серов В.А., Шутов А.М., Бакунцева Н.Н., Кузовенкова М.Ю. Полипрагмазия у амбулаторных пациентов пожилого возраста // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2019. №2. С.16–22. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-2-16-22>

17. Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Гнеушева Т.Ю., Байтимерова И.В. Факторы риска неблагоприятных исходов у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19 на госпитальном и раннем постгоспитальном этапах // *Терапевтический архив*. 2023. Т.95, №1. С.57–65. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202049>

18. Miller R.L., Grayson M.H., Strothman K. New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021. Vol.148, №6. P.1430–1441. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.001>

19. Božek A., Filipowski M., Fischer A., Jarzab J. Characteristics of atopic bronchial asthma in seniors over 80 years of age // *Biomed Res. Int.* 2013. Vol.2013. Article number:689782. <https://doi.org/10.1155/2013/689782>

20. Battaglia S., Benfante A., Spatafora M., Scichilone N. Asthma in the elderly: a different disease? // *Breathe (Sheff)*. 2016. Vol.12, №1. P.18–28. <https://doi.org/10.1183/20734735.002816>

21. Scichilone N., Pedone C., Battaglia S., Sorino C., Bellia V. Diagnosis and management of asthma in the elderly // *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol.25, №4. P.336–342. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.01.004>

22. Wardzyńska A., Kubsik B., Kowalski M.L. Comorbidities in elderly patients with asthma: association with control of the disease and concomitant treatment // *Geriatr. Gerontol. Int.* 2015. Vol.15, №7. P.902–909. <https://doi.org/10.1111/ggi.12367>

23. Božek A., Rogala B., Bednarski P. Asthma, COPD and comorbidities in elderly people // *J. Asthma*. 2016. Vol.53, №9. P.943–947. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1170139>

24. Schleich F., Graff S., Guissard F., Henket M., Paulus V., Louis R. Asthma in elderly is characterized by increased sputum neutrophils, lower airway caliber variability and air trapping // *Respir. Res.* 2021. Vol.22, №1. Article number:41. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01619-w>

25. *Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.Н. Пономаренко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2025. 704 с.*

26. Овчинникова А.Н., Рассудова М.А., Куандыкова М.В. Физиотерапевтические методы лечения заболеваний органов дыхания // *Астма и аллергия*. 2018. №1. С.3–7. EDN: OVQQGB.

27. Асирян Е.Г., Новиков П.Д., Голубева А.И. Иммуномодулирующая терапия бронхиальной астмы с использованием методов физиотерапии // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2017. Т.16, №1. С.7–15. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.1.7>

28. Абрамович С.Г. Основы физиотерапии в гериатрии: учебное пособие. Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. 190 с. EDN: PUXRNB.

29. Киндрас М.Н., Ермакова А.Е. Физиотерапевтические методы в лечении пожилых больных // *Клиническая геронтология*. 2017. Т.23, №9-10. С.34. EDN: ZFRTQR.

30. Ерохина Г.А. Особенности физиотерапии в комплексном лечении больных пожилого возраста // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2012. №1. С.39–41. EDN: PGPGSJ.

31. Иващенко А.С., Дудченко Л.Ш., Каладзе Н.Н., Мизин В.И. Фенотипы бронхиальной астмы на санаторно-курортном этапе и персонализированные программы медицинской реабилитации // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2020. Т.97, №1. С.13–24. <https://doi.org/10.17116/kurort20209701113>

32. Юсупалиева М.М., Савченко В.М., Дудченко Л.Ш. Физиотерапевтические методы при реабилитации больных бронхиальной астмой // *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2017. Т.23, №2. С.18–24. EDN: YLJILP.

33. Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Юренко А.В., Фотина О.Н., Ходосова К.К. Комплексная реабилитация больных бронхиальной астмой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017. Вып.63. С.16–20. [https://doi.org/10.12737/article\\_58e32a86065e31.62595630](https://doi.org/10.12737/article_58e32a86065e31.62595630)

34. Rohrer V., Schmidt-Trucksäss A. Impact von bewegung, sport und rehabilitation bei asthma und COPD // *Ther. Umsch.* 2014. Vol.71, №5. P.295–300. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000516>

35. Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Шкагова Я.С., Иванчук Ю.С., Токмачев Р.Е. Значение физической активности для клинического течения бронхиальной астмы: обзор литературы // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021. Т.29, №1. С.161–170. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2021291161-170>

36. Garagorri-Gutiérrez D., Leiros-Rodríguez R. Effects of physiotherapeutic treatment in patients with bronchial asthma: a systematic review // *Physiother. Theory. Pract.* 2022. Vol.38, №4. P.487–498. <https://doi.org/10.1080/09593985.2020.1772420>

37. Xiong T., Bai X., Wei X., Wang L., Li F., Shi H., Shi Y. Exercise rehabilitation and chronic respiratory diseases:

effects, mechanisms, and therapeutic benefits // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023. Vol.18. P.1251–1266. <https://doi.org/10.2147/COPD.S408325>

38. van't Hul A.J., Frouws S., Van Den Akker E., Van Lummel R., Starrenburg-Razenberg A., van Bruggen A., Braunstahl G.-J., in't Veen J.C.C.M. Decreased physical activity in adults with bronchial asthma // *Respir. Med.* 2016. Vol.114. P.72–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.03.016>

39. Stubbs M.A., Clark V.L., McDonald V.M. Living well with severe asthma // *Breathe*. 2019. Vol.15, №2. P.e40–e49. <https://doi.org/10.1183/20734735.0165-2019>

40. Антонюк М.В., Юбицкая Н.С., Гвозденко Т.А., Лебедев С.В. Перспективы персонализированной восстановительной медицины // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2021. Вып.79. С.117–126. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-117-126>

## REFERENCES

1. 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>

2. World Health Organization (WHO). Asthma Fact Sheet, 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>

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

4. Chuchalin A.G., editor. [Respiratory medicine: a guide (Vol.1)]. Moscow: Litterra; 2017 (in Russian). ISBN: 978-5-4235-0262-1.

5. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S., Galkin D.V., Manakov L.G., Antonini P., Murphy M., Solodovnikov A.G., Bousquet J., Pereira M.H.S., Demko I.V. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9:963–974. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>

6. Arkhipov V.V., Grigorieva E.V., Gavrishina E.V. [Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study]. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2011; 6:87–93 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>

7. Trofimov V.I., Mineev V.N., Mironova Zh.A., Sorokina L.N., Korostovtsev D.S. [The age specifics of severe uncontrolled asthma in children, adolescents and adults: joining forces is a must]. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2016; 15:28–32 (in Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-28-32>

8. Avdeev S.N., Volkova O.A., Demko I.V., Ignatova G.L., Leshchenko I.V., Kanukova N.A., Kudelya L.M., Nevzorova V.A., Nedashkovskaya N.G., Ukanova O.P., Shulzhenko L.V., Fassakhov R.S. [Severe bronchial asthma patient care organization in various regions of the Russian Federation. From endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized choice of therapy]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive* 2020; 92(2):119–123 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000555>

9. Nasyrova M.Sh., Zhuraeva Kh.I., Mukhamedzhanova M.Kh. [Features of the clinical characteristics of patients with a combination of bronchial asthma and arterial hypertension]. *Biologiya i integrativnaya meditsina = Biology and Integrative Medicine* 2019; 12(40):4–17 (in Russian).

10. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudnikov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. [Prevalence, incidence, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2018; 28(3):341–358 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358>

11. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Vazel' A.A., Demko I.V., Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Ovcharenko S.I., Fassakhov R.S. [Principles of selecting therapy for patients with mild asthma RAACI and RRO agreed recommendations]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian journal of allergy* 2017; 14(3):55–63 (in Russian).

12. Emel'yanov A.V., Leshchenko E.V., Sergeeva G.R., Tsukanova I.V. [Modern therapy of bronchial asthma]. *Novyye Sankt-Peterburgskiyе vrachebnyye vedomosti = New St. Petersburg Medical Records* 2025; 104(3):11–18 (in Russian). <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2025-104-3-11-18>

13. Dobrynina I.S., Budnevskii A.V., Kozhevnikova S.A. [Bronchial asthma in the elderly: features of the course, psychosomatic status and quality of life of patients]. *Nauchno-meditsinskii vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya = Medical scientific bulletin of Central Chernozemye* 2012; 47:33–40 (in Russian). <https://doi.org/10.18499/1990-472X-2012-0-47-33-40>

14. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Kulbaisov A.M., Kurbacheva O.M., Leshchenko I.V., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S. [Mild bronchial asthma: the present and the future]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2018; 28(1):84–95 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-84-95>

15. Stridsman C., Axelsson M., Warm K., Backman H. Uncontrolled asthma occurs in all GINA treatment steps and is associated with worse physical health – a report from the OLIN adult asthma cohort. *J. Asthma* 2020; 57(12):1345–1354. <https://doi.org/10.1080/02770903.2020.1713150>
16. Panova E.A., Serov V.A., Shutov A.M., Bakumtseva N.N., Kuzovenkova M.Yu. [Polypharmacy in elderly outpatients]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk medico-biological journal* 2019; 2:16–22 (in Russian). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2019-2-16-22>
17. Avdeev S.N., Gainitdinova V.V., Pozdnyakova A.A., Vlasenko A.E., Gneusheva T.Yu., Baytimerova I.V. [Risk factors for adverse outcomes in elderly patients with bronchial asthma and severe COVID-19 at the hospital and early post-hospital stages]. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive* 2023; 95(1):57–65 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.01.202049>
18. Miller R.L., Grayson M.H., Strothman K. Advances in asthma: new understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148(6):1430–1441. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.001>
19. Božek A., Filipowski M., Fischer A., Jarzab J. Characteristics of atopic bronchial asthma in seniors over 80 years of age. *Biomed Res. Int.* 2013; 2013:689782. <https://doi.org/10.1155/2013/689782>
20. Battaglia S., Benfante A., Spatafora M., Scichilone N. Asthma in the elderly: a different disease? *Breathe (Sheff)* 2016; 12(1):18–28. <https://doi.org/10.1183/20734735.002816>
21. Scichilone N., Pedone C., Battaglia S., Sorino C., Bellia V. Diagnosis and management of asthma in the elderly. *Eur. J. Intern. Med.* 2014; 25(4):336–342. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.01.004>
22. Wardzyńska A., Kubsik B., Kowalski M.L. Comorbidities in elderly patients with asthma: association with control of the disease and concomitant treatment. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2015; 15(7):902–909. <https://doi.org/10.1111/ggi.12367>
23. Božek A., Rogala B., Bednarski P. Asthma, COPD and comorbidities in elderly people. *J. Asthma.* 2016; 53(9):943–947. <https://doi.org/10.3109/02770903.2016.1170139>
24. Schleich F., Graff S., Guissard F., Henket M., Paulus V., Louis R. Asthma in elderly is characterized by increased sputum neutrophils, lower airway caliber variability and air trapping. *Respir. Res.* 2021; 22(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01619-w>
25. Ponomarenko G.N., editor. [Physical and rehabilitation medicine: national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2025 (in Russian).
26. Ovchinnikova A.N., Rassudova M.A., Kuandykov M.V. [Physiotherapeutic methods for the treatment of respiratory diseases]. *Astma i allergiya* 2018; 1:3–7 (in Russian).
27. Asiryanyan E.G., Novikov P.D., Golubeva A.I. [Immunomodulatory therapy for bronchial asthma with the use of physiotherapeutic methods]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vitebsk Medical Journal* 2017; 16(1):7–15 (in Russian). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2017.1.7>
28. Abramovich S.G. [Fundamentals of physiotherapy in geriatrics: a textbook]. Irkutsk: Redaktsionno-izdatel'skiy otdel Irkutskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachey; 2008 (in Russian).
29. Kindras M.N., Ermakova A.E. [Physiotherapeutic methods in the treatment of elderly patients]. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology* 2017; 23(9–10):34 (in Russian).
30. Erokhina G.A. [Peculiarities of physiotherapy as a component of the combined treatment of aged patients]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya = Russian journal of physiotherapy, balneology and rehabilitation* 2012; 1:39–41 (in Russian).
31. Ivashchenko A.S., Dudchenko L.Sh., Kaladze N.N., Mizin V.I. [Phenotypes of bronchial asthma during the health resort period and personalized programs of medical rehabilitation]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury = Problems of balneology, physiotherapy and exercise therapy* 2020; 97(1):13–24 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/kurort20209701113>
32. Yusupalieva M.M., Savchenko V.M., Dudchenko L.Sh. [Physiotherapeutic methods in rehabilitation of patients with bronchial]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Herald of physiotherapy and health resort therapy* 2017; 23(2):18–24 (in Russian).
33. Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Yurenko A.V., Fotina O.N., Khodosova K.K. [Complex rehabilitation of patients with asthma]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2017; 63:16–20 (in Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_58e32a86065e31.62595630](https://doi.org/10.12737/article_58e32a86065e31.62595630)
34. Rohrer V., Schmidt-Trucksäss A. [Impact of exercise, sport and rehabilitation therapy in asthma and COPD]. *Ther. Umsch.* 2014; 71(5):295–300 (in German). <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000516>
35. Tribuntseva L.V., Budnevskii A.V., Shkatova Ya.S., Ivanchuk Yu.S., Tokmachev R.E. [Significance of physical activity for the clinical course of bronchial asthma: a literature review]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova = I.P. Pavlov Russian medical biological herald* 2021; 29(1):161–170 (in Russian). <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2021291161-170>
36. Garagorri-Gutiérrez D., Leiros-Rodríguez R. Effects of physiotherapeutic treatment in patients with bronchial

asthma: a systematic review. *Physiother. Theory. Pract.* 2022; 38(4):487–498. <https://doi.org/10.1080/09593985.2020.1772420>

37. Xiong T., Bai X., Wei X., Wang L., Li F., Shi H., Shi Y. Exercise rehabilitation and chronic respiratory diseases: effects, mechanisms, and therapeutic benefits. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2023; 18:1251–1266. <https://doi.org/10.2147/COPD.S408325>

38. van't Hul A.J., Frouws S., Van Den Akker E., Van Lummel R., Starrenburg-Razenberg A., van Bruggen A., Braunstahl G.-J., in't Veen J.C.C.M. Decreased physical activity in adults with bronchial asthma. *Respir. Med.* 2016; 114:72–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.03.016>

39. Stubbs M.A., Clark V.L., McDonald V.M. Living well with severe asthma. *Breathe* 2019; 15(2):e40–e49. <https://doi.org/10.1183/20734735.0165-2019>

40. Antonyuk M.V., Yubitskaya N.S., Gvozdenko T.A., Lebedev S.V. [Prospects of personalized restorative medicine]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 79:117–126 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-79-117-126>

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

**Ксения Анатольевна Сюникова**, аспирант, лаборатория 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: [ksenya-rose@mail.ru](mailto:ksenya-rose@mail.ru)

**Kseniia A. Syunikova**, MD, Postgraduate Student, 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: [ksenya-rose@mail.ru](mailto:ksenya-rose@mail.ru)

**Марина Владимировна Антошок**, 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](mailto: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](mailto:vfdnz@mail.ru)

**Наталья Сергеевна Юбицкая**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория 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: [natalia.yb@mail.ru](mailto:natalia.yb@mail.ru)

**Natalia S. Yubitskaya**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Laboratory of Rehabilitative Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment; e-mail: [natalia.yb@mail.ru](mailto:natalia.yb@mail.ru)

---

Поступила 26.01.2026

Принята к печати 05.03.2026

Received January 26, 2026

Accepted March 5, 2026

---

Подписано к печати 15.03.2026. Дата выхода из печати 25.03.2026. Дата выхода в свет: 25.03.2026. Сверстано в ДНЦ ФПД, отпечатано в типографии ООО "Издательско-полиграфический комплекс ОДЕОН", г. Благовещенск, ул. Вокзальная, 75. Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 18,4. 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.